Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

#### НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ВИШНЕВСЬКА ЛІЛІЯ ІВАНІВНА**

**УДК: 615.07:615.014.2:615.322**

**НАУКОВЕ Й ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ
І ТЕХНОЛОГІЇ НАСТОЙОК СКЛАДНИХ ТА ЇХ СТАНДАРТИЗАЦІЯ**

**15.00.01 – технологія ліків та організація фармацевтичної справи**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**дисертації на здобуття наукового ступеня**

**доктора фармацевтичних наук**

Харків - 2009

 Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі якості, стандартизації та сертифікації ліків Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров’я України.

**Науковий консультант**: доктор фармацевтичних наук, професор

 **ГЕОРГІЯНЦ ВІКТОРІЯ АКОПІВНА**,

 Національний фармацевтичний університет,

 *завідувачка кафедри якості, стандартизації та
 сертифікації ліків Інституту підвищення квалі-
фікації спеціалістів фармації.*

**Офіційні опоненти:** доктор фармацевтичних наук, професор

**ГЛАДУХ ЄВГЕНІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ,**

Національний фармацевтичний університет (м. Харків),

*професор кафедри промислової фармації;*

доктор фармацевтичних наук, професор

 **КОРИТНЮК РАЇСА СЕРГІЇВНА,**

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (м. Київ),

*завідувачка кафедри фармацевтичної технології і
біофармації;*

доктор фармацевтичних наук, професор

 **МАЗУЛІН ОЛЕКСАНДР ВЛАДИЛЕНОВИЧ,**

Запорізький державний медичний університет,

*завідувач кафедри фармакогнозії, фармацевтичної хімії та технології ліків факультету післядипломної освіти.*

Захист відбудеться « 26 » червня 2009 року о 1000 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.02 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

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

Автореферат розісланий “ 26 ” травня 2009 р.

Учений секретар

спеціалізованої вченої ради,

д-р фарм. наук, проф. Дмитрієвський Д.І.

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Сучасні медицина та фармація розвиваються у напрямку створення безпечних натуральних препаратів, які за ефективністю не поступалися б синтетичним лікарським засобам. За статистикою Всесвітньої Організації Охорони Здоров’я (ВООЗ), до 80% населення планети віддають перевагу препаратам природного походження. Частка продукції з рослинної сировини у загальному обсязі світового фармацевтичного ринку складає 40-50%. За прогнозом ВООЗ, у подальшому цей показник буде збільшуватися.

Інтерес населення до застосування лікарських рослин і ліків, отриманих на їх основі, обумовлений тим, що при правильному дозуванні вони практично нетоксичні, нешкідливі, відносно доступні, ефективні та у деяких випадках завдяки комплексності дії не мають конкурентів серед синтетичних ліків. Значні ресурси, доступність сировини, можливість культивування роблять рослинну сировину перспективним об’єктом дослідження з метою розробки нових лікарських засобів.

Як відомо, більшість захворювань являють собою складний симптомокомплекс, пов’язаний з етіологічними та патогенетичними чинниками. У зв’язку з цим будь-яка фармакотерапія поєднує у собі етіотропні, патогенетичні та симптоматичні заходи. Часто це вимагає застосування декількох лікарських засобів, що збільшує вірогідність та кількість виникнення побічних ефектів, а також вартість лікування. Перспективним з огляду на це є створення багатокомпонентних лікарських засобів, що забезпечували б комплексну дію на усі ланки патологічного процесу.

Однак вітчизняний фармацевтичний ринок має відносно незначний асортимент лікарських засобів, у тому числі фітотерапевтичних, з комплексною дією. Тому розширення асортименту комплексних препаратів з використанням лікарських рослин, що вирощуються в Україні, для лікування, зокрема захворювань бронхолегеневої та сечостатевої системи, є актуальним для вітчизняної фармацевтичної науки і практики.

Для створення цих препаратів необхідно теоретично визначити і експериментально встановити технологічні властивості лікарської рослинної сировини, вид лікарської форми, провести фармакотехнологічні випробування, підібрати метод екстрагування, розробити технологію препаратів, дослідити їх мікробіологічні та фармакологічні властивості, стабільність у процесі зберігання.

**ЗВ’ЯЗОК РОБОТИ З НАУКОВИМИ ПРОГРАМАМИ, ПЛАНАМИ, ТЕМАМИ.** Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету («Фармакогностичне вивчення біологічно активних речовин, створення лікарських засобів рослинного походження», № державної реєстрації 0103U000476) та проблемної комісії «Фармація» МОЗ і АМН України.

**МЕТА І ЗАВДАННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Метою роботи є наукове й експериментальне обґрунтування розробки складу, технології і виду лікарської форми, а також стандартизація виробництва, розробка та валідація методів контролю якості складних настойок комплексної дії на основі лікарської рослинної сировини (бруньок березових, квіток липи, квіток бузини чорної, квіток нагідок, квіток ромашки, кореневищ аїру, коренів алтеї, коренів солодки, коренів кропиви, кореневищ з коренями оману, листя кропиви, листя м’яти перцевої, листя шавлії, плодів софори, трави барвінку малого, трави буркуну, трави грициків, трави деревію, трави звіробою, трави кропиви собачої, трави материнки, трави чистотілу, трави чебрецю).

Для досягнення поставленої мети, з урахуванням різноманітності та мінливості хімічного складу лікарської рослинної сировини, необхідно було вирішити такі завдання:

* аналіз та узагальнення даних сучасних джерел літератури, а також здійснити аналіз номенклатури лікарських засобів щодо стану ринку лікарських препаратів рослинного походження;
* наукове та експериментальне обґрунтування вибору лікарської форми та методології розробки лікарських препаратів у вигляді складних настойок комплексної дії;
* за допомогою модельного скринінгу здійснення попереднього прогнозу щодо доцільності включення до складу складних настойок певних лікарських рослин з урахуванням біологічно активних речовин, що забезпечують необхідний набір фармакологічних ефектів;
* проведення досліджень з фармацевтичної розробки складних настойок для лікування органів дихання, гінекологічних захворювань та захворювань передміхурової залози, для чого провести комплекс технологічних, фізико-хімічних, фармакологічних і біологічних досліджень для обґрунтування оптимального складу лікарських препаратів;
* обґрунтування і розробка технології складних настойок та методики контролю якості лікарських препаратів і аналітичної нормативної документації на препарати «Бронхофіт», «Гінекофіт» і «Простатофіт»;
* розробка методики технологічного контролю запропонованих складних настойок «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт»;
* розробка нормативної документації (технічний та технологічні регламенти промислового виробництва складних настойок «Бронхофіт», «Гінекофіт», «Простатофіт» і аналітична нормативна документація);
* дослідження стабільності, встановлення фізико-хімічних властивостей запропонованих препаратів та обґрунтування термінів і умов їх зберігання;
* упровадження розроблених лікарських препаратів у промислове виробництво ТОВ НВФК «Ейм».

**ОБ’ЄКТИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Об’єктами дослідження стали: лікарська рослинна сировина (бруньки березові, квітки липи, квітки бузини чорної, квітки нагідок, квітки ромашки, кореневища аїру, корені алтеї, корені кропиви, корені солодки, кореневища з коренями оману, листя кропиви, листя м’яти перцевої, листя шавлії, плоди софори, трава барвінку малого, трава буркуну, трава грициків, трава деревію, трава звіробою, трава кропиви собачої, трава материнки, трава чистотілу, трава чебрецю), напівпродукти (фітокомпозиції лікарської рослинної сировини для складних настойок «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт») та готові рослинні лікарські препарати – настойки складні «Бронхофіт», «Гінекофіт» і «Простатофіт».

**ПРЕДМЕТ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Предметом дослідження було теоретичне обґрунтування складу, фармацевтична розробка, розробка технології складних настойок «Бронхофіт» (для використання у терапії захворювань бронхолегеневої системи), «Гінекофіт» (для лікування гінекологічних захворювань) та «Простатофіт» (для лікування захворювань передміхурової залози); дослідження складу і вмісту біологічно активних речовин у лікарській рослинній сировині (ЛРС), напівпродуктах та у готових лікарських засобах (ГЛЗ); фармакологічне підтвердження терапевтичного ефекту розроблених складних настойок; стандартизація технологічного процесу; стандартизація підходів до оцінки якості розроблених рослинних лікарських засобів (ЛЗ).

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** При вирішенні поставлених у роботі завдань були застосовані органолептичні, технологічні, хімічні, фізичні, фізико-хімічні (абсорбційна спектрофотометрія в УФ- та видимій ділянці, хроматографія в тонкому шарі сорбенту, високоефективна рідинна хроматографія, газова хроматографія), фармакологічні та мікробіологічні методи досліджень, комп’ютерний прогноз фармакологічної активності окремих БАР та методи математичної статистики, що дозволяють об’єктивно оцінювати якісні і кількісні показники досліджуваної лікарської рослинної сировини і препаратів на її основі на підставі одержаних статистично оброблених результатів.

**НАУКОВА НОВИЗНА ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.** Уперше в Україні проведені систематичні наукові дослідження з фармацевтичної розробки рідких пероральних ЛЗ комплексної дії на основі рослинної сировини, стандартизації технологічного процесу, в результаті яких запропоновані науково обґрунтовані методичні підходи до розробки складу та технології виробництва складних настойок.

Обґрунтовані критерії для стандартизації та оцінки якості комплексних рослинних ЛЗ на основі даних щодо складу і вмісту в них біологічно активних речовин (БАР) з урахуванням закономірностей їх переходу з рослинної сировини до напівпродуктів та ГЛЗ, виготовлених при використанні розробленої технології.

Досліджені закономірності переходу біологічно активних речовин, що забезпечують фармакологічну дію, з ЛРС до деяких напівпродуктів чи ГЛЗ, на основі чого обґрунтовано та здійснено стандартизацію розроблених складних настойок.

У результаті обробки даних літератури, якісної та кількісної оцінки лікарської рослинної сировини, вивчення перспектив сировинного забезпечення та на підставі результатів попереднього модельного скринінгу та фізико-хімічних і технологічних досліджень розроблено оптимальний склад оригінальних композицій лікарських рослин для виробництва складних настойок «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт».

З використанням сучасних методів дослідження вивчено фізико-хімічні властивості розроблених препаратів, запропоновано методики якісного та кількісного аналізу діючих речовин в них, затверджена аналітична нормативна документація на оригінальні лікарські засоби – настойки складні «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт».

У результаті проведених фармакотехнологічних випробувань ЛРС та композицій на її основі розроблено промислову технологію оригінальних складних настойок «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт».

Теоретично обґрунтовані та експериментально підтверджені показники якості ЛЗ на нові лікарські препарати в умовах промислового виробництва ТОВ НВФК «Ейм».

Вперше проведена валідація технологічного процесу та аналітичних методик запропонованих оригінальних препаратів.

Новизна проведених досліджень з розробки оригінальних рослинних композицій відображена у заявках на патенти № А200612669 «Фітотерапевтичний засіб для лікування бронхолегеневих захворювань «Бронхофіт» (рішення про видачу патенту на винахід № 5462/1); № А200610550 «Фітотерапевтичний засіб для лікування гінекологічних захворювань «Гінекофіт» (рішення про видачу патенту на винахід № 5451/1).

**ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.** Практичне значення роботи полягає в тому, що на підставі експериментальних досліджень вперше створені технології трьох складних настойок: «Бронхофіт» (реєстрація МОЗ України №UA/3546/02/01, ТПР 64-22716897-024-07) для використання у терапії захворювань бронхолегеневої системи; «Гінекофіт» (реєстрація МОЗ України №UA/4322/-1/01, ТПР 64-22716897-014-03) для лікування гінекологічних захворювань та «Простатофіт» (реєстрація МОЗ України UA/ 4204/01/01; ТПР 64-22716897-015-03) для лікування захворювань передміхурової залози, технічний регламент на виробництво екстракційних препаратів ТхР 64-22716897-025-07, що впроваджені у промислове виробництво ТОВ НВФК «Ейм», м. Харків.

