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

На правах рукопису

**УДК: 615.07:615.014.2:615.322**

**ВИШНЕВСЬКА ЛІЛІЯ ІВАНІВНА**

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

Спеціальність 15.00.01 - Технологія ліків та організація   
 фармацевтичної справи

Дисертація

на здобуття наукового ступеня

доктора фармацевтичних наук

**Науковий консультант:**

доктор фармацевтичних наук, професор

Георгіянц Вікторія Акопівна

Харків - 2009

**ЗМІСТ**

[СПИСОК СКОРОЧЕНЬ 7](#_Toc232501588)

[ВСТУП 9](#_Toc232501589)

[РОЗДІЛ 1 18](#_Toc232501590)

[СУЧАСНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) 18](#_Toc232501591)

[1.1. Історичні аспекти розвитку фітотерапевтичного лікування 21](#_Toc232501592)

[1.2. Характеристика лікарських засобів рослинного походження та біологічно активних речовин для лікування бронхолегеневих захворювань 23](#_Toc232501593)

[1.3. Характеристика лікарських засобів рослинного походження та біологічно активних речовин для лікування гінекологічних захворювань 38](#_Toc232501594)

[1.4. Характеристика лікарських засобів рослинного походження та біологічно активних речовин для лікування захворювань передміхурової залози 48](#_Toc232501595)

[1.5. Огляд сучасних технологій екстракційних препаратів у промислових умовах 55](#_Toc232501596)

[Висновки 64](#_Toc232501597)

[РОЗДІЛ 2 65](#_Toc232501598)

[ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ СТВОРЕННЯ НАСТОЙОК СКЛАДНИХ ТА ОБ′ЄКТИ І МЕТОДИ ЇХ ДОСЛІДЖЕННЯ 65](#_Toc232501599)

[2.1. Вибір загальної методології досліджень 65](#_Toc232501600)

[2.2. Об’єкти дослідження 67](#_Toc232501601)

[2.2.1. Характеристика рослинної сировини і основних біологічно активних речовин 68](#_Toc232501602)

[2.2.2. Характеристика допоміжних речовин 72](#_Toc232501603)

[ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА 73](#_Toc232501604)

[2.3. Методи дослідження 73](#_Toc232501605)

[2.3.1. Фізичні та фізико-хімічні методи дослідження 73](#_Toc232501606)

[2.3.2. Випробування на граничний вміст домішок 74](#_Toc232501607)

[2.3.3. Фармакотехнологічні випробування 74](#_Toc232501608)

[2.3.4. Якісні випробування 78](#_Toc232501609)

[2.3.5. Біологічні випробування 90](#_Toc232501610)

[2.3.6. Статистична обробка 90](#_Toc232501611)

[Висновки 91](#_Toc232501612)

[РОЗДІЛ 3 92](#_Toc232501613)

[МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ ринку фітопрепаратів та наукове ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ФІТОКОМПОЗИЦІЙ для лікування захворювань бронхолегеневої та сечостатевої систем 92](#_Toc232501614)

[3.1. Маркетингові аспекти упровадження нових лікарських препаратів у виробництво 93](#_Toc232501615)

[3.2. Дослідження ринку лікарських засобів для лікування захворювань органів дихання. 98](#_Toc232501616)

[3.3. Наукове обґрунтування складу композиції біологічно активних речовин для лікування захворювань органів дихання. 109](#_Toc232501617)

[3.4. Дослідження ринку лікарських засобів для лікування гінекологічних захворювань 117](#_Toc232501618)

[3.5. Наукове обґрунтування складу композиції біологічно активних речовин для лікування гінекологічних захворювань. 120](#_Toc232501619)

[3.6. Дослідження ринку лікарських засобів для лікування передміхурової залози. 126](#_Toc232501620)

[3.7. Наукове обґрунтування складу композиції біологічно активних речовин для лікування захворювань передміхурової залози. 130](#_Toc232501621)

