

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

ТКАЧУК ОЛЕСЯ ЮРІЇВНА

УДК 615.014.2:615.454.1:618.1

**РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ
КОМБІНОВАНОГО ОЛІЙНОГО ФІТОПРЕПАРАТУ
ГЕПАТОТРОПНОЇ ДІЇ**

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи
та судова фармація

Автореферат
на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Харків – 2017

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі аптечної технології ліків імені Д. П. Сала 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
КОРИТНЮК РАЇСА СЕРГІЇВНА,
Національна медична академія післядипломної освіти
імені П. Л. Шупика, м. Київ, професор кафедри
фармацевтичної технології і біофармації;

кандидат фармацевтичних наук, доцент
ПУЧКАН ЛЮБОВ ОЛЕКСАНДРІВНА,
Запорізький державний медичний університет,
доцент кафедри технології ліків.

Захист відбудеться « 29 » червня 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 « 29 » травня 2017 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор фармацевтичних наук, професор

О. В. Посилкіна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. За даними ВООЗ, у світі кількість хворих із різною патологією гепатобіліарної системи перевищує 2 млрд осіб. В Україні за останні 10 років поширеність хронічних гепатитів і цирозів печінки збільшилася щонайменше в 2,5 рази.

Лікування захворювань печінки передбачає комплексну фармакотерапію, що включає етіологічну терапію лікарськими засобами, які впливають на чинник захворювання, і патогенетичну терапію медикаментами, здатними покращувати структуру і функціональну активність гепатоцитів. Існування мультифакторних ланок патогенезу гепатитів пояснює порушення функцій і метаболізму не тільки печінки, але й інших життєво важливих органів і систем, що вимагає призначення лікарських засобів, які, крім реалізації гепатотропного ефекту, мають загальну органопротекторну дію.

Використання рослинної сировини забезпечує широкий спектр фармакологічної дії. Значно більший асортимент фітопрепаратів дозволяє індивідуалізувати терапію, проводити адекватну заміну, завдяки наявності біологічно активних речовин спостерігається моделювальний вплив цих препаратів на імунітет та обмін речовин. Особливо цікавими є олійні екстракти, оскільки рослинні олії відомі своєю нетоксичністю, доступністю та прийнятними екстракційними властивостями, дозволяють отримувати сумарні фітопрепарати з високим вмістом діючих речовин. Крім того, одержані олійні екстракти в подальшому можуть використовуватись для уведення в інші лікарські форми без попереднього упарювання і сушіння.

Розробкою та дослідженням олійних екстрактів в Україні і за кордоном займаються такі вчені, як А. Н. Шиков, В. А. Коротков, О. А. Малюгіна, Н. І. Шарикіна, О. В. Чечета, О. В. Тринєєва, R. D. O'Brien, N. V. Dar, A. Gupta та ін.

Враховуючи обмежений асортимент на фармацевтичному ринку України лікарських препаратів у формі олійних екстрактів, актуальною є розробка комплексного засобу на основі рослинної олії. При вирішенні цього завдання необхідно визначити фізико-хімічні та фармакотехнологічні властивості ЛРС, оптимальну концентрацію екстрагенту, обґрунтувати метод і тривалість процесу екстракції, способи очищення екстракту.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної і синтетичної сировини» (номер державної реєстрації 0114U000945) і проблемної комісії «Фармація» МОЗ та НАМН України.

Мета і завдання дослідження. Метою роботи є фармацевтична розробка комбінованого олійного фітопрепарату «Олеосил» гепатотропної дії, яка включає наукове обґрунтування складу, технології, строків зберігання та МКЯ комбінованого лікарського засобу.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- проаналізувати та узагальнити дані джерел літератури щодо сучасного стану профілактики і терапії захворювань печінки;

- теоретично обґрунтувати та розробити склад комбінованого олійного фітопрепарату «Олеосил» гепатотропної дії на підставі комплексу фармакотехнологічних, фізико-хімічних та біологічних досліджень;
- теоретично та експериментально обґрунтувати підхід до розробки оптимальної технології лікарського препарату й апробувати її в умовах промислового виробництва;
- визначити критичні стадії та параметри технологічного процесу отримання олійного фітоекстракту;
- визначити основні показники якості фітоекстракту «Олеосил», розробити та апробувати в умовах промислового виробництва проект МКЯ;
- дослідити стабільність фітоекстракту «Олеосил», обґрунтувати тип пакування, умови і термін його зберігання;
- проаналізувати та узагальнити результати фармакологічних досліджень розробленого олійного фітоекстракту.

Об'єкти дослідження. Лікарська рослинна сировина (моркви дикої плоди, кукурудзи стовпчики з приймочками, ромашки квітки), рослинні олії (розторопші, кукурудзяна), модельні зразки фітокомпозиції лікарської рослинної сировини для олійного фітоекстракту «Олеосил» та фітоекстракт «Олеосил», процес одержання препарату.

Предмет дослідження: науково обґрунтований склад і раціональна промислова технологія комбінованого олійного фітоекстракту; проекти МКЯ та технологічного промислового регламенту виробництва комбінованого олійного фітоекстракту.

Методи дослідження. При вирішенні поставлених у роботі завдань були застосовані такі методи дослідження:

- бібліосемантичний, аналітичний, логічний – при проведенні аналізу джерел літератури, нормативно-правової бази та обґрунтування економічної доцільності розробки й упровадження нового оригінального комбінованого олійного фітопрепарату «Олеосил» гепатотропної дії;
- маркетинговий аналіз – з метою дослідження сегмента вітчизняного фармацевтичного ринку лікарських препаратів гепатотропної дії;
- фармакотехнологічні (плинність, насипна маса, порізність сировини, коефіцієнт поглинання екстрагенту та ін.);
- фізичні, хімічні та фізико-хімічні (екстрактивні речовини, втрата в масі при висушуванні, ТШХ, потенціометричне визначення рН, ВЕРХ, газова хроматографія, абсорбційна спектрофотометрія та ін.);
- біологічні (мікробіологічні і фармакологічні);
- математичної статистики (обробка результатів).

Наукова новизна одержаних результатів. На підставі результатів фармакотехнологічних, фізико-хімічних та біологічних досліджень уперше науково обґрунтовано оптимальний склад і технологію лікарського засобу – комбінованого олійного фітопрепарату під умовною назвою «Олеосил» гепатотропної дії на основі оригінальної композиції лікарських рослин (патент України на корисну модель № 106105 «Рослинний засіб гепатопротекторної дії» від 11.04.2016 р.).

Уперше в результаті фармакотехнологічних і біофармацевтичних досліджень розроблено раціональну технологію комбінованого олійного фітопрепарату, яку ап-

робовано в умовах промислового виробництва ТОВ «Чиста флора» (м. Вишневе). Науково обґрунтовано та експериментально підтверджено критичні технологічні параметри, що забезпечують стабільність розробленого препарату.

Уперше з використанням сучасних методів дослідження вивчено фізико-хімічні властивості фітопрепарату, розроблено методики якісного та кількісного аналізу діючих речовин і проект МКЯ на комбінований олійний фітопрепарат «Олеосил». Встановлено оптимальні умови зберігання розробленого препарату, що забезпечують його стабільність протягом 27 місяців.

Фармакологічними дослідженнями доведено раціональність складу та ефективність застосування запропонованого рослинного засобу, а також його біологічну безпечність.

Практичне значення одержаних результатів. На підставі експериментальних досліджень створено і запропоновано для практичної медицини новий оригінальний комбінований олійний фітопрепарат «Олеосил» гепатотропної дії.

Розроблено технологічний регламент і проект МКЯ на виробництво фітопрепарату «Олеосил», що були апробовані в умовах виробництва ТОВ «Чиста флора» (акт впровадження від 19.01.2016 р.).

Окремі фрагменти роботи упроваджені у навчальний процес: кафедр фармакогнозії (акт впровадження від 10.09.2014 р.) та заводської технології ліків (акт впровадження від 24.09.2014 р.) Національного фармацевтичного університету; кафедри промислової технології з курсом ФПК і ПК Вітебського державного медичного університету (акт впровадження від 01.10.2014 р.); кафедри фармації Буковинського державного медичного університету (акт впровадження від 08.10.2014 р.); кафедри технології ліків та біофармації Львівського національного медичного університету імені Д. Галицького (акт впровадження від 13.09.2014 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. У комплексних дослідженнях, проведених колективом співавторів публікацій, особисто дисертантом: зібрано, проаналізовано та узагальнено дані сучасних літературних джерел за визначеним напрямком і щодо стану вітчизняного фармацевтичного ринку лікарських препаратів, зокрема рослинного походження, гепатотропної дії; проведено фармакотехнологічні та фізико-хімічні дослідження модельних зразків та розробленого препарату; систематизовано, проаналізовано і статистично оброблено результати випробувань; відпрацьовано методики якісного та кількісного аналізу препарату і розроблено проект МКЯ на їх основі; встановлено терміни придатності лікарського засобу «Олеосил»; узагальнено результати експериментальних досліджень з вивчення специфічної активності й нешкідливості розробленого фітоекстракту; розроблено проект промислового технологічного регламенту на препарат.