За результатами досліджень розроблені та впроваджені у фармацевтичну практику інформаційні листи: «Метод використання настойки складної «Гінекофіт» у терапії гінекологічних захворювань і контроль якості в умовах аптек» № 138 – 2006; «Метод використання настойки складної «Бронхофіт» в терапії захворювань бронхолегеневої системи і контроль якості в умовах аптек» № 137 – 2006; «Метод використання настойки складної «Простатофіт» для лікування захворювань передміхурової залози і контроль якості в умовах аптек» № 139 – 2006 упроваджені у роботу аптеки № 9 (м. Харків) і спеціальної медичної санітарної частини № 13, клінічної міської лікарні № 17 та міської клінічної лікарні № 2 (акти впровадження від 26.03.2008, 27.03.2008); «Контроль якості настойки складної «Простатофіт» в умовах контрольно-аналітичних лабораторій та аптек» № 136 – 2007; «Контроль якості настойки складної «Бронхофіт» в умовах контрольно-аналітичних лабораторій та аптек» № 137 – 2007; «Контроль якості настойки складної «Гінекофіт» в умовах контрольно-аналітичних лабораторій та аптек» № 138 – 2007 – упроваджені у роботу Чернігівської, Сумської, Одеської та Волинської обласних державних інспекцій з контролю якості лікарських засобів (акти впровадження від 12.01.2009, 20.01.2009, 27.01.2009).

Метод виготовлення складних настойок упроваджено в технологічний та виробничий процес ТОВ НВФК «Ейм» (м. Харків), ТОВ Фармацевтична фабрика (м. Івано-Франківськ), ТОВ «ДКП Фармацевтична фабрика» (м. Житомир), у навчальний процес кафедри заводської технології ліківНаціонального фармацевтичного університету, курсу технології ліків Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету, кафедри технології ліків і біофармації НМАПО імені П.Л. Шупика, кафедри технології ліків і біофармації Львівського державного університету імені Данила Галицького (акти впровадження від 12.03.2008, 26.08.2008, 10.11.2008, 10.05.2008, 17.06.2008, 09.06.2008, 26.12.2008, 12.01.2009).

Методи аналізу складних настойок впроваджені в технологічний та виробничий процес ТОВ НВФК «Ейм» (м. Харків), ТОВ «ДКП Фармацевтична фабрика» (м. Житомир), у навчальний процес кафедри аналітичної хімії НФаУ, кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я.Горбачевського (акти впровадження від 12.03.2008, 10.11.2008, 03.09.2008, 08.07.2008 р.).

**ОСОБИСТИЙ ВНЕСОК ЗДОБУВАЧА.** У комплексних дослідженнях, проведених колективом співавторів публікацій, особисто дисертантом здійснено:

― науковий аналіз та інтерпретація літературних даних з фармакологічної активності лікарської рослинної сировини та ЛЗ на їх основі;

― постановку цілей і завдань досліджень, а також планування усіх експериментальних робіт;

― експериментальну роботу за темою дисертації;

― науковий аналіз результатів експериментальних досліджень;

― теоретичне обґрунтування методології і критеріїв стандартизації складу і технології рідких пероральних лікарських форм на основі рослинної сировини;

― наукове обґрунтування і оформлення фармацевтичної розробки та технологічної документації на розроблені ЛЗ;

― наукове забезпечення розробки методик якісного та кількісного визначення діючих і допоміжних речовин у розроблених ЛЗ, встановлення термінів їх придатності.

Персональний внесок у всіх опублікованих зі співавторами (Георгі-
янц В.А., Пісковацьким Ю.Г., Яковенко В.К., Чистяковим О.Г., Гарною Н.В. та ін.) вказується за текстом дисертації.

**АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ.** Основні результати дослідження, висновки і пропозиції викладались на науково-практичних міжнародних конференціях, симпозіумах та конгресах: II Міжнародній науково-практичній конференції «Створення, виробництво, стандартизація, фармакоекономічні дослідження лікарських засобів та біологічно активних добавок» (м. Харків, 2006); VI Всеукраїнській науково-практичній конференції «Клінічна фармація в Україні» (м. Харків, 2007); Всеукраїнській науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (м. Харків, 2007); конференції Analiza farmaceutyczna I diagnostyka laboratoryjna a zdrowie człowieka (м. Білосток, Польща, 2007); VII Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Клінічна фармація в Україні» (м. Харків, 2007); III Всеукраїнській науково-практичній інтернет-конференції «Сучасність, наука, час. Взаємодія та взаємовплив» (м. Київ, 2007); II Международной научной конференции молодых ученых-медиков (м. Курськ, 2008); Ювілейній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Фармакогнозія XXI століття. Досягнення та перспективи» (м. Харків, 2009); Українській науково-практичній конференції «Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій» (м. Харків, 2009).

**ПУБЛІКАЦІЇ.** За матеріалами дисертації опубліковано 50 наукових праць, у тому числі 22 статті у фахових виданнях, 22 тез доповідей, 6 інформаційних листів.

**ОБСЯГ ТА СТРУКТУРА ДИСЕРТАЦІЇ.** Дисертаційна робота викладена на 341 сторінці машинопису, складається із вступу, огляду літератури (розділ 1), експериментальної частини власних досліджень (розділи 2-6), загальних висновків, списку використаних джерел літератури і 26 додатків. Робота ілюстрована 60 таблицями та 38 рисунками і схемами. Список використаної літератури включає 442 джерела, серед яких 191 є іноземним.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Розділ 1. Сучасні аспекти створення лікарських препаратів на основі рослинної сировини (огляд літератури).** Аналіз літературного огляду дозволив встановити, що з урахуванням великого попиту на фітопрепарати і багатоплановість їх дії на організм через комплекс біологічно активних речовин є доцільним створювати лікарські засоби на основі складних фітокомпозицій для лікування органів дихання, гінекологічних захворювань та захворювань передміхурової залози. В огляді наведено критичний аналіз лікарських засобів на основі рослинної сировини з урахуванням діючих речовин та відповідних фармакологічних ефектів.

Проаналізовано основні наукові досягнення у галузі технології екстракційних фітопрепаратів та її сучасний стан.

На основі проведеного аналізу наукової літератури окреслено найбільш раціональні напрямки для розробки складу цільових комплексних фітозасобів.

**Розділ 2. Обґрунтування загальної концепції створення складних настойок та об’єкти і методи їх дослідження.** Враховуючи, що фармакотераптевтична ефективність лікарських засобів залежить від низки взаємопов’язаних факторів, найважливішими з яких є спроможність біологічно активних речовин оптимально виявляти спрогнозований фармакологічний ефект та допоміжних речовин його забезпечувати, експериментальні роботи з метою виявлення нових джерел біологічно активних субстанцій ми починали з вивчення даних літератури. Наступним етапом був вибір лікарської форми, розробка складу та технології оригінальних рослинних композицій з комплексною дією, розробка методик аналізу, валідація технологічного процесу і стандартизація виробництва.

У розділі також наведена характеристика лікарської рослинної сировини та допоміжних речовин і методи досліджень, застосовані при виконанні роботи, як загальноприйняті, так і розроблені або модифіковані нами.

**Розділ 3. Маркетингові дослідження ринку фітопрепаратів та наукове обґрунтування складу фітокомпозицій для лікування захворювань бронхолегеневої та сечостатевої систем.** З метою удосконалення товарно-асортиментної політики ТОВ НВФК «Ейм» нами проведено маркетингові дослідження, пов’язані з визначенням ринкової ніші та конкурентного середовища для підприємства. Стратегічними цілями ТОВ НВФК «Ейм» є відбір, розробка та виробництво нових ліків у рідкій лікарській формі; використання передових технологій і сучасного обладнання; виробництво якісної продукції, встановлення обґрунтованих цін.

Як показали результати маркетингових досліджень, існує тенденція до зростання кількості захворювань органів дихання та сечостатевої системи. Отже, нові препарати користуватимуться попитом, особливо якщо цінова політика буде стратегічно виваженою, а ціни будуть нижчими за ринкові (адекватною є стратегія низьких цін). На підставі аналізу структури фармацевтичного ринку України за фармакотерапевтичними групами, лікарськими формами і структурою захворюваності обґрунтована перспективність виробництва засобів, що впливають на сечостатеву та респіраторну систему в рамках виробничої програми ТОВ НВФК «Ейм».

Аналіз засобів, що застосовуються ***при кашлі та застудних захворюваннях***, виявив, що позиція лідера належить Україні – 67% від усього асортименту препаратів даної групи на фармацевтичному ринку. Лікарськими формами, які найчастіше використовуються при лікуванні органів дихання, є сиропи, розчини та краплі – 47% (рис. 1).



Рис. 1. Структура асортименту препаратів для лікування органів дихання за лікарськими формами

Як відомо, ефективність будь-якої фармакотерапії обумовлена її здатністю впливати на чинники, що викликають захворювання (етіотропна терапія), втручатись в окремі фази патологічного процесу (патогенетична терапія), усувати симптоми, які супроводжують хворобу (симптоматична терапія). Основним завданням наших досліджень була розробка комплексних лікарських засобів, які б дозволили одночасно впливати на весь складний симптомокомплекс захворювань, на етіотропні та патогенетичні чинники, забезпечуючи таким чином різнобічну терапевтичну дію.

Перший етап фармацевтичної розробки лікарських засобів полягав у обґрунтуванні їх складу на основі даних наукової та народної медицини із оптимізацією цих досліджень комп’ютерним прогнозуванням фармакологічної дії біологічно активних речовин за програмою PASS (Prediction of Activity spectra of substances). Виходячи з частоти згадувань у літературі лікарської рослинної сировини з актуальними видами дії для вищезазначених патологій нами для подальших досліджень та створення лікарського засобу було обрано: *кореневища аїру, корені алтеї, корені солодки, кореневища з коренями оману, квітки липи, бузини чорної, ромашки, нагідків, листя кропиви, м’яти перцевої, шавлії, трава чебрецю*.

З даних прогнозу фармакологічної активності нами були відібрані ефекти, що тією чи іншою мірою стосуються етіотропної, патогенетичної та симптоматичної терапії захворювань, які супроводжуються кашлем. При цьому ми звернули увагу тільки на ті БАР, індекс активності яких був вищим за 50%. За результатами комп’ютерного прогнозування біологічної активності діючих речовин, комплексному препарату з відібраної рослинної сировини мають бути притаманні антибактеріальна, противірусна, протизапальна, відхаркувальна, протикашльова, бронходилатаційна, спазмолітична, а також мембраностабілізувальна та мембранопротекторна активність.

Аналіз структури фармацевтичного ринку ***гінекологічних*** препаратів за АТС-класифікацією G02CX02 показав, що найширше представлена на цьому товарному сегменті ринку Німеччина, асортимент препаратів якої складає
43%. Як лікарська форма переважають таблетки вагінальні – 46% (рис. 2).

Рис. 2. Структура асортименту гінекологічних препаратів за лікарськими формами

Запропонований склад рослин для настойки складної «Гінекофіт» має забезпечити антибактеріальну, протизапальну, спазмолітичну, мембраностабілізувальну та мембранопротекторну активності. Виходячи з частоти згадувань у літературі лікарської рослинної сировини нами відбирались найбільш застосовувані рослини з актуальними видами дії. Для подальших досліджень та створення лікарського засобу були взяті: *трава барвінку малого, кореневища аїру, квітки ромашки, трава звіробою, трава чистотілу, трава деревію, трава грициків звичайних, трава материнки, квітки нагідок.*

Комп’ютерне прогнозування біологічної активності діючих речовин підтвердило, що препарату з відібраної рослинної сировини з високим ступенем вірогідності будуть притаманні антибактеріальна, протизапальна, спазмолітична, а також мембраностабілізувальна та мембранопротекторна активності.

За аналізом структури фармацевтичного ринку препаратів, які застосовуються при ***простатиті та доброякісній гіпертрофії передміхурової залози***, нами виявлено, що провідне місце на цьому товарному сегменті ринку посідає Україна, за лікарською формою позицію лідера займають капсули та супозиторії ректальні — по 20 % кожна (рис. 3).