[3.8. Теоретичне обґрунтування лікарської форми препаратів для лікування бронхолегеневих, гінекологічних захворювань та захворювань передміхурової залози 139](#_Toc232501622)

[Висновки 142](#_Toc232501623)

[РОЗДІЛ 4 144](#_Toc232501624)

[ВИВЧЕННЯ ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ та ЇЇ КОМПОЗИЦІЙ і РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ сКЛАДНИХ НАСТОЙОК «БРОНХОФІТ», «ГІНЕКОФІТ», «ПРОСТАТОФІТ» 144](#_Toc232501625)

[4.1. Фармакотехнологічні випробування лікарської рослинної сировини та її сумішей для виробництва препаратів «Бронхофіт», «Гінекофіт» і «Простатофіт» 145](#_Toc232501626)

[4.1.1. Визначення вмісту вологи, об’ємної, насипної та питомої маси лікарської рослинної сировини і фітокомпозицій для настойок «Бронхофіт», «Гінекофіт», «Простатофіт» 146](#_Toc232501627)

[4.1.2. Визначення вмісту пористості, нарізності та вільного об’єму шару лікарської рослинної сировини і фітокомпозицій для настойок «Бронхофіт», «Гінекофіт», «Простатофіт» 149](#_Toc232501628)

[4.1.3. Вивчення фракційного складу фітокомпозицій для настойок «Бронхофіт», «Гінекофіт», «Простатофіт» 151](#_Toc232501629)

[4.1.4. Дослідження мікроелементного складу лікарської рослинної сировини для настойок «Бронхофіт», «Гінекофіт», «Простатофіт» 153](#_Toc232501630)

[4.2. Розробка технології складних настойок «Бронхофіт», «Гінекофіт», «Простатофіт» 155](#_Toc232501631)

[4.2.1. Вивчення впливу біофармацевичного фактора на ступінь вивільнення біологічно активних речовин з запропонованих препаратів 155](#_Toc232501632)

[4.2.1.1. Вивчення процесу екстрагування біологічно активних речовин з фітокомпозиції для настойки «Бронхофіт» 156](#_Toc232501633)

[4.2.1.2. Вивчення процесу екстрагування біологічно активних речовин з фітокомпозиції для настойки «Гінекофіт» 171](#_Toc232501634)

[4.2.1.3. Вивчення процесу екстрагування біологічно активних речовин з фітокомпозиції для настойки «Простатофіт» 181](#_Toc232501635)

[4.2.2. Дослідження впливу часу екстрагування на вивільнення БАР з розроблених препаратів 191](#_Toc232501636)

[4.3. Дослідження специфічної активності розроблених складних настойок 202](#_Toc232501637)

[4.4. Мікробіологічні дослідження настойок складних «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт» 210](#_Toc232501638)

[Висновки 214](#_Toc232501639)

[РОЗДІЛ 5 216](#_Toc232501640)

[РОЗРОБКА МЕТОДИК СТАНДАРТИЗАЦІЇ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН У НАСТОЙКАХ «БРОНХОФІТ», «ГІНЕКОФІТ» ТА «ПРОСТАТОФІТ» 216](#_Toc232501641)

[5.1. Розробка методик аналізу якісного та кількісного складу настойки складної «Бронхофіт» 217](#_Toc232501642)

[5.1.1. Розробка методик ідентифікації біологічно активних речовин 217](#_Toc232501643)

[5.1.2. Розробка методик кількісного визначення діючих речовин 219](#_Toc232501644)

[5.1.3. Результати валідації методики кількісного визначення вмісту суми флавоноїдів настойки «Бронхофіт» 222](#_Toc232501647)

[5.2. Розробка методик аналізу якісного та кількісного складу настойки складної «Гінекофіт» 230](#_Toc232501648)

[5.2.1. Розробка методик ідентифікації біологічно активних речовин 231](#_Toc232501649)

[5.2.2. Розробка методик кількісного визначення біологічно активних речовин 233](#_Toc232501650)