Розробку методик визначення якісного і кількісного вмісту діючих речовин у препараті «Олеосил» проведено на базі науково-дослідної лабораторії НФаУ під керівництвом к. х. н., доц. С. М. Губарь; біологічні дослідження виконані на кафедрі біотехнології НФаУ під керівництвом д. ф. н., проф. О. П. Стрілець; фармакологічні дослідження проведено на базі кафедри клінічної лабораторної діагностики НФаУ під керівництвом д. мед. н., професора С. І. Крижної.

Персональний внесок у всіх опублікованих зі співавторами

(Л. І. Вишневіською, Т. М. Зубченко, В. І. Горлачовою (Марків), Є. І. Бисагою, С. В. Гарною, К. О. Дегтяр'овою, М. Л. Бавикиною, Л. А. Ковпак) працях наводиться за текстом дисертації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи викладались на таких науково-практичних міжнародних конференціях, симпозіумах і конгресах: III Всеукраїнська науково-практична конференція «Хімія природних сполук» (м. Тернопіль, 2012); Національний конгрес «Клінічна фармація: 20 років в Україні» (м. Харків, 2013); I Міжнародна науково-практична конференція «Функціональні харчові продукти – дієтичні добавки – як дієвий засіб різнопланової профілактики захворювань» (м. Харків, 2013); 17-й Міжнародний конгрес «Phytopharm 2013» (м. Відень, Австрія, 2013); II науково-практична конференція з міжнародною участю «Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике» (м. Алмати, Казахстан, 2013); I Міжнародна науково-практична internet-конференція «Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин» (м. Харків, 2014); Міжнародний симпозіум молодих учених «Plants in pharmacy & nutrition» (м. Вроцлав, Польща, 2014); IV міжнародна науково-практична конференція «Фармацевтический кластер как интеграция науки, образования и производства» (м. Белгород, РФ, 2014); IV науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (м. Харків, 2014); I Міжнародна науково-практична internet-конференція «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (м. Харків, 2014); Міжнародна науково-практична конференція «Пріоритети сучасної медицини : теорія і практика» (м. Одеса, 2015); Міжнародна науково-практична internet-конференція «Аналітична хімія у фармації» (м. Харків, 2015); 67 науково-практична конференція «Актуальные вопросы современной медицины и фармации» (м. Вітебськ, Білорусь, 2015); X науково-практична конференція молодих учених і студентів ТДМУ імені Абу алі ібні Сіно з міжнародною участю (м. Душанбе, Таджикистан, 2015); дистанційна науково-практична конференція студентів та молодих учених «Инновации в медицине и фармации» (м. Мінськ, Білорусь, 2015); 6-та Міжнародна фармацевтична конференція «Science and practice 2015» (м. Каунас, Литва, 2015); II Міжнародна науково-практична internet-конференція «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (м. Харків, 2015); II Міжнародна науково-практична internet-конференція «Аналітична хімія у фармації» (м. Харків, 2016); II Міжнародна науково-практична internet-конференція «Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин» (м. Харків, 2016); VIII Національний з'їзд фармацевтів України «Фармація XXI століття : тенденції та перспективи» (м. Харків, 2016).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 28 наукових праць, зокрема 7 наукових статей у фахових виданнях (2 із них у наукових виданнях інших держав), 1 патент на корисну модель, 20 тез доповідей.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 165 сторінках машинопису, складається зі вступу, шести розділів, загальних висновків, списку використаних джерел, додатків. Робота ілюстрована 29 таблицями, 27 рисунками. Бібліографія містить 205 джерел літератури, з них 59 іноземних авторів.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** дисертаційної роботи розкривається актуальність теми, сформульовано мету і завдання досліджень, визначено наукову новизну та практичне значення отриманих результатів.

У **першому розділі «Сучасний стан та перспективи створення лікарських препаратів для лікування захворювань печінки (огляд літератури)»** проведено аналіз та узагальнено дані сучасних джерел літератури щодо етіопатогенезу, симптоматики й особливостей захворювань печінки і сучасних аспектів їх лікування. Обґрунтовано доцільність використання лікарської рослинної сировини у складі лікарських засобів для фармакотерапії. Доведено доцільність розробки й упровадження нового оригінального лікарського препарату – комплексного олійного фітоекстракту.

У **другому розділі «Обґрунтування загальної концепції досліджень. Об'єкти і методи досліджень»** викладено загальну методологію проведення досліджень з фармацевтичної розробки комбінованого олійного фітопрепарату, наведено характеристику АФІ та допоміжних речовин, які використовувались при його створенні.

Наведено раціональний алгоритм досліджень та обґрунтовано вибір методів фармакотехнологічних, фізико-хімічних і біофармацевтичних досліджень і методик визначення активних фармацевтичних інгредієнтів у розробленому препараті.

Третій розділ «Розробка складу і технології отримання сумарного олійного екстракту гепатотропної дії». Дані, отримані в ході попередніх фітохімічних досліджень і з систематизованого літературного матеріалу, показали перспективність створення на основі рослинної композиції моркви дикої плодів, ромашки квіток та кукурудзи стовпчиків з приймочками фітопрепарату у формі олійного екстракту з потенційною гепатотропною дією.

При розробці препарату для лікування захворювань печінки ми враховували необхідність використання рослин, які володіють літолітичною, гемостатичною, спазмолітичною, протизапальною дією. Відсоткове співвідношення компонентів обґрунтовували теоретично з урахуванням внеску кожного компонента у кінцевий лікувальний ефект та експериментально, за результатами первинного фармакологічного скринінгу, й обрали фітокомпозицію з моркви дикої плодів, ромашки квіток і кукурудзи стовпчиків з приймочками у рівних співвідношеннях (1 : 1 : 1), умовно назвавши її «Олеосил».

Подальші дослідження стосувались вивчення основних технологічних параметрів обраних видів ЛРС та їх суміші, вибору екстрагенту, вивчення кінетики процесу екстрагування та визначення оптимального методу й параметрів екстракції.

Технологічні параметри для багатьох видів рослинної сировини відомі, але вони залежать від методу подрібнення та використовуваного обладнання і можуть суттєво змінюватися, що робить необхідним їх вивчення при розробці нових препаратів.

Результати визначення основних технологічних параметрів рослинної сировини наведені у табл. 1.

**Результати визначення основних технологічних параметрів
рослинної сировини та фітокомпозиції**

Параметри / Значення	Моркви дикої плоди	Ромашки квітки	Кукурудзи стовпчики з приймочками	Фітокомпозиція
Втрата в масі при висушуванні, %	10,230 ± 0,320	7,530 ± 0,260	9,120 ± 0,350	8,940 ± 0,270
Коефіцієнт поглинання екстрагенту, г / г	1,930 ± 0,110	2,470 ± 0,150	2,120 ± 0,120	2,220 ± 0,120
Питома густина, г/см ³	1,334 ± 0,035	1,241 ± 0,039	1,329 ± 0,035	1,292 ± 0,037
Об'ємна густина, г/см ³	0,697 ± 0,034	0,528 ± 0,023	0,511 ± 0,027	0,567 ± 0,023
Насипна маса, г/см ³	0,323 ± 0,015	0,151 ± 0,011	0,139 ± 0,007	0,211 ± 0,009
Пористість сировини	0,477	0,574	0,615	0,561
Порізність шару сировини	0,536	0,695	0,727	0,627
Вільний об'єм шару сировини	0,757	0,870	0,895	0,836

Примітка. n = 5, p ≤ 0,05

Аналізуючи отримані результати (табл. 1), можна зробити висновок, що рослинна сировина у складі фітокомпозиції досить неоднорідна, деякі з її технологічних параметрів варіюють у широких межах. Досліджена сировина за показником «Втрата в масі при висушуванні» відповідає вимогам специфікації та ДФУ. Визначена насипна маса моркви дикої плодів відрізняється від насипної маси ромашки квіток та кукурудзи стовпчиків з приймочками в 2-2,5 рази. Порізність та вільний об'єм шару сировини моркви дикої плодів також значно менші за такі в обох інших видах сировини, що входять до складу фітокомпозиції. Отже, для отримання однорідної суміші сировини буде потрібен дещо більший час перемішування, а швидкість процесу екстракції окремих видів сировини в складі фітокомпозиції може суттєво відрізнятися.