Рис. 3. Асортимент препаратів, що застосовуються при доброякісній
гіпертрофії передміхурової залози, за лікарськими формами

Як показали результати PASS-прогнозу, для лікування психосексуальної дисфункції у чоловіків найбільшу активність мали компоненти кореневищ аїру – α-каламен, азулен, ментон, евгенол; алкалоїди чистотілу: сангвінарин, хелеретрин, берберин; кумарини буркуну – дигідрокумарин, мелілотозид, прегіспанолон. Найбільш перспективними для лікування ДГПЗ за розрахунками програми є урсолова кислота (трава собачої кропиви); бензиловий спирт, сабінен, каламен, акорон (кореневища аїру); камфора, борнеол,
α-пінен, β-пінен, α-терпінен, 1,8-цинеол (листя шавлії, бруньки берези); хамазулен (квітки ромашки); дигідрокумарин, мелілотозид (трава буркуну); прегіспанолон (трава собачої кропиви). До сполук, які мають бути перспективними при лікуванні репродуктивних захворювань у чоловіків, можуть бути віднесені акорон (кореневища аїру), борнеол, α-туйон, ментон, бензальдегід (листя шавлії); сангвінарин, хелеретрин (алкалоїди чистотілу); хамазулен (квітки ромашки).

Виходячи з аналізу фармакологічних ефектів окремих БАР та їх композиції ми запропонували склад препарату «Простатофіт», від якого очікуємо антибактеріальну, протизапальну, спазмолітичну, мембраностабілізувальну, аналгезивну, антинеопластичну активності.

Наступним етапом фармацевтичної розробки став вибір лікарської форми. Нами було враховано, що до неї висуваються такі вимоги, як відповідність лікувальному призначенню, біодоступність лікарської субстанції у даній лікарській формі та відповідна фармакокінетика, рівномірність розподілу ЛС у масі допоміжних речовин, а звідси точність дозування, стабільність у процесі зберігання, відповідність нормам мікробіологічної чистоти, зручність прийому та ін. Як лікарська форма для перорального вживання нами запропонована настойка, перевагами якої є те, що спирт – універсальний екстрагент для амфіфільних сполук (більшість БАР відібраних рослин), завдяки чому діючі речовини у ній знаходяться в більш доступному для клітин організму розчиненому стані, одночасно проявляє антисептичні властивості, зменшуючи мікробну контамінацію препарату.

Процентне співвідношення компонентів у фітокомпозиціях обґрунтовували теоретично з урахуванням внеску кожного компонента у виявлення кінцевого лікувального ефекту та експериментально, оцінюючи активність рослинних компонентів. При цьому ми враховували і явище інтерференції, оскільки спостерігали, що деякі види лікарської рослинної сировини виявляли більшу активність при настоюванні окремо, а в суміші змінювали її, посилюючи чи послаблюючи дію інших компонентів.

Таким чином, у результаті проведених досліджень ми зупинились на таких складах. Фітокомпозиції містять, у грамах: для настойки «Бронхофіт» – кореневищ аїру 9,0, коренів алтеї 9,0, квіток липи 9,0, квіток бузини чорної 8,0, кореневищ з коренями оману 7,0, квіток нагідок 9,0, листя кропиви 8,0, листя м’яти перцевої 8,0, квіток ромашки 7,0, коренів солодки 9,0, трави чебрецю 8,0, листя шавлії 9,0; для настойки «Гінекофіт» – кореневищ аїру 22,0, квіток ромашки 24,0, трави барвінку малого 20,0, трави чистотілу 20,0, трави звіробою 20,0, трави деревію 24,0, трави грициків 24,0, трави материнки 22,0, квіток нагідок 24,0; для настойки «Простатофіт» – коренів кропиви 20,0, кореневищ аїру 20,0, квіток ромашки 20,0, трави буркуну 20,0, трави чистотілу 20,0, трави кропиви собачої 20,0, бруньок березових 20,0, плодів софори 20,0, листя шавлії 20,0 на 1000 мл настойки.

**Розділ 4. Вивчення фармакотехнологічних властивостей рослинної сировини та її композицій і розробка технології складних настойок «Бронхофіт», «Гінекофіт», «Простатофіт».** У рамках фармацевтичної розробки нами проведено визначення основних технологічних параметрів лікарської рослинної сировини та її сумішей, розрахунок та вивчення процесу екстрагування.

Результати визначення вмісту вологи, питомої, об’ємної та насипної маси лікарської рослинної сировини для настойок «Бронхофіт», «Гінекофіт» і «Простатофіт» наведені у табл. 1.

*Таблиця 1*

**Результати визначення вмісту вологи, питомої, об’ємної та
насипної маси лікарської рослинної сировини для настойок
«Бронхофіт», «Гінекофіт» і «Простатофіт»**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Найменування****сировини** | **Вміствологи, %** | **Питома маса, г/см3** | **Об’ємна маса, г/см3** | **Насипна маса, г/см3** |
| Бруньки березові | 7,53±0,37 | 1,2949±0,0211 | 0,782±0,041 | 0,494±0,026 |
| Квітки бузини чорної | 5,80±0,15 | 1,4790±0,0173 | 0,532±0,024 | 0,235±0,015 |
| Квітки липи | 8,43±0,32 | 1,4144±0,0280 | 0,627±0,042 | 0,319±0,017 |
| Квітки нагідок | 6,95±0,29 | 1,4591±0,0193 | 0,671±0,035 | 0,237±0,011 |
| Квітки ромашки | 7,07±0,17 | 1,2544±0,0237 | 0,539±0,040 | 0,156±0,007 |
| Кореневища аїру | 7,55±0,28 | 1,5267±0,0298 | 0,875±0,037 | 0,350±0,015 |
| Кореневища і корені оману | 6,83±0,25 | 1,3852±0,0195 | 0,871±0,034 | 0,311±0,015 |
| Корені алтеї | 6,52±0,21 | 1,4770±0,0278 | 0,877±0,057 | 0,301±0,020 |
| Корені кропиви | 7,25±0,27 | 1,3685±0,0227 | 0,865±0,047 | 0,322±0,027 |
| Корені солодки | 6,94±0,31 | 1,3679±0,0297 | 0,836±0,055 | 0,263±0,023 |
| Листя кропиви | 7,35±0,19 | 1,4654±0,0199 | 0,673±0,036 | 0,357±0,018 |
| Листя м’яти перцевої | 8,46±0,25 | 1,5802±0,0231 | 0,646±0,044 | 0,289±0,010 |
| Листя шавлії | 7,95±0,26 | 1,3495±0,0274 | 0,356±0,032 | 0,143±0,011 |
| Плоди софори  | 9,33±0,48 | 1,6840±0,0319 | 1,114±0,580 | 0,617±0,038 |
| Трава барвінку малого | 7,05±0,32 | 1,4654±0,2480 | 0,632±0,032 | 0,253±0,013 |
| Трава буркуну | 8,35±0,31 | 1,3333±0,0229 | 0,645±0,026 | 0,231±0,011 |
| Трава деревію | 6,92±0,26 | 1,5007±0,0276 | 0,633±0,023 | 0,255±0,017 |
| Трава грициків  | 7,33±0,29 | 1,3705±0,0195 | 0,641±0,037 | 0,242±0,019 |
| Трава звіробою  | 8,22±0,36 | 1,3314±0,0189 | 0,657±0,32 | 0,253±0,012 |
| Трава кропиви собачої | 6,95±0,37 | 1,2593±0,0168 | 0,648±0,041 | 0,211±0,011 |
| Трава материнки | 7,46±0,23 | 1,3622±0,0208 | 0,639±0,024 | 0,268±0,015 |
| Трава чебрецю | 6,67±0,32 | 1,5102±0,0242 | 0,622±0,038 | 0,256±0,011 |
| Трава чистотілу | 7,56±0,28 | 1,4782±0,236 | 0,654±0,028 | 0,262±0,012 |

*Примітка. n=5.*

З результатів табл. 1 видно, що лікарська рослинна сировина містить вологи від 5,80% до 9,33%, має питому вагу в діапазоні від 1,2544 г/см3 до 1,6840 г/см3, об’ємну масу – від 0,356 г/см3 до 1,114 г/см3 і насипну масу – від 0,143 г/см3 до 0,617 г/см3.

Результати визначення пористості, нарізності та вільного об’єму шару лікарської рослинної сировини для настойок «Бронхофіт», «Гінекофіт» і «Простатофіт» наведені у табл. 2.

*Таблиця 2*

**Результати визначення пористості, нарізності та вільного об’єму шару лікарської рослинної сировини для настойок «Бронхофіт»,
«Гінекофіт» і «Простатофіт»**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Найменування сировини** | **Пористість сировини** | **Нарізність шару сировини** | **Вільний об’єм шару сировини** |
| Бруньки березові | 0,3943 | 0,3731 | 0,6203 |
| Квітки бузини чорної | 0,6412 | 0,5571 | 0,8411 |
| Квітки липи | 0,5566 | 0,4913 | 0,7745 |
| Квітки нагідок | 0,5409 | 0,6462 | 0,8376 |
| Квітки ромашки | 0,5770 | 0,7041 | 0,8748 |
| Кореневища аїру | 0,4276 | 0,5995 | 0,7707 |
| Кореневища і корені оману | 0,3749 | 0,6137 | 0,7582 |
| Корені алтеї | 0,4060 | 0,6581 | 0,7969 |
| Корені кропиви | 0,3749 | 0,6224 | 0,7640 |
| Корені солодки | 0,3894 | 0,6851 | 0,8077 |
| Листя кропиви | 0,5446 | 0,4650 | 0,7564 |
| Листя м’яти перцевої | 0,5908 | 0,5530 | 0,8171 |
| Листя шавлії | 0,7355 | 0,5994 | 0,8940 |
| Плоди софори  | 0,3402 | 0,4522 | 0,6385 |
| Трава барвінку малого | 0,5672 | 0,5904 | 0,8305 |
| Трава буркуну | 0,5217 | 0,6440 | 0,8297 |
| Трава деревію | 0,5820 | 0,6094 | 0,8367 |
| Трава грициків  | 0,5365 | 0,6316 | 0,8293 |
| Трава звіробою | 0,5152 | 0,6080 | 0,8100 |
| Трава кропиви собачої | 0,4854 | 0,6744 | 0,8324 |
| Трава материнки | 0,5390 | 0,5924 | 0,8121 |
| Трава чебрецю | 0,5861 | 0,5904 | 0,8305 |
| Трава чистотілу | 0,5601 | 0,5971 | 0,8228 |

*Примітка. n=5.*

Результати досліджень елементного складу лікарської рослинної сировини розроблених нами настойок показують, що у представлених складових у найбільшій кількості накопичуються такі елементи: Са – від 650 мг/кг до 34876 мг/кг; К – від 4318 мг/кг до 22800 мг/кг; Fe – від 63 мг/кг до 1900 мг/кг; Zn i Cu – до 27 мг/кг; Ba – від 10,2 мг/кг до 102,4 мг/кг; Sr – від 15,3 мг/кг до 246,3 мг/кг. Крім того, в межах можливостей методу було визначено, що у лікарських рослинах практично відсутні арсен, меркурій, стибій, ванадій і германій, що характеризує екологічну чистоту лікарської рослинної сировини.

Для розробки оптимальної технології виробництва формували фітокомпозиції зазначених вище рослин, у яких визначали основні властивості, які впливають на технологічний процес і повноту екстракції. Результати досліджень наведено у табл. 3.

*Таблиця 3*

**Основні технологічні параметри сумішей лікарської рослинної
сировини для настойок «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт»**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **№з/п** | **Назва технологічногопараметра** | **Одиниці виміру** | **Результати визначень з фітокомпозицій:** |
| **«Бронхофіт»** | **«Гінекофіт»** | **«Простатофіт»** |
| 1 | Вміст вологи | % | 8,42±0,37 | 8,25±0,42 | 8,93±0,31 |
| 2 | Вміст екстрактивних речовин | % | 29,51±0,78 | 38,50±0,96 | 31,30±0,85 |
| 3 | Питома маса | г/см3 | 1,4229±0,0217 | 1,5293±0,0241 | 1,4153±0,0305 |
| 4 | Об’ємна маса | г/см3 | 0,653±0,022 | 0,717±0,028 | 0,670±0,023 |
| 5 | Насипна маса | г/см3 | 0,241±0,024 | 0,244±0,009 | 0,258±0,012 |
| 6 | Пористість шару сировини | ‒ | 0,5406 | 0,5310 | 0,5264 |
| 7 | Нарізністьшару сировини | ‒ | 0,6301 | 0,6598 | 0,6143 |
| 8 | Вільний об’єм шару сировини | ‒ | 0,8301 | 0,8405 | 0,8172 |
| 9 | Розмір часток | мм | 0,15-7,5 | 0,15-6,0 | 0,15-6,0 |
| 10 | Плинність | сек/100 г | 63,69±2,45 | 79,25±3,27 | 85,17±2,68 |
| 11 | Кут природного укосу | град. | 37,51±0,85 | 44,73±1,05 | 48,57±0,97 |

*Примітка. n = 5.*

Одержані результати аналізу лікарської рослинної сировини та її сумішей використано для розрахунків процесу екстракції та розробки технології складних настойок «Бронхофіт», «Гінекофіт» і «Простатофіт».