[5.2.3. Результати валідації методики кількісного визначення вмісту суми флавоноїдів настойки «Гінекофіт» 236](#_Toc232501651)

[5.3. Розробка методик аналізу якісного та кількісного складу настойки складної «Простатофіт» 243](#_Toc232501652)

[5.3.1. Визначення якісного вмісту біологічно активних речовин 243](#_Toc232501653)

[5.3.2. Розробка методик кількісного визначення біологічно активних речовин 246](#_Toc232501654)

[5.3.3. Результати валідації методики кількісного визначення кумаринів 247](#_Toc232501655)

[Висновки 255](#_Toc232501656)

[РОЗДІЛ 6 256](#_Toc232501657)

[РОЗРОБКА ПРОМИСЛОВОЇ ТЕХНОЛОГІЇ СКЛАДНИХ НАСТОЙОК «БРОНХОФІТ», «ГІНЕКОФІТ» ТА «ПРОСТАТОФІТ», ВАЛІДАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ЇХ СТАБІЛЬНОСТІ 256](#_Toc232501658)

[6.1. Дослідження стабільності настойок складних «Бронхофіт», «Гінекофіт», «Простатофіт» 256](#_Toc232501659)

[6.1.1. Вивчення впливу виду упаковки, температури та терміну зберігання на стабільність складних настойок «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт» 270](#_Toc232501660)

[6.2. Розробка промислової технології складних настойок «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт» 277](#_Toc232501661)

[6.3.1. Технологічний контроль критичних точок процесу виробництва складних настойок 290](#_Toc232501662)

[6.3.2.Короткий огляд аналітичних даних партій для валідації 296](#_Toc232501663)

[Висновки 298](#_Toc232501664)

[ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ 299](#_Toc232501665)

[СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 302](#_Toc232501666)

[Д О Д А Т К И 342](#_Toc232501667)

# СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

**(ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,   
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ)**

АНД – аналітичний нормативний документ

АТ – артеріальний тиск

БАР – біологічно активні речовини

БД – база даних

ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія

ВООЗ – Всесвітня Організація Охорони Здоров’я

ВЕТШХ – високоефективна тонкошарова хроматографія

ГЛЗ – готові лікарські засоби

ГРХ – газорідинна хроматографія

ДГПЗ – доброякісна гіперплазія передміхурової залози

ДНЦЛЗ – Державний науковий центр лікарських засобів

ДФ СРСР – Державна фармакопея СРСР

ДФУ – Державна фармакопея України

ДФ КНР – Державна фармакопея Китайської Народної Республіки

ЕО – ефірна олія

ЄФ – Європейська фармакопея

ІЧ - інфрачервоний

ЗПСШ – захворювання, що передаються статевим шляхом

ЛЗ – лікарські засоби

ЛФ – лікарська форма

ЛС – лікарська субстанція

ЛРС – лікарська рослинна сировина

Маркер – речовина, яка може не мати біологічної активності, але яку використовують для ідентифікації та кількісної оцінки вмісту біологічно активних речовин у рослинній сировині в лікарському препараті

ММ – млин малогабаритний

МПП – метод показника поглинання

МР – млин роторний

МЦ – млин центр обіжний

НМ – ножовий млин

ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів

ПХ – паперова хроматографія

РФ – рухома фаза

ТШХ – тонкошарова хроматографія

УФ – ультрафіолетовий

ХБ – хронічний бронхіт

ХМС – хромато-мас-спектроскопія

PCD – полікристалічний алмаз

ВР (Brithish Pharmacopoeia) – Британська фармакопея

DAB (Deutsches Arzneibuch) – Німецька фармакопея

GMP (Good Manofactory Practices) – Належна виробнича практика

GLP (Good Laboratory Practices) – Належна лабораторна практика

USP (United States Pharmacopoeia) – Фармакопея США

# ВСТУП

**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.

## Висновки

1. Специфічними особливостями лікарських рослин є складність та мінливість складу і вмісту БАР, синергізм їх дії, часто відсутність повної інформації про речовини, які обумовлюють терапевтичний ефект (фармакологічну активність) рослинних лікарських засобів. У зв’язку з цим значно ускладнюється процес створення і стандартизації лікарських засобів з рослинної сировини, які б мали постійну і передбачувану ефективність, безпечність та якість.
2. Обґрунтована доцільність фітотерапевтичного лікування бронхолегеневих, гінекологічних захворювань та захворювань передміхурової залози.
3. Огляд сучасних технологій екстракційних препаратів свідчить про необхідність розробки нових сучасних схем виробництва ліків на основі рослинної сировини.