Фітокомпозиція має досить низькі значення насипної маси, тому це треба враховувати при виборі обладнання для змішування та екстрагування. Пористість та порізність фітокомпозиції мають середні значення, тому потенційну пропускну здатність шару сировини можна вважати задовільною. Визначення коефіцієнта поглинання екстрагенту сировиною необхідно для проведення розрахунків при розробці технології препарату.

Як лікарську форму для перорального вживання нами запропоновано олійний фітоекстракт, перевагою якого є те, що рослинні олії нетоксичні, містять широкий спектр біологічно активних речовин. Олійна екстракція дозволяє отримувати насичені екстракти без попереднього випарювання та сушіння. Як ліпофільні розчинники олії сприяють вивільненню цілої групи цінних жиророзчинних компонентів, які містяться в рослинній сировині, таких, як каротиноїди, стероїди, токофероли, ретинол, хлорофіли, органічні і жирні кислоти, ненасичені жирні кислоти, вітаміни груп К, D, ефірні олії та інші сполуки.

У фармації використовують лляну, соняшкову, кукурудзяну, оливкову та інші олії. Як екстрагент для модельних зразків нами було обрано олії соняшкову та кукурудзяну, враховуючи, що це звичні для українців продукти і в Україні є їх достатня сировинна база.

Для отримання олійних екстрактів модельні зразки отримували на рафінованій соняшковій та кукурудзяній оліях у різних співвідношеннях методом мацерації при температурі 45 ± 5 °С. Оцінювання отриманих екстрактів проводили за вмістом суми каротиноїдів та суми хлорофілів.

Графіки залежності виходу суми каротиноїдів та суми хлорофілів від співвідношення сировина : екстрагент із модельних зразків олійних екстрактів, отриманих на соняшковій та кукурудзяній олії, як наведено на рис. 1 і 2.

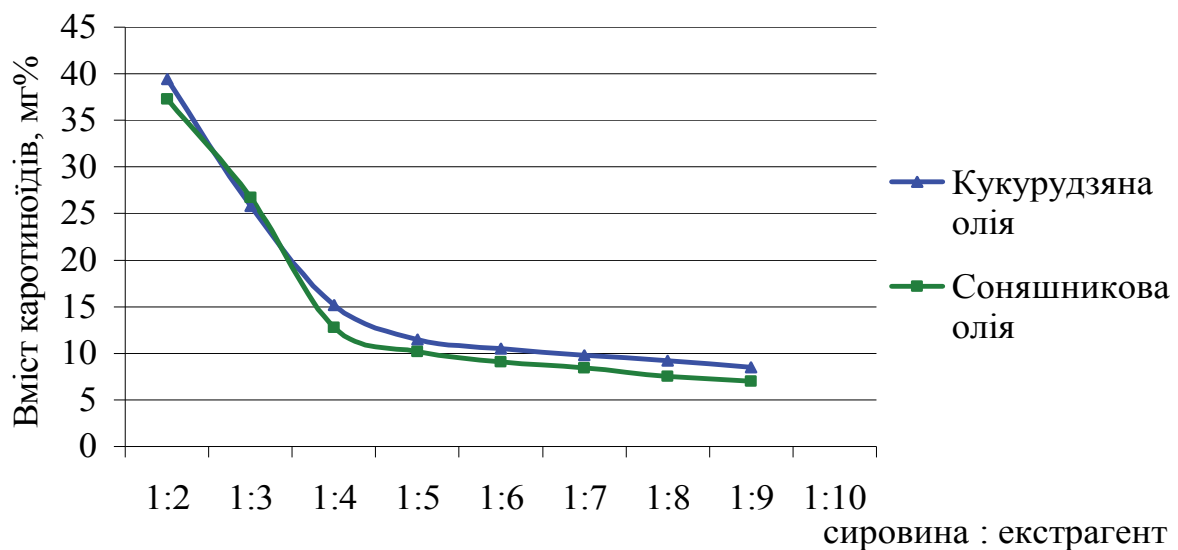


Рис. 1. Графік залежності виходу каротиноїдів від співвідношення сировина : екстрагент та виду рослинної олії

Як видно з рис. 1, оптимальним співвідношенням сировина : екстрагент можна вважати 1 : 5, при якому вихід суми каротиноїдів становив 19,5 та 15,2 мг% при використанні кукурудзяної та соняшкової олій відповідно. При збільшенні співвідношення до 1 : 6 та вище вміст каротиноїдів різко зменшується. Оскільки технологія олійних екстрактів не передбачає їх згущування, то цей фактор є критичним.

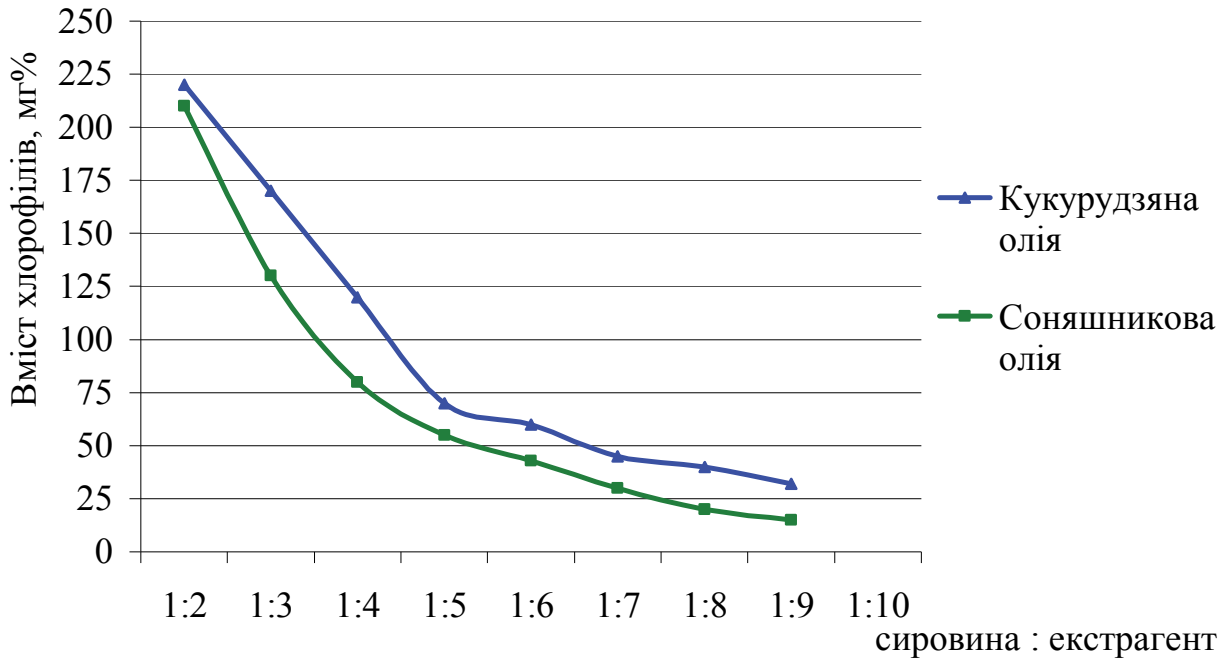


Рис. 2. Графік залежності виходу хлорофілів від співвідношення сировина: екстрагент та виду рослинної олії

Як видно з рис. 2, за вмістом суми хлорофілів вищі показники спостерігаються у дослідного зразка, отриманого на кукурудзяній олії при співвідношенні сировина : екстрагент (1 : 5), – 180 мг%. Подальше збільшення співвідношення не мало сенсу, оскільки концентрація хлорофілів відчутно зменшувалася зі збільшенням кількості екстрагенту. Порівнюючи олії кукурудзяну та соняшникову, можна відзначити, що незначну перевагу за виходом каротиноїдів і хлорофілів має кукурудзяна олія, тому саме її ми використовували для подальших досліджень

В олійні екстракти легко переходять жиророзчинні речовини і практично не витягуються гідрофільні. Забезпечити перехід БАР середньої полярності із сировини в олію можна шляхом використання системи розчинників, що не змішуються. Модельні зразки фітокомпозиції зволожували 40, 70 та 90% етанолом і залишали для набрякання протягом 2 год. Після цього заливали підігрітою до 45 °С олією кукурудзи до отримання «дзеркала» і залишали на гарячій водяній бані настоюватися протягом 10 год. Температуру екстракції підтримували 45 ± 5 °С.

Охолоджений фітоолійний екстракт віджимали, відстоювали від механічних включень, проціджували. Олійні витяжки з композиції рослинної сировини після зволоження етанолом різної концентрації мають різний колір, специфічний запах та присмак, характерний рослинній сировині, і незначну опалесценцію без осаду.