Наступним завданням фармацевтичної розробки був вибір оптимальної концентрації етанолу, враховуючи природу різних груп біологічно активних речовин, що входять до складу розроблених нами фітокомпозицій (полісахариди, флавоноїди, гідроксикоричні кислоти, кумарини, ефірні олії, терпеноїди). Нами вивчались вода очищена та розчини з різним вмістом етанолу – 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 та 90%.

Якість витяжок оцінювали згідно з вимогами ДФУ до настойок за загальною статею «Настойки» за відносною густиною, вмістом етанолу, сухим залишком, кількісним визначенням біологічно активних речовин.

Для настойки складної «Бронхофіт» вивчали залежність виходу екстрактивних речовин, суми флавоноїдів та суми полісахаридів від вмісту спирту етилового в екстрагенті.

Графіки залежності виходу екстрактивних речовин, суми флавоноїдів та полісахаридів від вмісту спирту етилового наведені на рис. 4, 5, 6.

Рис. 4. Графік залежності виходу сухого залишку з фітокомпозиції «Бронхофіт» від вмісту спирту етилового

Як видно з рис. 4, величина сухого залишку зростає із збільшенням вмісту етанолу і зменшується при екстракції спиртом етиловим у концентрації більше 70%.

Рис. 5. Графік залежності виходу суми флавоноїдів з фітокомпозиції «Бронхофіту» від вмісту спирту етилового

Як видно з рис. 5, збільшення виходу суми флавоноїдів починається при вмісті етанолу 40 %.

Рис. 6. Графік залежності виходу суми полісахаридів з фітокомпозиції «Бронхофіт» від вмісту етанолу

З рис. 6 видно, що найбільша кількість суми полісахаридів екстрагується водою, їх вміст поступово зменшується при збільшенні вмісту етанолу в екстрагенті.

Враховуючи, що у настойці складній «Бронхофіт» нам необхідно забезпечити наявність усіх груп БАР, які відповідають за фармакологічний ефект препарату (полісахариди, флавоноїди, терпеноїди), як екстрагент був обраний спирт етиловий 40%.

Результати хроматографічного аналізу індивідуальних настойок та настойки складної «Бронхофіт», виготовленої з використанням 40% спирту етилового, підтвердили наявність полісахаридів, флавоноїдів та терпеноїдів, які забезпечують основні види фармакологічної дії. Запропонований екстрагент дозволяє забезпечити присутність у настойці таких груп флавоноїдів, як флавоноли (кемпферол, кверцетин) та глікозиди кверцетину (ізокверцитрин, рутин і гіперозид), гідроксикоричних кислот – кавової, *п*-кумарової та ферулової, кумаринів – скополетину, дафноретину, скополіну та скиміну, практично всіх груп терпеноїдів, наявних у вихідній сировині, та полісахаридів.

Для настойки складної «Гінекофіт» вивчали залежність виходу сухого залишку, суми флавоноїдів та суми гідроксикоричних кислот від вмісту спирту етилового (рис. 7, 8, 9).

Рис. 7. Графік залежності виходу екстрактивних речовин з фітокомпозиції «Гінекофіт» від вмісту спирту етилового

Як видно з рис. 7, сухий залишок у настойці складній «Гінекофіт» зростає зі збільшенням концентрації спирту етилового і досягає максимального значення при концентрації етанолу 70%.

Результати визначення кількісного вмісту суми гідроксикоричних кислот та суми флавоноїдів у настойці складній «Гінекофіт», наведені на рис. 8 та 9, свідчать, що концентрація спирту етилового значно впливає на вихід цих БАР з рослинної сировини.

Рис. 8. Графік залежності виходу суми гідроксикоричних кислот з
фітокомпозиції «Гінекофіт» від вмісту спирту етилового

Максимальний вихід суми гідроксикоричних кислот та суми флавоноїдів спостерігається при вмісті етанолу 70%.

Рис. 9. Графік залежності виходу суми флавоноїдів з фітокомпозиції «Гінекофіту» від вмісту спирту етилового

Як і для настойки «Бронхофіт», нами проведені тонкошарові хроматографічні дослідження якісного складу БАР за умови екстракції 70% спиртом. У випадку використання 70% спирту в настойку переходять такі похідні гідроксикоричних кислот, як хлорогенова та неохлорогенова кислоти, які не були виявлені в умовах використання як екстрагенту 40% спирту (настойка «Бронхофіт»). Слід зазначити, що, незважаючи на підвищення концентрації спирту, в настойці «Гінекофіт» виявлено ті ж самі флавоноїди, що були ідентифіковані у настойці «Бронхофіт». Це цілком природно, оскільки більшість з них є глікозидами, що краще розчиняються у спирто-водних сумішах. Серед кумаринів, що екстрагуються 70% спиртом у настойку складну «Гінекофіт», виявлено кумарин та умбеліферон у порівнянні з настойкою «Бронхофіт». На хроматограмі настойки складної проявилися жовтогарячі плями з *Rf =* 0,6 та 0,3 відповідно, аналогічні плями проявилися на хроматограмі індивідуальної настойки трави чистотілу внаслідок наявності алкалоїдів ізохінолінової природи.

Проведені хімічні дослідження показали, що настойка складна «Гінекофіт» при екстракції 70% етиловим спиртом містить БАР, що забезпечують фармакологічний ефект, притаманний групам флавоноїдів, кумаринів, гідроксикоричним кислотам та алкалоїдам.

Для настойки складної «Простатофіт» вивчали залежність виходу екстрактивних речовин, суми кумаринів та ефірної олії.

Графіки залежності виходу екстрактивних речовин, суми кумаринів та ефірної олії від вмісту спирту етилового наведені на рис. 10, 11, 12.

Рис. 10. Графік залежності виходу сухого залишку з фітокомпозиції «Простатофіт» від вмісту спирту етилового

Як видно з рис. 10, максимальна величина сухого залишку у настойці складній «Простатофіт» спостерігається при екстракції фітокомпозиції 70% спиртом етиловим.

Рис. 11. Графік залежності виходу суми кумаринів з фітокомпозиції «Простатофіт» від вмісту спирту етилового

Як видно з рис. 11, сума кумаринів поступово зростає і досягає максимального значення при вмісті спирту етилового 70%.

З рис. 12 видно, що вихід ефірної олії, яка міститься в більшості рослинної сировини фітокомпозиції «Простатофіт» починається, коли вміст спирту етилового становить понад 30% і зростає зі збільшенням вмісту етанолу в складі екстрагенту.

Рис. 12. Графік залежності виходу ефірної олії з фітокомпозиції «Простатофіт» від вмісту етанолу

Нами було проведено попередні дослідження щодо екстракції БАР у настойці складній для лікування захворювань чоловічої сечостатевої сфери. З урахуванням природи основних БАР як модель складної настойки ми використали настойку на 70% етиловому спирті.

Попередні хімічні та хроматографічні дослідження показали, що настойка складна «Простатофіт» містить флавоноїди, кумарини, гідроксикоричні кислоти та алкалоїди.

Таким чином, у результаті проведеної роботи нами було доведено, що оптимальним екстрагентом для вилучення БАР з фітокомпозиції «Бронхофіт» є спирт етиловий 40%, а для фітокомпозицій «Гінекофіт» та «Простатофіт» – спирт етиловий 70%.

У виробництві екстракційних препаратів одним з найважливіших параметрів є тривалість власне процесу екстракції, що забезпечує максимальну концентрацію діючих речовин у готовому продукті. З метою визначення швидкості вилучення біологічно активних речовин із фітокомпозицій «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт» ми проводили дослідження процесу екстракції. Екстрагування здійснювали комбінованим методом: настоювання з періодичним перемішуванням для фітокомпозицій «Бронхофіт» 40% етиловим спиртом, а для «Гінекофіт» та «Простатофіт» – 70% за таких умов екстрагування: наважку сировини 200,0 г заливали відповідною кількістю екстрагенту і настоювали протягом 24 год, періодично перемішуючи та відбираючи проби екстракту для аналізу через певні проміжки часу. Після 24 год екстрагування екстракт зливали, до сировини додавали нову порцію екстрагенту, продовжуючи настоювання з періодичним перемішуванням та відбиранням проб екстракту для аналізу. Кількість екстрагенту з урахування його поглинання регулювали таким чином, щоб наприкінці експерименту отримати настойки «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт» відповідно до нормативних показників АНД на них. Попередньо були визначені коефіцієнти поглинання екстрагенту сировиною та вміст екстрактивних речовин для фітокомпозицій «Бронхофіт», «Гінекофіт» і «Простатофіт» (табл. 4).

*Таблиця 4*

**Вміст екстрактивних речовин та коефіцієнтів поглинання
екстрагенту для фітокомпозицій «Бронхофіт», «Гінекофіт» і
«Простатофіт»**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Назва показника** | **Фітокомпозиція «Бронхофіт»** | **Фітокомпозиція«Гінекофіт»** | **Фітокомпозиція«Простатофіт»** |
| Вміст екстрактивних речовин, % | 29,51±0,78 | 38,50±0,96 | 31,30±0,85 |
| Коефіцієнти поглинання екстрагенту | 3,71±0,16 | 2,97±0,19 | 2,73±0,17 |

*Примітка. n=5.*

Графічні залежності кінетики вилучення екстрактивних речовин, суми полісахаридів, суми флавоноїдів та терпеноїдів для настойки «Бронхофіт», суми гідроксикоричних кислот і суми флавоноїдів для настойки «Гінекофіт», ефірної олії і суми кумаринів для настойки «Простатофіт» залежно від тривалості процесу наведені на рис. 13.

Рис. 13. Графічні залежності кінетики екстрагування БАР із фітокомпозицій «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт»

Аналізуючи графічні залежності виходу екстрактивних речовин від часу екстрагування (рис. 16), можна виділити два періоди процесу. Перший – швидкої екстракції, тривалість якого складає близько 7 год, для I та II настоювання; другий – повільної екстракції, швидкість якого значно менша. Графічні залежності кінетики екстрагування БАР залежно від тривалості процесу наведені на рис. 14.

Дослідження з фармацевтичної розробки процесу екстракції дозволили обрати оптимальну технологію. Оскільки на I період екстрагування можна впливати за рахунок більшого ступеня подрібнення сировини, збільшення поверхні зіткнення твердої та рідкої фаз і створення інтенсивних гідродинамічних умов (пульсації, циркуляції), то підвищення швидкості процесу в II періоді дуже ускладнено і залежить тільки від збільшення коефіцієнта дифузії в порах та клітинах твердої фази. Величина коефіцієнта дифузії важко піддається впливу і незначно зростає тільки при підвищенні температури і зменшенні в’язкості екстрагенту. У зв’язку з цим виявилось цікавим визначення коефіцієнта дифузії екстрактивних речовин із фітокомпозицій «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт».

Рис. 14. Вихід БАР залежно від часу екстракції для складних настойок «Бронхофіт», «Гінекофіт», «Простатофіт»

Для визначення коефіцієнтів дифузії екстрактивних речовин із сумішей ЛРС для настойок «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт» попередньо розраховували початкові і поточні концентрації екстрактивних речовин у сировині, тобто Со , Сі , Сі /Со  (табл. 5 та рис. 15).