# РОЗДІЛ 2

# ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ СТВОРЕННЯ НАСТОЙОК СКЛАДНИХ ТА ОБ′ЄКТИ І МЕТОДИ ЇХ ДОСЛІДЖЕННЯ

## 2.1. Вибір загальної методології досліджень

Фармацевтичний ринок нашої країни має недостатній асортимент лікарських препаратів на основі фітокомпозицій, особливо це стосується ліків з комплексною дією для терапії органів дихання, гінекологічних захворювань та захворювань простати і доброякісної гіперплазії передміхурової залози. Тому метою наших досліджень стала розробка складу та технології настойок складних «Бронхофіт», «Гінекофіт» і «Простатофіт» для лікування вищезазначених патологічних станів відповідно, вивчення фізико-хімічних, технологічних, а також біологічних властивостей розроблених препаратів.

Враховуючи те, що фармакотераптевтична ефективність лікарських засобів залежить від низки взаємопов'язаних чинників, найважливішим з яких є здатність біологічно активних речовин оптимально виявляти спрогнозований фармакологічний ефект, а допоміжних речовин його забезпечувати, експериментальні роботи з метою виявлення нових джерел біологічно активних субстанцій для терапії захворювань органів дихання, гінекологічних захворювань та захворювань передміхурової залози ми починали з проведення патентного пошуку і вивчення даних літератури. При розробці складних композицій для лікування зазначених вище патологічних станів ми використали лікарські рослини, які широко розповсюджені на території України і дозволені до медичного застосування МОЗ України.

Наступним етапом у роботі був вибір лікарської форми, яка відіграє важливу роль в ефективності майбутнього лікарського засобу. Вона має бути зручною для прийому хворими, раціональною з фармакокінетичної точки зору, мати високу біологічну доступність лікарської субстанції, точність дозування, стабільність у процесі зберігання, бути зручною для аналізу [153].

Для визначення якості розроблених препаратів необхідно буде розробити та валідувати методики аналізу, які були б простими у виконанні та відтворюваними.

Оскільки кінцевою метою нашої роботи був промисловий випуск настойок складних «Бронхофіт», «Гінекофіт» і «Простатофіт», ми враховували низку вимог, що висуваються при виготовленні препаратів, а саме: технологія повинна бути якнайменше енергоємною, відтворюваною і валідованою, апаратурна схема простою, кількість стадій виробництва мінімальною.

У світлі загальноприйнятих сучасних вимог для досягнення поставленої мети нами був розроблений план проведення досліджень, що складався з таких послідовних етапів:

* + розробка науково обґрунтованого складу фітокомпозиції для настойки складної «Гінекофіт»;
  + розробка науково обґрунтованого складу фітокомпозиції для настойки складної «Простатофіт»;
  + визначення технологічних параметрів лікарської рослинної сировини та фітокомпозицій для настойок складних «Гінекофіт» і «Простатофіт»;
  + обґрунтування вибору лікарської форми;
  + обґрунтування концентрації екстрагенту для вилучення біологічно активних речовин;
  + розробка промислової технології настойок складних «Бронхофіт», «Гінекофіт» і «Простатофіт»;
  + вивчення фізико-хімічних і технологічних властивостей розроблених засобів;
  + вибір та обґрунтування критеріїв якості розроблених препаратів і стандартизувати їх з використанням стандартних зразків;
  + проведення доклінічних досліджень розроблених настойок складних «Бронхофіт», «Гінекофіт» і «Простатофіт»;
  + обґрунтування термінів придатності препаратів;
  + розробка аналітичної нормативної документації на отримані настойки складні;
  + розробка технічного та технологічних промислових регламентів виробництва настойок складних «Бронхофіт», «Гінекофіт» і «Простатофіт»;
  + проведення апробації технології розроблених препаратів у промислових умовах ТОВ НВФК «Ейм».