Результати досліджень із визначення БАР у зразках олійних екстрактів, отриманих без попереднього зволоження фітокомпозиції та з її зволоженням етанолом різної концентрації, наведені на рис. 3-6. Спектрофотометричне вивчення поглинання модельними зразками олійних фітоекстрактів УФ- та видимого випромінювання в діапазоні довжин хвиль 240-680 проводили на спектрофотометрі Specord 200 (Analytik Jena, Німеччина).

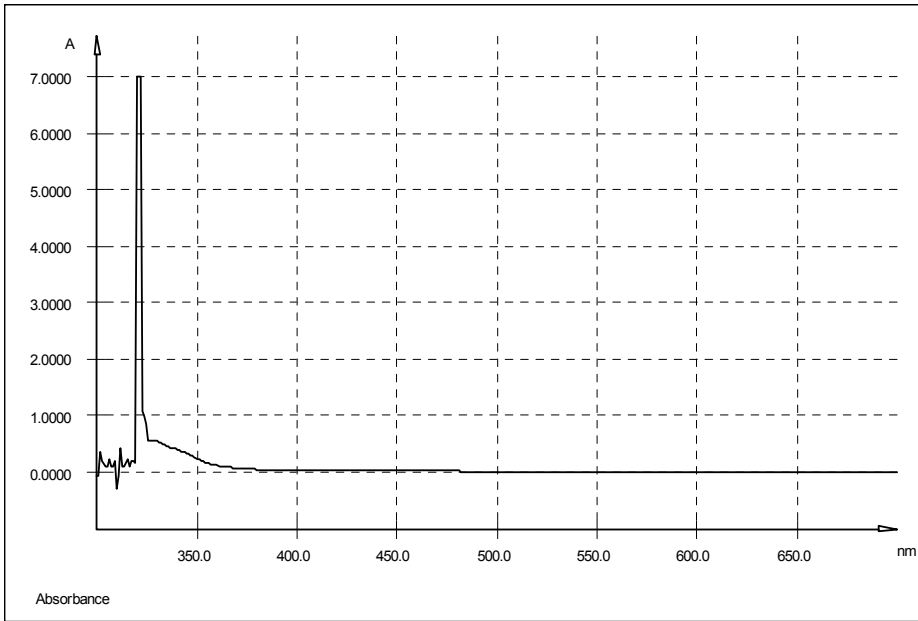


Рис. 3. Спектр поглинання олійного екстракту, отриманого без зволоження фітокомпозиції

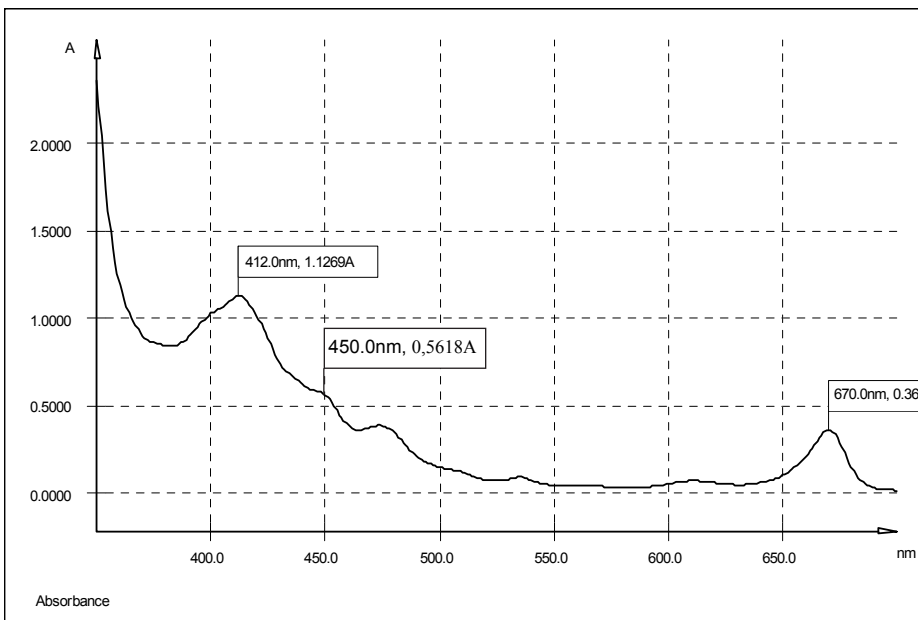


Рис. 4. Спектр поглинання олійного екстракту з фітокомпозиції, зволоженої 40 % етанолом

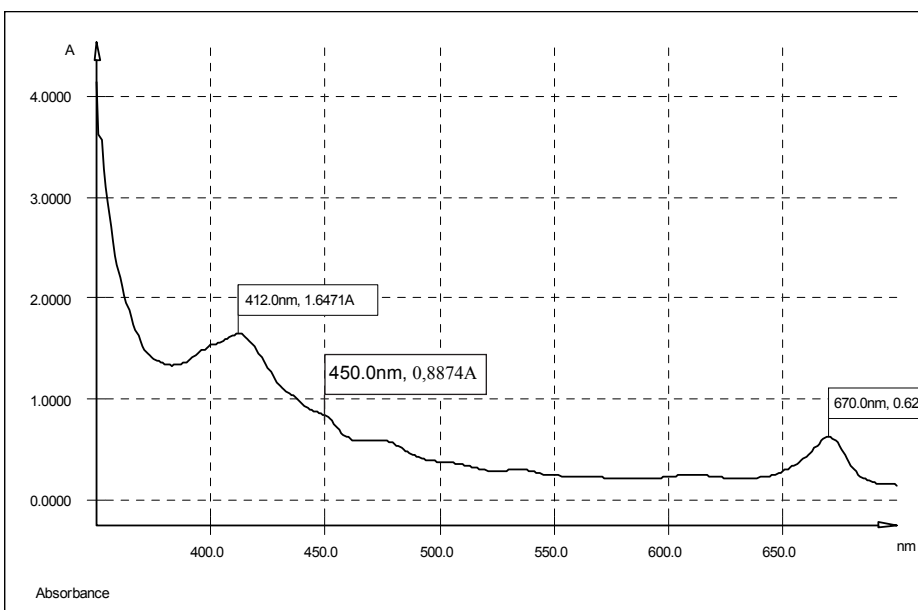


Рис. 5. Спектр поглинання олійного екстракту з фітокомпозиції, зволоженої 70 % етанолом

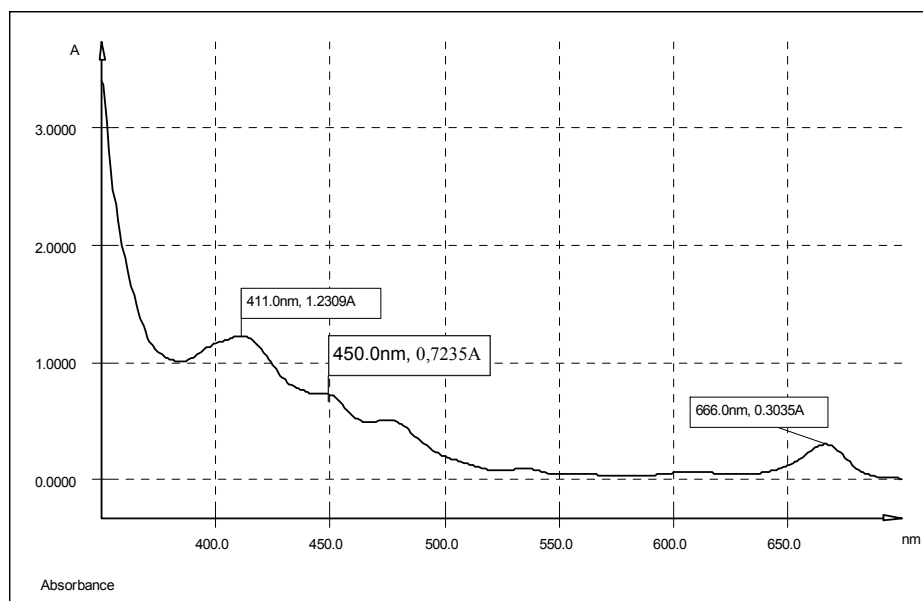


Рис. 6. Спектр поглинання олійного екстракту з фітокомпозиції, зволоженої 90 % етанолом

Як видно з рис. 3-6, у спектрах виділяються три основні максимуми поглинання: перший – при довжині хвилі 412 нм, що належить до поглинання гідрофільного комплексу БАР композиції рослинної сировини; другий – при довжині хвилі 450 нм, характерний для каротиноїдів; третій – 670 нм, характерний для хлорофілу і його похідних.