*Таблиця 5*

**Зміни вмісту екстрактивних речовин у лікарській рослинній сировині від тривалості процесу екстрагування**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Час, с | Фітокомпозиція «Бронхофіт» | Фітокомпозиція «Гінекофіт» | Фітокомпозиція «Простатофіт» |
| Со, % | Сі, % | Сі /Со | Со, % | Сі, % | Сі /Со | Со, % | Сі, % | Сі /Со |
| 3600 | 29,51 | 16,498 | 0,559 | 38,50 | 22,754 | 0,591 | 31,30 | 16,843 | 0,538 |
| 10800 | 29,51 | 10,059 | 0,341 | 38,50 | 19,058 | 0,495 | 31,30 | 13,782 | 0,440 |
| 18000 | 29,51 | 9,945 | 0,337 | 38,50 | 18,486 | 0,480 | 31,30 | 12,088 | 0,386 |
| 25200 | 29,51 | 9,359 | 0,317 | 38,50 | 17,789 | 0,462 | 31,30 | 11,397 | 0,364 |
| 32400 | 29,51 | 8,764 | 0,297 | 38,50 | 17,595 | 0,457 | 31,30 | 11,354 | 0,363 |
| 39600 | 29,51 | 8,173 | 0,277 | 38,50 | 17,407 | 0,452 | 31,30 | 10,047 | 0,321 |
| 68400 | 29,51 | 6,591 | 0,223 | 38,50 | 16,441 | 0,427 | 31,30 | 9,492 | 0,303 |
| 86400 | 29,51 | 5,973 | 0,202 | 38,50 | 15,987 | 0,415 | 31,30 | 9,011 | 0,288 |

*Примітки: Со  - початкова концентрація екстрактивних речовин, %;
Сі - поточна концентрація екстрактивних речовин, %.*

На основі даних, наведених у табл. 5, будували графічні залежності зміни вмісту екстрактивних речовин у сировині від тривалості процесу екстрагування.

Рис. 15. Вміст екстрактивних речовин в сировині залежно від тривалості екстракції

Як видно з рис. 15, починаючи з 2-ої год екстрагування для настойки «Простатофіт» та з 3-ої год для настойок «Бронхофіт» і «Гінекофіт» графіки поступово стають більш пологими і після 7-ої год екстрагування графіки набувають вигляду прямої лінії, тобто залежать від молекулярної дифузії всередині часток лікарської рослинної сировини. Тому для розрахунків коефіцієнтів дифузії у фітокомпозиціях «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт» нами були використані дані, які належать до фрагмента прямої лінії.

Результати досліджень вказують на те, що чим менше значення коефіцієнта дифузії, тим повільніше відбувається процес вивільнення екстрактивних біологічно активних речовин з лікарської рослинної сировини. При цьому спостерігається зменшення коефіцієнта молекулярної дифузії залежно від тривалості процесу екстрагування. Цю зміну можна пояснити тим, що екстрактивні та біологічно активні речовини нерівномірно розміщені в об’ємі часток, а вихідним матеріалом є суміші різних видів сировини.

Процес екстрагування відбувається у дві стадії: стадія 1 – швидкого екстрагування і стадія 2 – повільного екстрагування. Оскільки 2 стадія процесу залежить від молекулярної дифузії всередині часток сировини, тобто від коефіцієнта дифузії, то у промислових умовах для збільшення виходу екстрактивних і біологічно активних речовин слід збільшувати тривалість процесу екстрагування у другому періоді.

Таким чином, враховуючи результати наукових експериментальних досліджень з фармацевтичної розробки препаратів, а також відпрацьовану апаратурну схему виробництва в умовах ТОВ НВФК «Ейм», нами запропоновано для одержання складних настойок використання методу ремацерації, інтенсифікованого примусовим перемішуванням екстрагенту.

**Розділ 5. Розробка методик стандартизації діючих речовин у настойках складних «Бронхофіт», «Гінекофіт», «Простатофіт» і обговорення мікробіологічної та фармакологічної активності.** Критерії стандартизації для настойок визначали за ДФУ 1 вид., доповнення 1 та 2, стаття «Настойки» за такими показниками: опис, ідентифікація, вміст етанолу чи відносна густина, сухий залишок, важкі метали, об’єм вмісту контейнера, мікробіологічна чистота, кількісне визначення.

При розробці АНД на настойки складні «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт» нами були враховані результати попередніх досліджень БАР лікарської рослинної сировини препаратів, внесок окремих БАР у фармакологічну активність комплексних настойок. З урахуванням фізико-хімічних та фармакологічних властивостей БАР нами були визначені групи речовин, присутність яких є необхідною для надання зазначеної дії, розроблено пробо-підготовку та методики якісного та кількісного визначення відповідних біологічно активних речовин.

Виходячи з цього у складній настойці «Бронхофіт» методом ТШХ ми ідентифікували терпеноїди та флавоноїди, наявність полісахаридів доводили реакцією осадження зі спиртом етиловим 96%. Кількісне визначення полісахаридів проводили ваговим методом, суму флавоноїдів у перерахунку на гіперозид – спектрофотометричним методом.

Основні діючі речовини складної настойки «Гінекофіт» – флавоноїди та гідроксикоричні кислоти – визначали хроматографічно, наявність алкалоїдів – за реакцією з розчином калій тетрайодобісмутату, кількісно визначали суму флавоноїдів у перерахунку на гіперозид та суму гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту спектрофотометричним методом.

Основні діючі речовини настойки складної «Простатофіт» – кумарини – визначали хроматографічно, алкалоїди і поліфенольні сполуки – за реакцією з розчином калій тетрайодобісмутату та ферум (III) хлоридом відповідно, кількісно визначали суму похідних кумарину у перерахунку на кумарин спектрофотометричним методом і ефірні олії методом перегонки з водяною парою.

Усі розроблені методики валідовано відповідно до вимог ДФУ. У процесі валідації було розглянуто такі характеристики, як діапазон застосування, специфічність, лінійність, збіжність, правильність, відтворюваність. Для всіх методик досягнуто прийнятних результатів.

Мікробіологічні дослідження розроблених настойок складних проводили відповідно до національної частини розділу 5.1.4 ДФУ, як для готових лікарських засобів категорії 3А.

У препараті допускається загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів: не більше 10 бактерій і не більше 10 грибів в 1 мл. Не допускається наявність бактерій родини Enterobacteriaceae, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa в 1 мл.

На основі розроблених методик контролю якості складних настойок «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт» було розроблено АНД.

Фармакологічні дослідження складних настойок «Бронхофіт» і «Гінекофіт» та випробування їх мікробіологічної чистоти проводились на базі ДП «ДНЦЛЗ» (м. Харків). Фармакологічні дослідження настойки складної «Простатофіт» проводились Чистяковим О.Г. під керівництвом проф. Дроговоз С.М. на кафедрі фармакології НФаУ.

Вивчення *протикашльової дії* складної настойки «Бронхофіт» проводили на моделі гострого експериментального бронхіту у мурчаків. Результати наведених досліджень показали, що «Бронхофіт» виявляє виражену дозозалежну протикашльову дію в умовах моделі гострого бронхіту.

Результати експериментальних досліджень *пневмопротекторних властивостей* настойки складної «Бронхофіт»довели, що її лікувально-профілактичне застосування викликає статистично достовірне зниження вагових показників легень і має виражену дозозалежну протизапальну (антиексудативну) і антиоксидантну дії, за ефективністю перевершуючи препарат порівняння «Бронхікум».

*Репаративну активність* *настойки складної* *«Гінекофіт»* вивчали на моделі лінійних шкірних ран у щурів. Експериментальними дослідженнями доведено, що «Гінекофіт» виявляє виражену репаративну активність, збільшуючи міцність ранового рубця і не поступається препарату порівняння. *Гемостатичну активність* *настойки складної* *«Гінекофіт»* вивчали за стандартною методикою на моделі паренхіматозної кровотечі.

Результати дослідів свідчать про те, що препарат виявив виражену гемостатичну дію в умовах паренхіматозної кровотечі і перевершив препарат порівняння «Рекутан».

У результаті проведених досліджень з вивчення протизапальних антипроліферативних властивостей препарату «Простатофіт» авторами було встановлено, що він достовірно пригнічує розвиток фіброзно-грануляційної тканини навколо чужорідного тіла у порівнянні з позитивним контролем. Також складна настойка «Простатофіт» виявляє виражену спазмолітичну дію на тонус сечового міхура та сечоводів в умовах їх гіпертонусу, викликаного барію хлоридом, та має помірну антиандрогенну активність, яка виявляється в умовах підвищеної концентрації тестостерону в організмі самців щурів і відсутня при фізіологічному рівні андрогенів. Це дозволяє розглядати настойку складну «Простатофіт» як перспективний препарат для використання у комплексній терапії хворих на передміхурову залозу.

**Розділ 6. Розробка промислової технології складних настойок «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт», валідація технологічного процесу та дослідження їх стабільності.** Нами розроблена промислова технологія складних настойок «Бронхофіт», «Гінекофіт» і «Простатофіт» та проведена валідація технологічного процесу. Промислова технологія полягає у такому. На стадії ДР проводиться підготовка виробництва. Сировину після проходження вхідного контролю переглядають, відбраковують цвілу, сторонні предмети, мінеральні (камені, земля, скло) та органічні (частини рослин іншого виду, шматочки мотузки, паперу та мішковини) домішки, збирають у мішки. Для приготування суміші для екстрагування переглянуту сировину відвішують у мішках за допомогою ваг у розрахованій кількості. Відважену сировину вручну завантажують у змішувач і перемішують протягом 10-15 хвилин. Приготовану суміш самопливом вивантажують зі змішувача у збірники пересувні, рівномірно розсипають у підготовлені екстракційні мішки на 2/3 їх місткості. Екстракційні мішки з сумішшю для екстрагування щільно вкладають в екстрактор на перфороване дно та накривають перфорованою кришкою для запобігання спливання. Першу порцію екстрагенту в кількості 930,0 л для настойки «Бронхофіт», 771,28 л для настойки «Гінекофіт» та 876,8 л для настойки «Простатофіт» за допомогою насоса подають з мірника в екстрактор. Залишки екстрагенту в трубопроводах за допомогою азоту видавлюють у екстрактор. Сировину залишають для набухання та настоювання не менш, ніж на 17-23 години. Після закінчення набухання та настоювання за допомогою насоса проводять періодичну циркуляцію екстрагенту не менше 6 разів по 10-15 хвилин протягом 24-28 год. Першу порцію екстракту зливають у збірник. Другу порцію екстрагенту в кількості 900,0 л для настойки «Бронхофіт», 296,3 л для настойки «Гінекофіт» та 306,0 л для настойки «Простатофіт» за допомогою насоса подають з мірника  в екстрактор. Завантаження здійснюють, як і завантаження першої частини екстрагенту. За допомогою насоса проводять періодичну циркуляцію екстрагенту не менше 8 разів по 5-10 хвилин протягом 8-10 годин. Після останньої циркуляції екстрагенту одержану витяжку за допомогою насоса частинами (у міру заповнення нижньої частини екстрактора) перекачують крізь патронний фільтр у збірник.

Фасування препаратів у банки або флакони та їх закупорювання кришками здійснюють за допомогою напівавтомата, регулюють дозу наповнення банки/флакона, яка повинна бути 100±2 мл. Під час процесу фасування візуально перевіряють зовнішній вигляд банки/флакона: відбраковують банки/флакони з дефектами. Наповнені та закупорені банки/флакони пакують та маркують. Готову продукцію передають для зберігання на склад готової продукції. У результаті проведених досліджень розроблені технічний регламент на виробництво екстракційних препаратів ТхР 64-22716897-025-07 та технологічні регламенти виробництва складних настойок «Бронхофіт» (ТПР 64-22716897-024-07), «Гінекофіт» (ТПР 64-22716897-014-03) і «Простатофіт» (ТПР 64-22716897-015-03).

Блок-схема виробництва препаратів «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт» наведена на рис. 16.