Отже, аналіз проведених експериментальних досліджень показує, що зволоження рослинної композиції етанолом підвищує ступінь десорбції ліпофільних речовин – каротиноїдів і хлорофілу та полярних – флавоноїдів.

Для кількісного визначення вивільнення біологічно активних сполук залежно від умов екстрагування (концентрація етанолу для зволоження сировини та час екстрагування) були обрані ліпофільна фракція, представлена хлорофілом і його похідними, сума каротиноїдів та сума флавоноїдів, які обрали через їх переважний вміст у композиції рослинної сировини. Порівняльну характеристику вмісту діючих речовин у модельних зразках олійних екстрактів фітокомпозиції наведено у табл. 2.

Як видно з даних табл. 2, вищі результати кількісного вмісту суми хлорофілів, суми каротиноїдів та суми флавоноїдів спостерігаються у модельних зразках олійних екстрактів, отриманих при зволоженні рослинної композиції 70 % етанолом.

Далі до отриманого екстракту у рівній кількості додавали олію розторопші виробництва ТОВ «Фітолік» ТУ У 10.4-22165380-017:2012. у співвідношенні 1 : 1. Гепатопротекторну активність олії розторопші доведено неодноразово, її широко застосовують як базисний лікарський засіб (силібор, легалон, карсил, гепабене) для корекції функціональних і структурних змін печінки, незалежно від їх причини, завдяки широкому спектру поліненасичених жирних кислот, а особливо наявності омега-6, лінолевої, олеїнової, пальмітинової, стеаринової та ін., необхідних для відновлення біологічних структур її клітин.

Порівняльний вміст БАР у досліджуваних олійних екстрактах

Модельні зразки олійних екстрактів фітокомпозиції	Вміст БАР, мг%		
	сума хлорофілів	сума каротиноїдів у перерахунку на β -каротин	сума флавоноїдів у перерахунку на лютеолін
Фітокомпозиція, зволожена 40 % етанолом	81,80 \pm 2,54	17,40 \pm 0,52	0,57 \pm 0,02
Фітокомпозиція, зволожена 70 % етанолом	330,00 \pm 5,67	31,82 \pm 1,17	2,05 \pm 0,06
Фітокомпозиція, зволожена 90 % етанолом	131,8 \pm 2,63	23,59 \pm 0,53	1,52 \pm 0,05

Примітка. n = 5, p \leq 0,05

Отже, на підставі проведених комплексних технологічних, структурно-механічних, фізико-хімічних і біологічних досліджень теоретично й експериментально обґрунтовано склад комбінованого олійного фітоекстракту під умовною назвою «Олеосил»: фітокомпозиції плодів моркви дикої, квіток ромашки аптечної, кукурудзи стовпчиків з приймочками (1 : 1 : 1) – 10,0 г; олії кукурудзяної – до 50,0 г; олії розторопші – 50,0 г.

Четвертий розділ «Розробка технології та дослідно-промислового регламенту виробництва комбінованого олійного фітоекстракту. Дослідження мікробіологічної чистоти розробленого препарату». Наші подальші дослідження були спрямовані на визначення оптимального методу екстрагування рослинної сировини, який можна потім застосувати в промисловому виробництві.

Для визначення оптимальної технології олійного фітоекстракту нами обрано низку методів (мацерацію, мацерацію з примусовим перемішуванням шару сировини, вихрову екстракцію (турбоекстракцію)) та вивчено кінетику екстрагування біологічно активних речовин.

Результати порівняльної характеристики вилучення БАР із модельних зразків фітоекстракту залежно від методу та часу наведено у табл.3.

Як видно з даних табл. 3, вихід суми каротиноїдів та суми флавоноїдів є найменшим при використанні методу мацерації (сума каротиноїдів – 31,2 мг%, сума флавоноїдів – 2,12 мг%) та найвищим при використанні методу вихрової екстракції (сума каротиноїдів – 61,4 мг%, сума флавоноїдів – 4,33 мг%). При цьому процес екстракції триває менше часу (6 год і 20 хв відповідно).

Далі ми досліджували вивчення умов очищення олійних екстрактів від супутніх механічних домішок. При спостереженні за напрацьованими зразками олії було встановлено, що певна кількість домішок при відстоюванні випадає в осад, але фітоекстракт зберігає незначну опалесценцію.

**Порівняльна оцінка методів отримання сумарного олійного
фітоекстракту «Олеосил»**

Метод	Час екстракції	Температура, °С	Сума каротиноїдів, мг %	Сума флавоноїдів, мг %
Мацерація	72 год	20	20,40 ± 0,50	1,31 ± 0,03
Мацерація	24 год	45	31,20 ± 1,30	2,12 ± 0,07
Ремацерація	12 год	45	38,10 ± 1,10	2,87 ± 0,08
Ремацерація	24 год	45	42,80 ± 0,90	3,19 ± 0,09
Вихрова екстракція	10 хв	45	37,70 ± 1,20	2,95 ± 0,08
Вихрова екстракція	20 хв	45	57,20 ± 1,50	4,11 ± 0,09
Вихрова екстракція	30 хв	45	61,40 ± 1,60	4,33 ± 0,09

Примітка. n = 5, p ≤ 0,05

Режим фільтрації відпрацьовували з використанням неактивного сорбенту перліту на лійці Бюхнера. Результати визначення концентрації неактивного сорбенту наведено в табл. 4.

Таблиця 4

**Результати дослідження впливу кількості неактивного сорбенту на
якість фільтрації**

Модельний зразок	Концентрація неактивного сорбенту, %	Результати спостереження
Олійний фітоекстракт	0,50	Спостерігається незначна каламуть та опалесценція
Олійний фітоекстракт	0,75	Спостерігається незначна опалесценція
Олійний фітоекстракт	1,00	Олія прозора Олійний екстракт прозорий
Олійний фітоекстракт	1,50	Олія прозора Олійний екстракт прозорий

Як видно з даних табл. 4, для якісної фільтрації достатня кількість неактивного сорбенту становить 1 % від кількості олійного фітоекстракту, взятого для фільтрації.

Отже, у результаті проведених досліджень визначено оптимальні параметри

екстракції фітокомпозиції олійними екстрагентами, що забезпечують ефективність вивільнення діючих речовин із рослинної сировини: подрібнення рослинної сировини до розміру часток 1-3 мм із використанням шнекового подрібнювача; екстрагент для зволоження – 70 % етанол у кількості 0,6 мл на 1,0 г сировини; час зволоження – 2,0 год; екстрагент – олія кукурудзяна, співвідношення сировина : екстрагент 1 : 5, температура екстракції – 45 ± 5 °С, метод екстрагування – вихрова екстракція.

Із урахуванням особливостей виготовлення олійних екстрактів та фізико-хімічних і технологічних властивостей компонентів, за результатами проведених експериментальних досліджень розроблено технологічну схему отримання комбінованого олійного фітоекстракту «Олеосил» (рис. 7).

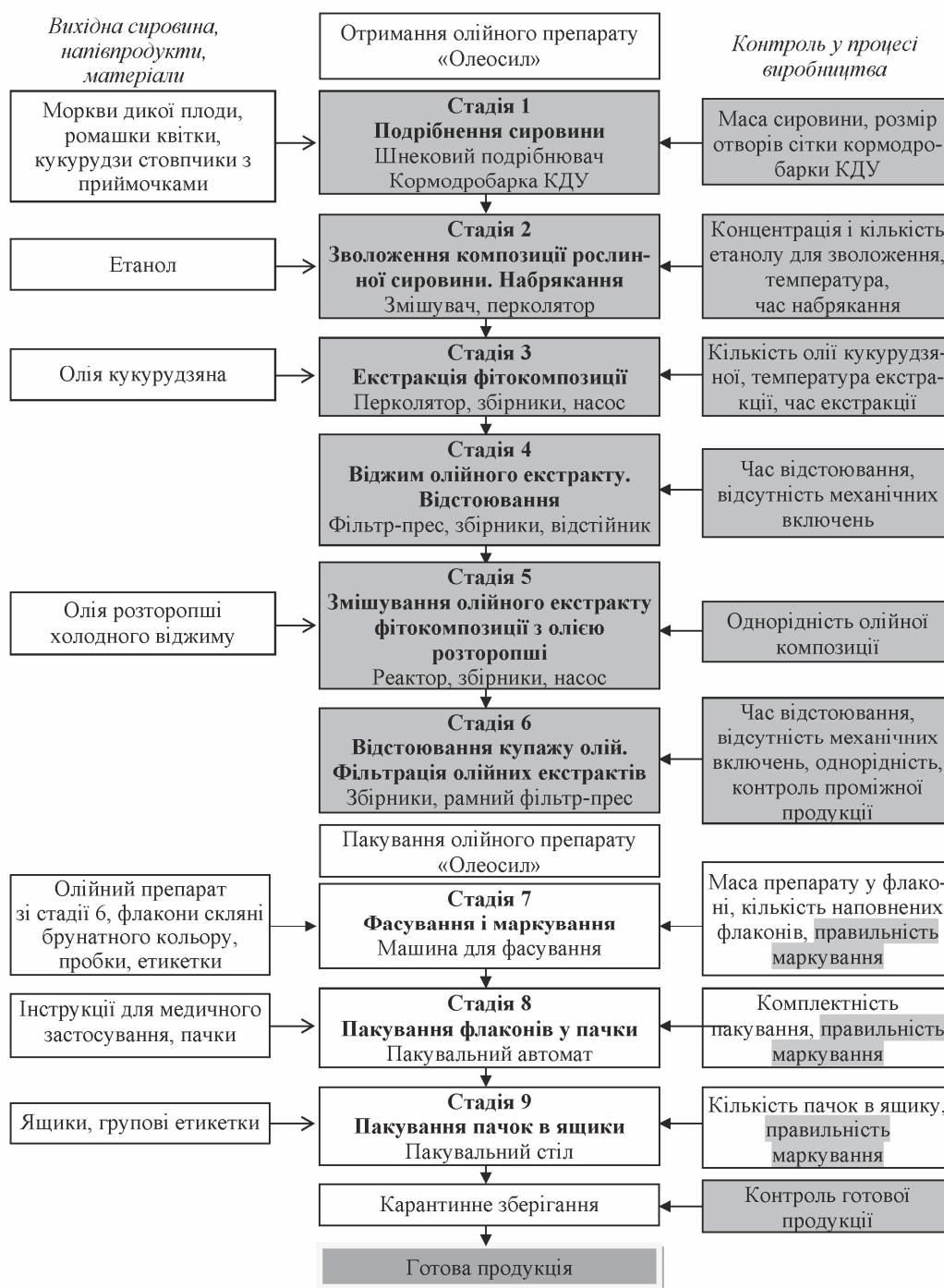


Рис. 7. Технологічна схема виробництва комбінованого олійного фітоекстракту «Олеосил»

Для вивчення стабільності розробленого препарату нами проводилися дослідження показників якості його зразків фізичними, хімічними, фізико-хімічними, фармакотехнологічними та біологічними методами в упаковці по 100,0 г у флаконах зі скла брунатного кольору, укупорені поліетиленовими пробками.

Показники, одержані у процесі досліджень, відповідають вимогам до рослинних олій і в процесі зберігання майже не змінюються, що свідчить про стабільність розробленого препарату «Олеосил» протягом усього терміну спостереження (27 місяців).

Розділ п'ятий «Розробка методик якісного і кількісного аналізу фітопрепарату «Олеосил», вивчення його стабільності». Наведено методики ідентифікації біологічно активних речовин: флавоноїди, ефірні олії визначали методом ТШХ, компонентний склад жирних кислот – газорідної хроматографії. Кількісне визначення суми каротиноїдів у перерахунку на β -каротин, суми флавоноїдів у перерахунку на лютеолін, суми хлорофілів проводили спектрофотометричним методом.

Для розробленого препарату «Олеосил», за вимогами фармакопеї до лікарської форми, АФІ і допоміжних речовин, було обрано такі показники якості: опис, ідентифікація, розчинність, показник заломлення, густина, кислотне число, перекисне число, об'єм вмісту упаковки, мікробіологічна чистота, кількісне визначення, зберігання, термін придатності, для яких було встановлено критерії прийнятності.

Розділ шостий «Обговорення результатів фармакологічних досліджень фітопрепарату «Олеосил». Фармакологічними дослідженнями вивчено вплив олійного екстракту «Олеосил» на процес ліпопероксидації і стан антиоксидантної системи в умовах гострого тетрахлорметанового гепатиту, якими підтверджено наявність у досліджуваного засобу антиоксидантних властивостей та доведено його нешкідливість.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

На основі комплексного дослідження вперше теоретично обґрунтовано й експериментально доведено склад, розроблено технологію і проект МКЯ та промислового регламенту оригінального препарату – комбінованого олійного фітоекстракту «Олеосил» гепатотропної дії.

1. На підставі даних літератури, результатів комплексних фармакологічних, технологічних, структурно-механічних, фізико-хімічних і біологічних досліджень теоретично й експериментально обґрунтовано склад олійного фітоекстракту під умовною назвою «Олеосил»: фітокомпозиції моркви дикої плодів, ромашки квіток, кукурудзи стовпчиків з приймочками (1 : 1 : 1) – 10,0 г; олії кукурудзи – до 50,0 г; олії розторопші – 50,0 г.

2. Встановлено основні технологічні параметри лікарської рослинної сировини (моркви дикої плодів, ромашки квіток, кукурудзи стовпчиків з приймочками) та її фітокомпозиції: вміст вологи, вміст екстрактивних речовин, питома, об'ємна та насипна маси, пористість, порізність та вільний об'єм шару сировини.

3. Теоретично й експериментально обґрунтовано підхід до розробки комбінова-

ного олійного фітоекстракту. Вивчено кінетичні закономірності процесу екстракції окремих груп БАР для досліджуваної фітокомпозиції. Обґрунтовано доцільність попереднього змочування фітокомпозиції 70 % етанолом у співвідношенні сировина : етанол 0,6 : 1 протягом 2 год. Експериментально встановлено оптимальні умови процесу екстрагування: екстрагент – олія кукурудзяна; співвідношення сировина : екстрагент – 1 : 5; час екстракції – 6 год, метод екстрагування – вихрова екстракція.

4. Відпрацьовано технологічний режим очищення від механічних домішок отриманих олійних фітоекстрактів попереднім відстоюванням та експериментально визначено оптимальну концентрацію неактивного сорбенту перліту, яка становить 1 %. На основі розробленої технології створено лабораторний і проект промислового регламенту виробництва комбінованого олійного фітоекстракту «Олеосил».

5. Проведено визначення якісного складу флавоноїдів та ефірної олії методом ТШХ. Кількісний вміст суми флавоноїдів (1,432 мг%), суми каротиноїдів (23,20 мг%) та суми хлорофілів (213 мг%) доведено спектрофотометричним методом. Якісне та кількісне визначення жирнокислотного компонентного складу олійного фітоекстракту «Олеосил» визначено методом газорідинної мас-спектрометрії.

6. Доведено, що основні фізико-хімічні властивості і рівень мікробної контамінації олійного фітоекстракту не змінюються протягом 27 міс. спостереження у флаконах брунатного скла при температурі не вище 25 °С. На основі проведених досліджень розроблено проект МКЯ на комбінований олійний фітоекстракт «Олеосил». Новизну досліджень захищено патентом на корисну модель № 106105 «Рослинний засіб гепатопротекторної дії».

7. Фармакологічними дослідженнями доведено специфічну активність та нешкідливість при внутрішньошлунковому уведенні розробленого комбінованого олійного фітоекстракту «Олеосил». Отримані результати дозволяють зробити висновок про виражену гепатотропну дію фітопрепарату «Олеосил» в дозі 0,5 мл/кг, про що свідчить зниження розвитку функціонально-біохімічних порушень у печінці дослідних тварин (білих мишей і щурів) під його впливом, в умовах гострого тетра-хлорметанового гепатиту.

8. Проект промислового регламенту виробництва олійного фітоекстракту «Олеосил» апробовано в умовах ТОВ «Чиста флора» (акт апробації від 19.01.2016 р.).