######  ДР1

К1.1.1-К1.1.4,

К1.2.1, К1.2.2

Підготовка

виробництва

###### ТП3

Приготування настойок

«Бронхофіт»,
«Гінекофіт»,
«Простатофіт»

###### ДР2.1

К2.1.1-К2.1.6

Приготування

екстрагенту

(СРМ ТП-03.001)

###### ПМВ4

Фасування, пакування та маркування препаратів «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт»

###### ПМВ4.2

К4.2.1- К4.2.4

Пакування та маркування препаратів

###### ПМВ4.1

К4.1.1; К4.1.2

Фасування

препаратів

Втрати

Втрати

Втрати

######  ДР2

Приготування

екстрагенту

та підготовка матеріалів

**ТП3.1**

К3.1.1-К3.1.4

Приготування суміші для екстрагування

Карантинне

зберігання

ТхР 64-22716897-025-07

ТхР 64-22716897-034-07

СТП ФС-002, СТП СВ-005

СТП СВ-006

Відходи

Шрот

у відвал

Мірник М1-1

Насос Н2-1

Ваги КП3-4

Змішувач Р5-4

**Готова продукція**

**ТП3.2**

К3.2.1-К3.2.9

Екстрагування

та фільтрування

Екстрактор ФП3-1

Насос Н4-1

Фільтр Ф5-1

Збірник С6-1

Напівавтомат фа-сувальний ФУ7-1

Автомат етикетковий ФУ8-1

Принтер ФУ9-1

Стіл ГФ10-1

Стіл ГФ11-1

###### ДР2.2

К2.2.1-К2.2.8

Підготовка

мішків екстракційних

(СРМ ТП-03.002)

Мийка ГФ2-ПМ

Сушильна

шафа СШ3-ПМ

Насос Н11

Відходи

Відходи

###### ДР2.3

К2.3.1-К2.3.8

Підготовка матеріалів для первинного пакування

(СРМ ТП-03.003)

Мийка ГФ2-ПМ

Сушильна

шафа СШ3-ПМ

Насос Н11

Рис. 16. Блок-схема технологічного процесу виробництва складних
настойок «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт»

За результатами фармацевтичної розробки промислова технологія препаратів «Бронхофіт», «Гінекофіт», «Простатофіт» упроваджена у виробництво ТОВ НВФК «Ейм».

Наступним етапом упровадження у виробництво, необхідним на сьогодні, є валідація технологічного процесу з урахуванням наявного обладнання та виробничих умов підприємства. Для виробництва препаратів використовували стандартне обладнання фармацевтичної промисловості для одержання фітопрепаратів.

Враховуючи фізико-хімічні властивості та показники якості напівпродуктів і готових продуктів складних настойок «Бронхофіт», «Гінекофіт» та Простатофіт» згідно з АНД, ми визначили параметри, які підлягають обов’язковому контролю у процесі їх виготовлення. При розробці складних настойок були встановлені критичні точки (гомогенність рослинної суміші, гомогенність водно-спиртового розчину, екстракція). Оцінка виходу препарату для виробництва виконувалась на трьох партіях промислового об’єму (на 150 кг сировини). Валідація показала, що вони адаптовані задовільно. Під час виробництва валідаційних партій була задана додаткова специфікація для однорідності складу (відносне стандартне відхилення <5%) з метою забезпечення виконання фармакопейних тестів. Параметри готової продукції процесу виробництва та точки контролю при виробництві розроблених настойок наведені на прикладі настойки складної «Бронхофіт» (табл. 6).

Результати досліджень доводять, що лікарський препарат виробляється прийнятним і відтворюваним способом. Промисловий об’єм партії становить 1500 л, що відповідає 15000 флаконів по 100 мл. Валідація проводилась з урахуванням того факту, що можуть відбуватися відхилення від технології під час процесу в межах установлених критеріїв. Показники якості настойки складної «Бронхофіт» відповідають вимогам АНД.

Дослідження стабільності лікарських препаратів складних настойок «Бронхофіт», «Гінекофіт» і «Простатофіт» на трьох партіях промислового об’єму продовжуються.

У процесі виробництва використовуються стандартні технологічні методи.

Спираючись на результати проведених досліджень з валідації технологічного процесу розроблених препаратів, ми довели, що запропонована промислова технологія в умовах ТОВ НВФК «Ейм» з урахуванням вищезазначених критичних точок виробництва дозволяє отримувати настойки складні зі стабільними показниками якості.

Для визначення терміну, протягом якого зберігається стабільність препаратів за АНД, періоду переконтролю та вивчення умов зберігання ми заклали на зберігання 5 експериментальних серій препаратів – складних настойок «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт» – при двох температурних режимах: температура зберігання 25±2ºС і відносна вологість повітря 60±5% (звичайні умови); температура зберігання 5±3ºС і відносна вологість повітря 60±5% (зберігання у холодильнику).

*Таблиця 6*

**Синопсис даних контролю якості лікарського препарату «Бронхофіт»**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показник** | **Вимоги АНД** | **Методи контролю за АНД** | **Фактичні дані серій препарату** |
| **020207** | **030207** | **040407** |
| Описання | Прозора рідина від жовто-коричневого до червоно-коричневого кольору, зі специфічним запахом. Допускається наявність осаду | За п. 1 | Прозора рідина від жовто-коричневого до червоно-коричневого кольору, зі специфічним запахом. Допускається наявність осаду |
| Сухий залишок, % | Не менше 1,5 | За п. 3 | 1,78 | 1,74 | 1,80 |
| Спирт етиловий, % | Не менше 35,0 | За п. 4 | 39,13 | 38,56 | 38,92 |
| Важкі метали, % | Не більше 0,001 | За п. 5 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| ***Ідентифікація:*** |
| Терпеноїди | Повинні виявитись: зони темно-фіолетового, брунатного та рожевого кольорів | За п. 2.1 | Позитивна | Позитивна | Позитивна |
| Флавоноїди | У нижній та середній частинах повинні виявитись не менше трьох зон від жовтого до темно-жовтого кольорів | За п. 2.2 | Позитивна | Позитивна | Позитивна |
| полісахариди | При додаванні до препарату надлишку 96% спирту повинен випадати аморфний осад | За п. 2.3 | Відповідає | Відповідає | Відповідає |
| ***Кількісне визначення:*** |
| полісахариди, % | Не менше 0,12 | За п. 8.1 | 0,27 | 0,23 | 0,26 |
| флавоноїди, % | Не менше 0,02 у перерахунку на гіперозид | За п. 8.2 | 0,024 | 0,023 | 0,024 |
| Мікробіологічна чистота | Згідно з вимогами ДФУ | За п. 7 | Відповідає | Відповідає | Відповідає |

Тестування показників якості досліджуваних препаратів ми проводили кожні 3 місяці протягом 27 місяців спостереження. За результатами досліджень, через 3 місяці зберігання зміни за основними показниками (сухим залишком, вмістом етанолу, кількісним вмістом БАР) знаходились у межах 1,5-3%, поступово збільшувались і через 12 місяців спостережень не перевищували 5%. Результати досліджень відповідають показникам АНД і свідчать про стабільність препаратів протягом усього терміну спостереження (27 місяців) при обох температурних режимах.

**ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ**

Вперше в Україні проведені системні наукові дослідження з питань стандартизації технології рідких пероральних комплексних лікарських засобів на основі рослинної сировини і запропоновані науково обґрунтовані методичні підходи до розробки складів та технології цих препаратів у вигляді настойок. Проведено валідацію технологічного процесу, розроблено та валідовано методики контролю якості запропонованих лікарських засобів.