9. Результати досліджень упроваджено в навчальний процес низки ВНЗ медичного і фармацевтичного профілю України та Білорусі.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті

1. Ткачук, О. Ю. Аналіз фармацевтичного ринку лікарських засобів на основі насіння моркви дикої / О. Ю. Ткачук, Л. І. Вишневіська, В. І. Марків // Клінічна фармація. – 2013. – Т. 17. – № 2. – С. 18-22. (Особистий внесок: проведення дослідження, обробка одержаних даних, участь в оформленні статті).
2. Ткачук, О. Ю. Вивчення методів очищення олії та олійних екстрактів із рослинної сировини від механічних домішок / О. Ю. Ткачук, Л. І. Вишневіська,

- Т. М. Зубченко // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2014. – Вип. 23, кн. 4. – С. 402-407. (Особистий внесок: проведення експериментальних досліджень, участь в обробці даних, підготовці статті до друку).
3. Дослідження з розробки технології олійних екстрактів з рослинної сировини / О. Ю. Ткачук, Л. І. Вишневська, Т. М. Зубченко, Е. І. Бисага // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2015. – Вип. 24, кн. 4. – С. 311-315. (Особистий внесок: проведення експериментальних досліджень, опрацювання отриманих даних, участь у підготовці статті до друку).
 4. Дослідження компонентного складу летких сполук моркви дикої насіння, ромашки квіток, кукурудзи стовпчиків з приймочками / О. Ю. Ткачук, Л. І. Вишневська, Т. М. Зубченко, В. І. Горлачова // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2015. – Вип. 24, кн. 5. – С. 234-238. (Особистий внесок: проведення експериментальних досліджень, участь в опрацюванні одержаних результатів, оформлення статті).
 5. Tkachuk, O. Yu. The study of the effect of the critical parameters on the manufacturing process of the oil phytoextract with the hepatoprotective action / O. Yu. Tkachuk, L. I. Vyshnevskaya, T. M. Zubchenko // News of Pharmacy. – 2016. – № 1 (85). – P. 45-49. (Особистий внесок: виконання експерименту, аналіз одержаних даних, участь в написанні статті).
 6. Марків, В. И. Исследования технологических параметров семян моркови дикой / В. И. Марків, О. Ю. Ткачук, Л. И. Вишневская // Вестник КазНМУ. – 2013. – № 5 (3). – С. 122-125. (Особистий внесок: участь у проведенні досліджень, обробці одержаних даних, написанні статті).
 7. Tkachuk, O. Yu. Influence of polar extractants on optimization of bas release from herbal raw material / O. Yu. Tkachuk, L. I. Vyshnevskaya, T. N. Zubchenko // The Pharma Innovation Journal. – 2016. – № 5 (2). – P. 12-14. (Особистий внесок: проведення експериментальних досліджень, обробка отриманих результатів, оформлення статті).

Патенти

8. Пат. 106105 Україна, МПК (2016.01) А61К 36/00, А61Р 1/16 (2006.01). Рослинний засіб гепатопротекторної дії / Вишневська Л. І., Ткачук О. Ю., Зубченко Т. М., Ньянборн Т., Бісага Є. І. – № u201511579; заявл. 23.11.2015, опубл. 11.04.2016. – Бюл. № 7. (Особистий внесок: здійснення патентного пошуку, участь у плануванні та виконанні експерименту, оформленні патентної заявки).

Тези

9. Ткачук, О. Ю. Перспективи створення лікарських засобів на основі насіння моркви дикої / О. Ю. Ткачук, Л. І. Вишневська, В. І. Марків // Хімія природних сполук : матеріали ІІІ Всеукр. наук.-практ. конф., м. Тернопіль, 30-31 жовт. 2012 р. – Тернопіль, 2012. – С. 137-138.
10. Насіння моркви дикої як перспективна сировина для розробки лікарських засобів / В. І. Марків, О. Ю. Ткачук, Л. І. Вишневська, С. В. Гарна // Клінічна фармація:

- 20 років в Україні : матеріали національного конгресу, м. Харків, 21-22 берез. 2013 р. – Харків, 2013. – С. 155.
11. Вибір екстрагенту для отримання ліпофільного комплексу з насіння моркви дикої / В. І. Марків, О. Ю. Ткачук, Л. І. Вишневська, С. В. Гарна // Функціональні харчові продукти – дієтичні добавки – як дієвий засіб різнопланової профілактики захворювань : матеріали I Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 11-12 квіт. 2013 р. – Х. : Вид-во «ЕСЕН», 2013. – С. 164.
 12. Investigation of biological active substances of carota seeds / V. I. Markiv, O. Yu. Tkachuk, L. I. Vishnevskaya et al. // 17th International Congress «Phytopharm 2013», Vienna, 8-10 July 2013. – Vienna, Austria. – 2013. – P. 63.
 13. Лекарственное растительное сырье как объект исследования в области фармацевтического анализа / Л. И. Вишневская, Е. А. Дегтярёва, М. Л. Бавыкина, А. Ю. Ткачук // Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике : сборник матер. II науч.-практ. конф. с междунар. участием, г. Алматы, 27 нояб. 2013. – Алматы, 2013. – С. 7.
 14. Технологія олії розторопші плямистої / Т. М. Зубченко, Л. І. Вишневська, О. Ю. Ткачук, А. О. Кирильчук // Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин : матеріали I Міжнар. наук.-практ. internet-конф., м. Харків, 20-21 берез. 2014 р. – Харків, 2014. – С. 88.
 15. Поиск оптимальных способов выделения масла из семян растительного сырья / А. Ю. Ткачук, Е. И. Бисага, Т. Н. Зубченко, Л. И. Вишневская // Фармацевтический кластер как интеграция науки, образования и производства : материалы 4-ой Междунар. науч.-практ. конф., г. Белгород, 9-16 апр. 2014 г. – Белгород : НИУ БелГУ, 2014. – С. 114-116.
 16. Prospects on effective utilisation of medicinally valuable raw plant material / L. I. Vyshnevskaya, Ye. A. Degtyarova, M. L. Bavikina et al. // The international Young Scientists Symposium «Plants in Pharmacy & Nutrition 2014», Wroclaw, 30th May 2014. – Wroclaw, Poland. – P. 122.
 17. Ткачук, О. Ю. Вивчення умов екстракції насіння моркви дикої органічними розчинниками / О. Ю. Ткачук, Л. І. Вишневська, Т. Н. Зубченко // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : матеріали IV наук.-практ. конф. з міжнарод. участю, м. Харків, 16-17 жовт. 2014 р. – Х., 2014. – С. 287-288.
 18. Вплив часу та температури на виділення ліпофільного екстракту із насіння моркви дикої / О. Ю. Ткачук, Є. І. Бисага, Л. І. Вишневська, Т. Н. Зубченко // Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії : матеріали I Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 7-8 листоп. 2014 р. – Х. : НФаУ, 2014. – С. 169.
 19. Ткачук, А. Ю. Кукурузные рыльца – растительное сырье для создания новых лекарственных фитопрепаратов / А. Ю. Ткачук, Л. И. Вишневская, Т. Н. Зубченко // Приоритеты современной медицины : теория і практика : матеріали міжнар. наук.-практ. конф., м. Одеса, 6-7 лют. 2015 р. – Одеса, 2015. – С. 154-155.
 20. Ткачук, О. Ю. Дослідження складу органічних та жирних кислот у композиції рослинної сировини методом хромато-мас-спектрометрії / О. Ю. Ткачук,

- Л. І. Вишневська, Т. М. Зубченко // Аналітична хімія у фармації : матеріали між-нар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 19-20 берез. 2015 р. – Харків, 2015. – С. 111-112.
21. Изучение липофильного экстракта кукурузных рылец / А. Ю. Ткачук, А. А. Громова // Актуальные вопросы современной медицины и фармации : материалы 67-й итоговой науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых, г. Витебск, 23-24 апр. 2015 г. – Витебск, 2015. – С. 779-781.
22. Ткачук, А. Ю. Изучение методов очистки масла и масляных экстрактов из растительного сырья от механических примесей / А. Ю. Ткачук, Л. И. Вишневская, Т. Н. Зубченко // Внедрение достижений медицинской науки в клиническую практику : сб. материалов X науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с междунар. участием, г. Душанбе, 24 апр. 2015 г. – Душанбе, 2015. – С. 363-364.
23. Horlachova, V. I. Possibility of developing original drugs using the seeds of wild carrot / V. I. Horlachova, L. I. Vyshnevskaya, O. Yu. Tkachuk // Science and practice 2015 : The 6th International Pharmaceutical Conference, Kaunas, 5-6 November 2015. – Lithuania, 2015. – P. 31-32.
24. Ткачук, О. Ю. Оптимізація процесу вивільнення біологічно-активних сполук в олійні екстракти композиції рослинної сировини / О. Ю. Ткачук, Л. І. Вишневська, Т. Н. Зубченко // Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії: матеріали II Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 12-13 листоп. 2015 р. – Харків, 2015. – С. 239.
25. Горлачева, В. И. Анализ липофильных соединений семян *Daucus carota* с целью разработки лекарственных средств / В. И. Горлачева, О. Ю. Ткачук, Л. И. Вишневская // Инновации в медицине и фармации – 2015 : материалы дистанционной науч.-практ. конф. студентов и молодых учёных. – Минск, 2015. – С. 828–831.
26. Ідентифікація ефірної олії в олійному екстракті фітокомпозиції рослинної сировини насіння моркви дикої, квіток ромашки, кукурудзи стовпчиків з приймочками (1 : 1 : 1) / О. Ю. Ткачук, Л. І. Вишневська, Т. М. Зубченко, Л. А. Ковпак // Аналітична хімія у фармації : матеріали II Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 17 берез. 2016 р. – Х.: НФаУ, 2016. – С. 118.
27. Ткачук, А. Ю. Масло расторопши – источник ценных биологически активных соединений / А. Ю. Ткачук, Л. И. Вишневская, Т. Н. Зубченко // Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин : матеріали II міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 21-23 берез. 2016 р. – Х. : НФаУ, 2016. – С. 243.
28. Ткачук, О. Ю. Розробка технології комбінованого олійного фітопрепарату комплексної дії / О. Ю. Ткачук, Л. І. Вишневська, Т. М. Зубченко // Фармація XXI століття : тенденції та перспективи : матеріали VIII Нац. з'їзду фармацевтів України, м. Харків, 13-16 верес. 2016 р. – Х.: НФаУ, 2016. – Том. 1. – С. 284.

АНОТАЦІЯ

Ткачук О. Ю. Розробка складу та технології комбінованого олійного фітопрепарату гепатотропної 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.

Дисертаційна робота присвячена теоретичному й експериментальному обґрунтуванню складу і розробці технології нового оригінального лікарського засобу – комбінованого олійного фітопрепарату «Олеосил» гепатотропної дії.

На підставі проведеного комплексу технологічних, структурно-механічних, фізико-хімічних і біологічних досліджень теоретично й експериментально обґрунтовано склад та розроблено технологію комбінованого олійного фітоекстракту під умовною назвою «Олеосил»: фітокомпозиції моркви дикої плодів, ромашки аптечної квіток, кукурудзи стовпчиків з приймочками (1 : 1 : 1) – 10,0 г; олії кукурудзи – до 50,0 г; олії розторопші – 50,0 г.

Вивчено стабільність розробленого препарату в процесі його зберігання протягом 27 місяців при кімнатній температурі у флаконах брунатного скла.

Доклінічними фармакологічними дослідженнями доведено його специфічну активність і безпечність.

Розроблено проекти методів контролю якості та промислового регламенту комбінованого олійного фітопрепарату «Олеосил». Технологію препарату апробовано в промислових умовах.

Ключові слова: технологія, лікарська рослинна сировина, олійний екстракт, гепатотропна дія, склад.

АННОТАЦИЯ

Ткачук О. Ю. Разработка состава и технологии комбинированного масляного фитопрепарата гепатотропного действия. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – технология лекарств, организация фармацевтического дела и судебная фармация. – Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2017.

Диссертационная работа посвящена теоретическому и экспериментальному обоснованию состава и разработке технологии нового оригинального лекарственного средства – масляного фитопрепарата «Олеосил» гепатотропного действия.

В результате комплекса проведенных технологических, структурно-механических, физико-химических и биологических исследований теоретически и экспериментально обоснован состав комбинированного масляного фитоэкстракта под условным названием «Олеосил»: фитокомпозиции моркови дикой плодов, ромашки аптечной цветков, кукурузных рылец (1 : 1 : 1) – 10,0 г; масла кукурузного – до 50,0 г; масла расторопши – 50,0 г.

Установлены основные технологические параметры лекарственного расти-

тельного сырья (моркови дикой плодов, ромашки аптечной цветков, кукурузных рылец) и фитокомпозиции: содержание влаги, удельная, объемная и насыпная массы, пористость, порозность и свободный объем слоя сырья.

Теоретически и экспериментально обоснован подход к разработке комбинированного масляного экстракта. Изучены кинетические закономерности процесса извлечения отдельных групп БАВ для исследуемой фитокомпозиции.

Обоснована целесообразность предварительного замачивания фитокомпозиции 70 % этанолом в соотношении сырье : этанол 0,6 : 1 на протяжении 2 час. Экспериментально установлены оптимальные условия процесса экстрагирования: экстрагент – масло кукурузное; соотношение сырье : экстрагент – 1 : 5; время экстракции – 6 час, метод экстрагирования – вихревая экстракция.

Отработан технологический режим очистки полученного масляного фитоэкстракта от механических примесей предварительным отстаиванием и экспериментально определена оптимальная концентрация неактивного сорбента перлит, которая составляет 1 %. На основании разработанной технологии созданы лабораторный и проект промышленного регламента производства фитоэкстракта «Олеосил».

Проведено определение качественного состава флавоноидов и эфирного масла методом ТСХ, количественное определение суммы флавоноидов в перерасчете на лютеолин, суммы каротиноидов в перерасчете на β -каротин и суммы хлорофиллов доказано спектрофотометрическим методом. Качественное и количественное определение жирнокислотного компонентного состава масляного экстракта «Олеосил» определяли методом газожидкостной масс-спектрометрии.

Разработаны критерии качества масляного экстракта: описание, идентификация, растворимость, показатель преломления, плотность, кислотное число, перекисное число, объем содержания упаковки, микробиологическая чистота, количественное определение, срок хранения.

Экспериментальные исследования микробиологической чистоты модельных образцов фитоэкстракта «Олеосил» для орального применения методами двухслойного высевания и глубинного посева доказывают, что они полностью соответствуют требованиям ГФУ, выдвигаемым к готовым нестерильным неводным лекарственным средствам относительно содержания общего числа жизнеспособных аэробных мезофильных бактерий (ТАМС) и грибов (ТУМС), а также отсутствия бактерий *Escherichia coli*.

Экспериментально доказана стабильность разработанного препарата на протяжении 27 мес. наблюдения во флаконах коричневого стекла при температуре 25 ± 2 °С. Новизна исследований защищена патентом на полезную модель № 106105 «Рослинний засіб гепатопротекторної дії».

Разработаны проекты промышленного регламента и методов контроля качества масляного фитопрепарата «Олеосил».

Фармакологическими исследованиями доказано выраженное гепатотропное действие масляного фитоэкстракта «Олеосил». Доказана его биологическая безвредность. Экспериментально определены условно-терапевтические (по антиокси-

дантной активности) дозы разработанного масляного экстракта и доказана его безвредность.

Технология масляного фитопрепарата «Олеосил» внедрена в промышленное производство ООО «Чистая флора», г. Вишневое (акт внедрения от 19.01.2016 г.).

Результаты исследований внедрены в учебный процесс ряда высших учебных заведений медицинского и фармацевтического профиля Украины и Республики Беларусь.

Ключевые слова: технология, лекарственное растительное сырье, масляный экстракт, гепатотропное действие, состав.

SUMMARY

Tkachuk O. Y. Development of composition and technology of the combined oil herbal formulation with hepatotropic action. – Manuscript.

Dissertation for the Scientific Degree of Candidate of Pharmaceutical Sciences in the speciality 15.00.01 – Technology of drugs, organization of pharmaceutical business and judicial pharmacy. – National University of Pharmacy, Kharkiv, 2017.

The dissertation is devoted to the theoretical and experimental substantiation of the composition and development of a new original medicine's technology – the oil herbal formulation with hepatotropic action Oleosyl.

On the backgrounds of combined technological, structural and mechanical, physical and chemical, biological research which have been conducted, the composition and technology of oil herbal formulation under the code name Oleosyl was substantiated theoretically and experimentally: herbal composition of wild carrot fruits, Blue Chamomile flowers, Corn silk (1 : 1 : 1) – 10,0 g, corn oil – till 50,0 g; Milk Thistle oil – 50,0 g.

Stability of the medicine developed has been studied within the process of its storage for 27 month at the room temperature in the brown glass bottles.

Preclinical pharmacological researches have proved the specific activity and safety of the medicine.

The projects have been developed of methods of quality control and manufacturing specification of the combined oil herbal formulation Oleosyl.

Technology of preparation was evaluated under production-line conditions.

Key words: technology, medicinal herbal raw, oil extract, hepatotropic action, composition.

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФІ	– активні фармацевтичні інгредієнти
БАР	– біологічно активні речовини
ВЕРХ	– високоефективна рідинна хроматографія
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я
ГФУ	– Государственная фармакопея України
ДФУ	– Державна фармакопея України
ЛРС	– лікарська рослинна сировина
МКЯ	– методи контролю якості
МОЗ	– Міністерство охорони здоров'я України
НАМН	– Національна академія медичних наук України
НФаУ	– Національний фармацевтичний університет
ТОВ	– товариство з обмеженою відповідальністю
ТУ У	– технічні умови України
ТШХ	– тонкошарова хроматографія
УФ	– ультрафіолет
ФПК і ПК	– факультет підвищення кваліфікації і перепідготовки кадрів

Підписано до друку 25.05.2017. Формат 60x84/16.
Папір офсетний. Гарнітура Times New Roman. Друк цифровий.
Ум. друк. арк. 0,9. Наклад 100 пр. Зам. № б/н.
Надруковано СПД ФО Степанов В. В., м. Харків, вул. Ак. Павлова, 311
Свідоцтво про державну реєстрацію В00 № 941249 від 28.01.2003р.