1. На основі проведених маркетингових досліджень доведено, що вітчизняний фармацевтичний ринок має відносно незначний асортимент фітотерапевтичних лікарських засобів з комплексною дією для лікування органів дихання, гінекологічних захворювань та захворювань передміхурової залози.
2. За даними літератури і результатами проведених досліджень на основі науково-структурного аналізу, комп’ютерного прогнозу, підтвердженого паперовою та тонкошаровою хроматографією з урахуванням комплексу БАР (полісахаридів, суми флавоноїдів, суми кумаринів, терпеноїдів, ефірної олії), що надають їм відповідних фармакологічних ефектів, обґрунтовано склад оригінальних комплексних лікарських засобів для лікування бронхолегеневих захворювань («Бронхофіт»), для лікування гінекологічних захворювань («Гінекофіт») та для лікування захворювань передміхурової залози («Простатофіт»).
3. У результаті досліджень екстракції розроблених фітокомпозицій обрано оптимальну концентрацію етанолу, враховуючи природу різних груп біологічно активних речовин (полісахариди, флавоноїди, гідроксикоричні кислоти, кумарини, ефірні олії, терпеноїди). Вивчались вода очищена та розчини з різним вмістом етанолу 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 і 90 %. Якість витяжок оцінювали за сухим залишком та кількісним вмістом біологічно активних речовин. Оптимальним вмістом етанолу для складної настойки «Бронхофіт» є 40%, складних настойок «Гінекофіт» і «Простатофіт» – 70%.
4. Враховуючи результати наукових та експериментальних досліджень з фармацевтичної розробки – проведення фармакотехнологічних досліджень лікарської рослинної сировини, а також її композицій (ступінь подрібнення, насипну, об’ємну і питому маси, пористість, нарізність, вільний об’єм шару, плинність, кут природного укосу ), запропоновано для одержання складних настойок оптимальну технологію – використання методу ремацерації, інтенсифікованого примусовим перемішуванням екстрагенту. Проведені експериментальні дослідження з фармацевтичної розробки дозволили обґрунтувати склад та технологію настойок «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт», що були апробовані у промислових умовах.
5. Фармакологічними дослідженнями доведено, що запропонований склад та технологія настойок складних «Бронхофіт», «Гінекофіт» і «Простатофіт» є оптимальними для терапії вищезазначених захворювань.
6. Обґрунтовано критерії стандартизації підходів до оцінки якості розроблених складних настойок відповідно до вимог ДФУ. Для ідентифікації та кількісного вмісту визначено біологічно активні речовини (полісахариди, терпеноїди, сума флавоноїдів, сума кумаринів, ефірна олія, алкалоїди), що відіграють найбільшу роль у прояві фармакологічної дії. Усі розроблені методики були провалідовані.
7. На основі проведених досліджень розроблена аналітична нормативна документація на настойки складні «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт». Розроблені технічний регламент на виробництво екстракційних препаратів ТхР 64-22716897-025-07 та технологічні регламенти промислового виробництва складних настойок «Бронхофіт» ТПР 64-22716897-024-07, «Гінекофіт» ТПР 64-22716897-014-03 і «Простатофіт» ТПР 64-22716897-015-03.
8. Експериментально доведена фізико-хімічна, фармакотехнологічна та мікробіологічна стабільність розроблених лікарських препаратів протягом двох років зберігання при різних температурних режимах.
За результатами проведених досліджень уперше розроблена і стандартизована промислова технологія трьох оригінальних рослинних лікарських препаратів «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт». Технологія впроваджена у промислове виробництво ТОВ НВФК «Ейм»
(м. Харків). За результатами проведених досліджень з валідації технологічного процесу розроблених препаратів доведено, що запропонована промислова технологія в умовах ТОВ НВФК «Ейм» з урахуванням критичних точок виробництва (гомогенність рослинної суміші, гомогенність водно-спиртового розчину, екстракція) дозволяє отримувати настойки складні зі стабільними показниками якості.
9. Комплекс проведених досліджень став основою для проведення реєстрації розроблених настойок складних Державним фармакологічним центром МОЗ України (реєстраційні посвідчення для складної настойки «Бронхофіт» № UА/3546/02/01, для складної настойки «Гінекофіт» № UА/4322/01/01, для складної настойки «Простатофіт»
№ UА/4204/01/01).
10. Результати досліджень впроваджені у навчальний процес ряду вищих навчальних закладів.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Вивчення протизапальної активності настойки складної «Гінекофіт» / Ю.Г. Пісковацький, Л.І. Вишневська, В.А. Георгіянц, О.Г. Чистяков // Ліки. – 2006. – № 5-6. – С. 56-59 (*Вишневська Л.І.* узагальнила і проаналізувала літературні дані, спланувала експеримент, оформила статтю).
2. Вивчення специфічної фармакологічної активності настойки складної «Бронхофіт» / Ю.Г. Пісковацький, Л.І. Вишневська, В.А. Георгіянц, О.Г. Чистяков // Клінічна фармація. – 2006. – №3. – Том 10. – С. 42 – 44 (*Вишневська Л.І.* узагальнила і проаналізувала літературні дані, спланувала експеримент, оформила статтю).
3. Вишневська Л.І. Валідаційні характеристики методики кількісного визначення флавоноїдів у настойці складній «Гінекофіт» // Журнал органічної і фармацевтичної хімії. – 2009. – Том 7, випуск 1(25). – С. 69-73.
4. Вишневська Л.І. Дослідження показників якості настойки «Гінекофіт» / Л.І. Вишневська, Ю.Г. Пісковацький, В.А. Георгіянц // Ліки України. – 2007. - №112 (додаток). – С. 113-114 (*Вишневська Л.І.* спланувала експеримент, узагальнила результати, оформила статтю).
5. Вишневська Л.І. Ідентифікація та хроматографічне дослідження настойки для лікування органів дихання // Вісник фармації. – 2009. – №1. – С. 10-15.
6. Вишневська Л.І. Розробка методик аналізу нового лікарського препарату «Бронхофіт» / Л.І. Вишневська, Ю.Г. Пісковацький, В.А. Георгіянц // Фармаком. – 2008. – №1. – С. 81-84. (*Вишневська Л.І.* спланувала експеримент, узагальнила результати).
7. Вишневська Л.І. Розробка методик визначення якості настойки складної «Простатофіт» // Журнал органічної і фармацевтичної хімії. – 2008. – Том 6, випуск 1(21). – С. 76-80.
8. Вишневська Л.І. Технологічні дослідження лікарської рослинної сировини та її композицій у створенні нових препаратів // Вісник фармації. – 2008. – № 4 (56). – С. 33-39.
9. Вишневська Л.І. Фармакоекономічна оцінка лікарських препаратів для лікування захворювань передміхурової залози на фармацевтичному ринку України // Клінічна фармація. – 2009. – Т. 13. – № 1. – С. 37-40.
10. Вишневська Л.І. Фізико-хімічні дослідження настойки складної «Бронхофіт» / Л.І. Вишневська, Ю.Г. Пісковацький, В.А. Георгіянц // Фармацевтичний журнал. – 2007. – №3. – С. 91-94 (*Вишневська Л.І.* спланувала експеримент, узагальнила результати, оформила статтю).
11. Дослідження з розробки технології нового лікарського препарату «Бронхофіт» / Л.І. Вишневська, Ю.Г. Пісковацький, Н.В. Гарна, В.А. Георгіянц // Вісник фармації. – 2008. – № 2. – С. 26-30 (*Вишневська Л.І.* спланувала експеримент, узагальнила результати, оформила статтю).
12. Дослідження мінерального складу композиції лікарських рослин «Бронхофіт» / Ю.Г. Пісковацький, Л.І. Вишневська, В.А. Георгіянц, К.О. Хохлова // Фітотерапія. Часопис. – 2008. – №3. – С. 66-69. (*Вишневська Л.І.* спланувала експеримент, узагальнила результати).
13. Дослідження пневмопротекторних властивостей та лікувально-профілактичної дії «Бронхофіту» / Ю.Г. Пісковацький, Л.І. Вишневська, В.А. Георгіянц, О.Г. Чистяков // Клінічна фармація. – 2006. – №4. – Том 10. – С. 34 – 39 (*Вишневська Л.І.* узагальнила і проаналізувала літературні дані, спланувала експеримент, оформила статтю).
14. Дослідження якісного складу настойки «Бронхофіт» / Л.І. Вишневська, Ю.Г. Пісковацький, В.А. Георгіянц, С.М. Губарь // Фармацевтичний часопис. – 2007. – №3. – С. 31-33 (*Вишневська Л.І.* спланувала експеримент, узагальнила результати, оформила статтю).
15. Застосування лікарських рослин для лікування гінекологічних захворювань / Л.І. Вишневська, Ю.Г. Пісковацький, В.А. Георгіянц, О.Г. Чистяков // Клінічна фармація. – 2008. – Т. 12. – № 2. – С. 50-52 (*Вишневська Л.І.* здійснила літературний пошук, узагальнила літературні дані, спланувала експеримент, узагальнила результати, оформила статтю).
16. Идентификация и количественное определение эфирных масел в препарате «Бронхофит» / Ю.Г. Писковацкий, Л.И. Вишневская, В.А. Георгиянц, В.К. Яковенко, Е.А. Хохлова // Запорожский медицинский журнал. – 2008. – №4. – С. 137-139 (*Вишневська Л.І.* здійснила літературний пошук, узагальнила літературні дані, спланувала експеримент).
17. Изучение токсического действия настойки «Бронхофит» / Ю.Г. Писковацкий, А.Г. Чистяков, Л.И. Вишневская, В.А. Георгиянц // Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Досягнення в галузі аналітичної, судово-медичної, клінічної токсикології та наркології. Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. Збірник наукових статей. Випуск ХХ». – Запоріжжя: Вид-во ЗДМУ, – 2007. – С. 178-183 (*Вишневська Л.І.* спланувала експеримент, узагальнила результати, оформила статтю).
18. Маркетингові дослідження лікарських препаратів для терапії гінекологічних захворювань на фармацевтичному ринку України / Л.І. Вишневська, В.К. Яковенко, К.А. Дяченко, О.В. Колесніков, К.О. Хохлова // Клінічна фармація. – 2008. – Т. 12. – № 4. – С. 62-66 (*Вишневська Л.І.* здійснила літературний пошук, узагальнила літературні дані, спланувала експеримент, узагальнила результати, оформила статтю).
19. Науково-теоретичне обґрунтування складу препарату для лікування кашлю та застудних захворювань / Л.І. Вишневська, О.Г. Чистяков, Н.Б. Бурд, В.А. Георгіянц, О.В. Колесніков // Медична хімія. – 2009. – Т. 11. – № 1. – С. 108-112 (*Вишневська Л.І.* спланувала експеримент, узагальнила результати, оформила статтю).
20. Пісковацький Ю.Г. Розробка складу лікарського збору для терапії захворювань бронхолегеневої системи / Ю.Г. Пісковацький, Л.І. Вишневська, В.А. Георгіянц // Фітотерапія. Часопис. – 2007. – №2. – С. 56-61 (*Вишневська Л.І.* спланувала експеримент, узагальнила результати).
21. Пісковацький Ю.Г. Розробка технології лікарського збору «Бронхофіт» / Ю.Г. Пісковацький, Л.І. Вишневська, В.А. Георгіянц // Медична хімія. – 2008. – Т. 10. – №1. – С. 63-66 (*Вишневська Л.І.* спланувала експеримент, узагальнила результати).
22. Пісковацький Ю.Г. Фізико-хімічні властивості лікарського збору «Бронхофіт» та його стандартизація / Ю.Г. Пісковацький, В.А. Георгіянц, Л.І. Вишневська // Вісник фармації. – 2007. – №1 (49). – С. 17-20 (*Вишневська Л.І.* спланувала експеримент, узагальнила результати).
23. Технологічні дослідження у розробці лікарських форм з рослинної сировини / Л.І. Вишневська, Ю.Г. Пісковацький, В.А. Георгіянц, В.К. Яковенко // Запорожский медицинский журнал. – 2007. – №4. – С. 167-170 (*Вишневська Л.І.* спланувала експеримент, узагальнила результати).
24. Метод використання настойки складної «Бронхофіт» в терапії захворювань бронхолегеневої системи і контроль якості в умовах аптек / Ю.Г. Пісковацький, Л.І. Вишневська, В.А. Георгіянц, О.Г. Чистяков // Інформ. лист № 137 – 2006. Випуск 9 з проблеми „Фармація”. – К.: Укрмедпатентінформ, 2006. – 4 с.
25. Метод використання настойки складної «Гінекофіт» у терапії гінекологічних захворювань і контроль якості в умовах аптек / Ю.Г. Пісковацький, Л.І. Вишневська, В.А. Георгіянц, О.Г. Чистяков // Інформ. лист № 138 – 2006. Випуск 10 з проблеми „Фармація”. – К.: Укрмедпатентінформ, 2006. – 4 с.
26. Метод використання настойки складної «Простатофіт» для лікування захворювань передміхурової залози і контроль якості в умовах аптек / Ю.Г. Пісковацький, Л.І. Вишневська, В.А. Георгіянц, О.Г. Чистяков // Інформ. лист №.139 – 2006. Випуск 11 з проблеми „Фармація” – К.: Укрмедпатентінформ, 2006. – 4 с.
27. Контроль якості настойки складної «Бронхофіт» в умовах контрольно-аналітичних лабораторій та аптек / Ю.Г. Пісковацький, Л.І. Вишневська, В.А. Георгіянц, О.Г. Чистяков // Інформ. лист №.137 – 2007. Випуск 24 з проблеми „Фармація” – К.: Укрмедпатентінформ, 2007. – 4 с.
28. Контроль якості настойки складної «Гінекофіт» в умовах контрольно-аналітичних лабораторій та аптек / Ю.Г. Пісковацький, Л.І. Вишневська, В.А. Георгіянц, О.Г. Чистяков // Інформ. лист №.138 – 2007. Випуск 21 з проблеми „Фармація” – К.: Укрмедпатентінформ, 2007. – 4 с.
29. Контроль якості настойки складної «Простатофіт» в умовах контрольно-аналітичних лабораторій та аптек / Ю.Г. Пісковацький, Л.І. Вишневська, В.А. Георгіянц, О.Г. Чистяков // Інформ. лист №.136 – 2007. Випуск 20 з проблеми „Фармація”. – К.: Укрмедпатентінформ, 2007. – 4 с.
30. Писковацкий Ю.Г. Доклинические исследования сложной настойки «Бронхофит» / Ю.Г.Писковацкий, Л.И. Вишневская, В.А. Георгиянц //Тези доп. II Міжнародної науково-практичної конференції «Створення, виробництво, стандартизація, фармакоекономічні дослідження лікарських засобів та біологічно активних добавок» (12-13 жовтня, 2006 р. Харків). – Х.: Вид-во НФаУ, 2006. – С. 188.
31. Писковацкий Ю.Г. Поиск новых лечебных и лечебно-профилактических средств растительного происхождения/ Ю.Г.Писковацкий, Л.И. Вишневская, В.А. Георгиянц //Тези доп. П Міжнародної науково-практичної конференції «Створення, виробництво, стандартизація, фармакоекономічні дослідження лікарських засобів та біологічно активних добавок» (12-13 жовтня, 2006 р. м. Харків). – Х.: Вид-во НФаУ, 2006. – С. 66.
32. Писковацкий Ю.Г. Фармакологическое исследование средств растительного происхождения/ Ю.Г.Писковацкий, Л.И. Вишневская, В.А. Георгиянц // Тези доп. VI Всеукраїнської науково-практичної конференції «Клінічна фармація в Україні» / М-во охорони здоров'я України; Нац. фармац. ун-т : – Х., 2007. – С.136.
33. Курмашева М.Ш. Розробка методики якості настойки «Простатофіт» / М.Ш. Курмашева, Ю.Г. Пісковацький, Л.І. Вишневська //Тези доп. Всеукраїнської науково-практичної конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (17-18 травня, 2007 р. м. Харків). - Х.: Вид-во НФаУ, 2007. – С. 243-244.
34. Бутенко А.К. Исследование противовоспалительного действия «Гинекофита» / А.К. Бутенко, Ю.Г. Писковацкий, Л.И. Вишневская //Тези доп. Всеукраїнської науково-практичної конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (17-18 травня, 2007 р. м.Харків). – Х.: Вид-во НФаУ, 2007. – С. 220-221.
35. Medicinal plants as raw material for new drugs creation / L.Vishnevskaya, Y.Piskovatskij, V.Georgiants, Y.Procopenko / Analiza farmaceutyczna I diagnostyka laboratoryjna a zdrowie człowieka. – Białystok, Poland, 11-13 May, 2007. – P. 80.
36. Modern phytotherapy in dermatology and gynecology / Yulia Procopenko, Victoria Georgiants, Lilia Vishnevskaya, Oleg Golovchenko // 7th International Congress of Young Medical Scientists. – Poznan, Poland, 20-22 May, 2007. – P. 200.
37. Вишневская Л.И. Изучение фармакологической активности настойки «Бронхофит» / Л.И. Вишневская, Ю.Г Писковацкий., В.А. Георгиянц // Ліки України. – 2007. – №112 (додаток). – С.144.
38. Изучение токсических свойств настойки сложной «Простатофит» / Ю.Г. Писковацкий, А.Г. Чистяков, Л.И. Вишневская, В.А. Георгиянц // Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Досягнення в галузі аналітичної, судово-медичної, клінічної токсикології та наркології. Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: Збірник наукових статей. Випуск ХХ». – Запоріжжя: Вид-во ЗДМУ. – 2007. – С. 303-304.
39. Разработка новых лекарственных средств растительного происхождения / Ю.Г. Писковацкий, Л.И. Вишневская, В.А. Георгиянц, В.К. Яковенко // Тези доп. VII Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Клінічна фармація в Україні» (15-16 листопада 2007 р., м. Харків). – Х., 2007. – С. 158.
40. Розробка нових лікарських препаратів для лікування бронхолегеневих захворювань / Л.І. Вишневська, Ю.Г. Пісковацький, В.А. Георгіянц, В.К. Яковенко // Матеріали третьої всеукраїнської науково-практичної інтернет - конференції «Сучасність, наука, час. Взаємодія та взаємовплив. Частина 2». (22-24 листопада 2007 р., м. Київ). – К. – 2007. – С. 27-28.
41. Исследования нового лекарственного препарата для гинекологии / Л.И. Вишневская, В.А. Георгиянц, В.К. Яковенко, Л.И. Шульга // Матеріали третьої всеукраїнської науково-практичної інтернет - конференції «Україна наукова. Частина 1». (20-22 грудня 2007 р., м. Київ). – К. – 2007. – С. 40-41.
42. Создание жидких лекарственных форм для лечения бронхитов / Л.И. Вишневская, Ю.Г. Писковацкий, В.А. Георгиянц, В.К. Яковенко, Е.А. Хохлова // Сборник трудов II-й Международной научной конференции молодых ученых-медиков. В 3-х томах. – Курск: ГОУ ВПО КГМУ Росздрава, 2008. – Т. III. – С. 272-273.
43. «Гинекофит» – новый препарат для гинекологии / Ю.Г. Писковацкий, Е.А. Хохлова, Л.И. Вишневская, В.А. Георгиянц, В.К. Яковенко, // Материалы III-й Международной (ХII Всероссийской) Пироговской студенческой научной медицинской конференции (20 марта 2008 г., г. Москва). – Вестник РГМУ. Периодический медицинский журнал. – М.:ГОУ ВПО РГМУ Росздрава – 2008, № 2 (61). – С. 272-273.
44. Технологічні дослідження збору для лікування запальних бронхолегеневих захворювань / О.М. Кремньова, В.К. Яковенко, Л.І. Вишневська // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції студентів та молодих вчених (16-17 квітня 2008 р., м. Харків). – Х.: Вид-во НФаУ, 2008. – С.136.
45. Дослідження по розробці технології складної настоянки для застосування в гінекології / В.М. Рубан, Л.І. Вишневська, В.К. Яковенко // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції студентів та молодих вчених (16-17 квітня 2008 р., м. Харків). – Х.: Вид-во НФаУ, 2008. – С.159.
46. Дослідження по розробці технології та складу настойки «Бронхофіт» / Хохлова К.О., Пісковацький Ю.Г., Вишневська Л.І. // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції студентів та молодих вчених (16-17 квітня 2008 р., м. Харків). – Х.: Вид-во НФаУ, 2008. – С. 159.
47. Исследования настойки сложной «Простатофит» / Ю.Г. Писковацкий, Л.И. Вишневская, В.К. Яковенко, Е.А. Хохлова // Фармация и общественное здоровье: Материалы конференции (18-19 февраля 2008 г., г. Екатеринбург). – Екатеринбург: ГОУ ВПО «Уральская Государственная медицинская академия» Росздрава, 2008. – С. 259-261.
48. Фармакоекономічний аналіз фармакотерапії органів дихання / Л.І. Вишневська, І.В. Пестун, К.О. Хохлова // Ефективність використання маркетингу та логістики фармацевтичними організаціями: матеріали науково-практичної конференції (21 жовтня 2008 р., м. Харків). – Х.: Вид-во НФаУ, 2008. – С. 115.
49. Хохлова К.О. Валідація методики спектрофотометричного визначення настойки складної для лікування бронхолегеневих захворювань / К.О. Хохлова, Л.І. Вишневська, В.А. Георгіянц //Актуальні питання створення нових лікарських засобів: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції студентів та молодих вчених (23-24 квітня 2009 р., м. Харків). – Х.: Вид-во НФаУ, 2009. – С. 196.
50. Вишневська Л.І. Ідентифікація біологічно активних сполук настойки складної «Гінекофіт» / Л.І. Вишневська, В.А. Георгіянц, К.О. Хохлова // Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій: матеріали Української науково-практичної конференції (26 лютого 2009 р., м. Харків). – Х.: Вид-во НФаУ. – 2009. – С. 130.

**Вишневська Л.І. Наукове й експериментальне обґрунтування складу і технології складних настойок та їх стандартизація.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук зі спеціальності 15.00.01 – технологія ліків та організація фармацевтичної справи. – Національний фармацевтичний університет, Харків, 2009.

Дисертація присвячена науковому обґрунтуванню складу та розробки промислової технології нових оригінальних лікарських препаратів – складних настойок «Бронхофіт» (для використання у терапії захворювань органів дихання), «Гінекофіт» (для лікування гінекологічних захворювань) та «Простатофіт» (для лікування захворювань передміхурової залози) і їх стандартизації.

За результатами фізичних, фізико-хімічних, фармакотехнологічних, фармакологічних та мікробіологічних досліджень проведена стандартизація розроблених препаратів. Запропоновано показники контролю якості, які включено до аналітичної нормативної документації (опис, ідентифікація, вміст етанолу, сухий залишок, мікробіологічна чистота, кількісне визначення).

Аналітична нормативна документація і технологія складних настойок «Бронхофіт», «Гінекофіт», «Простатофіт» упроваджені у промислове виробництво ТОВ НВФК «Ейм». Препарати зареєстровані Державним фармакологічним центром МОЗ України (реєстраційні посвідчення № UА/3546/02/01, ТПР 64-22716897-024-07; № UА/4322/01/01, ТПР 64-22716897-014-03 та
№ UА/4204/01/01, ТПР 64-22716897-015-03 відповідно і технічний регламент на виробництво екстракційних препаратів ТхР 64-22716897-025-07).

***Ключові слова:*** «Бронхофіт», «Гінекофіт», «Простатофіт», фармацевтична розробка, лікарська рослинна сировина, біологічно активні речовини, настойки складні, технологія, стандартизація, валідація.

**Вишневская Л.И. Научное и экспериментальное обоснование состава и технологии настоек сложных и их стандартизация.** – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени доктора фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела. – Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2009.

Диссертация посвящена научному и экспериментальному обоснованию разработки состава, промышленной технологии и вида лекарственной формы, а также стандартизации производства, разработке и валидации методов контроля качества новых оригинальных комплексных лекарственных препаратов – настоек сложных на основе лекарственного растительного сырья «Бронхофит» (для использования в терапии заболеваний органов дыхания), «Гинекофит» (для лечения гинекологических заболеваний), «Простатофит» (для лечения заболеваний предстательной железы).

На основе модельного скрининга проведен предварительный прогноз целесообразности включения в состав сложных настоек определенных лекарственных растений с учетом биологически активных веществ, которые обеспечивают необходимые фармакологические эффекты.

Проведены фармакотехнологические исследования лекарственного растительного сырья (почек березы, цветков липы, цветков бузины черной, цветков ноготков, цветков ромашки, корневищ аира, корней алтея, корней солодки, корней крапивы, корневищ с корнями девясила, листьев крапивы, листьев мяты перечной, листьев шалфея, плодов софоры, травы барвинка малого, травы донника, травы пастушьей сумки, травы тысячелистника, травы зверобоя, травы пустырника, травы душицы, травы чистотела, травы чабреца) и его смесей: содержание влаги, содержание экстрактивных веществ, удельная, объемная и насыпная массы, пористость, порозность, свободный объем слоя сырья, ситовой анализ фитокомпозиций, угол естественного откоса, сыпучесть, которые были использованы при расчетах процесса экстракции и разработке технологии настоек сложных.

В рамках осуществленной фармацевтической разработки выбрана оптимальная концентрация спирта этилового, учитывая природу разных групп биологически активных веществ, входящих в состав разработанных фитокомпозиций (полисахариды, флавоноиды, гидроксикоричные кислоты, кумарины, эфирные масла, терпеноиды). При этом изучались вода очищенная и растворы с разным содержанием этанола: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 и 90%.

Изучены кинетические закономерности процесса извлечения экстрактивных и индивидуальных биологически активных веществ для исследуемых фитокомпозиций. Процесс экстрагирования состоит из 2 периодов: 1 – быстрой экстракции и 2 – медленной экстракции. Определяющим является процесс молекулярной диффузии внутри частичек сырья. Предложено проводить процесс экстрагирования фитокомпозиций методом ремацерации, интенсифицированной периодическим принудительным перемешиванием экстрагента.

Фармакологическими исследованиями доказано, что настойка сложная «Бронхофит» проявляет выраженную дозозависимую противокашлевую, противовоспалительную (антиэкссудативную) и антиоксидантную активности, настойка сложная «Гинекофит» – выраженную репаративную и гемостатическую активности.

Изучены критерии стандартизации настоек «Бронхофит», «Гинекофит», «Простатофит», разработаны методики качественного и количественного определения действующих веществ в них.

Проведена валидация количественного определения суммы флавоноидов в настойках сложных «Бронхофит», «Гинекофит» и суммы производных кумарина в настойке сложной «Простатофит» методом спектрофотометрии и изучены валидационные характеристики: линейность, правильность, стабильность, внутрилабораторная точность.

На основе проведенных экспериментальных исследований разработаны технологическая и аппаратурная схемы производства настоек скложных «Бронхофит», «Гинекофит» и «Простатофит».

Выявлены контрольные точки технологии настоек сложных «Бронхофит», «Гинекофит» и «Простатофит», проведена валидация технологического процесса производства настоек сложных на трех сериях промышленного объема. Результаты доказывают, что настойки получают приемлемым и воспроизводимым методом и они соответствуют спецификации лекарственного продукта.

По результатам физических, физико-химических, фармакотехнологических, фармакологических и микробиологических исследований проведена стандартизация разработанных препаратов. Предложены показатели контроля качества, которые включены в аналитическую нормативную документацию (описание, идентификация, содержание этанола, сухой остаток, микробиологическая чистота, количественное определение).

Аналитическая нормативная документация и технология настоек сложных «Бронхофит», «Гинекофит», «Простатофит» внедрены в промышленное производство ООО НПФК «Эйм». Препараты зарегестрированы Государственным фармакологическим центром МОЗ Украины (регистрационные удостоверения № UА/3546/02/01, ТПР 64-22716897-024-07; № UА/4322/01/01, ТПР 64-22716897-014-03 и № UА/4204/01/01, ТПР 64-22716897-015-03 соответственно и технический регламент на производство экстракционных препаратов ТхР 64-22716897-025-07).

***Ключевые слова:*** «Бронхофит», «Гинекофит», «Простатофит», фармацевтическая разработка, лекарственное растительное сырье, биологически активные вещества, настойки сложные, технология, стандартизация, валидация.

**Vishnevskaya L.I. Scientific and experimental grounding of composition and technologies of compound tinctures and their standardization.** Manuscript.

Dissertation for scientific degree obtaining of doctor of pharmaceutical sciences on speciality 15.00.01 drugs technology and pharmaceutical business organization. National university of pharmacy, Kharkiv, 2009.

Dissertation is devoted to scientific grounding of composition and development of industrial technology of new original medicinal preparations – compound tinctures «Bronkhophyt» (for usage in therapy for breathing organs diseases), «Gynaecophyt» (for gynaecological diseases treatment) and «Prostatophyt» (for treatment of [prostate gland](http://www.multitran.ru/c/m.exe?t=229676_1_2) diseases) and their standardizations.

As a result of physical, physico-chemical, pharmacotechnological, pharmacological and microbiological researches, standardization of the developed preparations has been conducted. We have suggested quality control indexes that are included to the analytical normative document (description, identification, ethanol maintenance, [dry residue](http://www.multitran.ru/c/m.exe?t=917980_1_2), microbiological cleanness, assay).

Analytical normative document and compound tinctures technology of «Bronkhophyt», «Gynaecophyt», «Prostatophyt» have been applied in LTD NVFK «AIM» production. The preparations have been registered by State Pharmacological Center of Ministry of Health of Ukraine (certifications of registrations
№ UА/3546/02/01, TPR 64-22716897-024-07; № UА/4322/01/01, TPR 64-22716897-014-03; but № UА/4204/01/01, TPR 64-22716897-015-03 accordingly) and technical regulation on the extractive preparations production TKHR 64-22716897-025-07.

***Key words****:* «Bronkhophyt», «Gynekophyt», «Prostatophyt», pharmaceutical development, medicinal plant raw material, biological active substances, compound tincture, technology, standardization, validation.

Підписано до друку Формат 60х84 1/16

Папір офсетний. Друк ризографія.

Умовний друк. арк. 1,5. Тираж 100 прим. Зам № 082.

Віддруковано з оригінал-макету 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

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>