При вивченні властивостей розроблених препаратів застосовані загальноприйняті методи органолептичних, фармакотехнологічних, фізичних, фізико-хімічних, спектрофотометричних, фармакологічних і мікробіологічних досліджень, які дозволяють об’єктивно оцінювати їх якість на підставі одержаних статистично оброблених результатів.

Дотримання вищезазначеного плану, який ґрунтується на системному підході, дозволить отримати ефективні, безпечні та доступні лікарські препарати на основі оригінальних композицій лікарської рослинної сировини з комплексною дією, які були б перспективними на вітчизняному фармацевтичному ринку.

## 2.2. Об’єкти дослідження

У цьому підрозділі наведено об’єкти досліджень, які в своїй сукупності найповніше відбивають сутність і характер проведеної роботи.

Об’єктами дослідження були лікарська рослинна сировина, фітокомпозиції з ЛРС для настойок «Гінекофіт» і «Простатофіт», настойки складні «Бронхофіт» для лікування органів дихання, «Гінекофіт» для застосування у гінекології і «Простатофіт» для лікування захворювань передміхурової залози, зокрема хронічних простатитів та доброякісної гіперплазії передміхурової залози початкової стадії, допоміжні речовини – вода очищена, спирт етиловий різної концентрації.

### 2.2.1. Характеристика рослинної сировини і основних біологічно активних речовин

***Кореневища аїру*** *(лепехи звичайної)* ***(Rhizomata Acori Calami)***(ДФ ХI вид., вип. 2, ст. 72) [45].Шматочки кореневищ різноманітної форми, які проходять крізь сито з отворами діаметром 7 мм. Колір жовтуватий або рожевий, інколи зеленуватий. Запах сильний, ароматний. Смак пряно-гіркий.

***Корені алтеї (Radices Althaeae)***  (ДФ ХI вид., вип. 2, ст. 64) [45]. Шматочки коренів різної форми, які проходять крізь сито з отворами діаметром 7 мм. Колір жовтувато-білий або сірувато-білий. Запах слабкий, своєрідний. Смак солодкуватий, слизуватий.

***Квітки бузини чорної (Flores Sambuci Nigrae)*** (ДФ ХI вид., вип. 2,   
ст. 10) [45]. Окремі квітки та пуп′янки на коротких голих квітконіжках або без них. Квітки зі слабко помітною п′ятизубчастою зрослолистою чашечкою і віночком з 4-5 пелюсток, зрослих біля основи, діаметром до 5 мм. Тичинок 5, прирослих до трубки віночка, зав′язь напівнижня, тригніздова. Колір жовтуватий. Запах ароматний. Смак пряний.

***Квітки ромашки (Flores Chamomillae)*** (ДФ ХI вид., вип. 2, ст. 7) [45]. Квітколоже голе, дрібноямчасте, порожнє. Обгортка кошика черепичаста, багаторядна, складається з численних довгастих з тупими верхівками пелюсток. Колір язичкових квіток білий, трубчастих – жовтий, обгортки – жовтувато-зелений. Запах сильний, ароматний. Смак пряний, гіркуватий, злегка слизуватий.

***Листя кропиви* (*Folia*** ***Urticae)*** (ДФ ХI вид., вип. 2, ст. 25) [45]. Шматочки листків різної форми, що проходять крізь сито з отворами діаметром 7 мм. Колір листків темно-зелений. Запах слабкий. Смак гіркуватий.

***Листя м’яти перцевої (Folia Menthae рiperitae*)** (ДФ ХI вид., вип. 2, ст. 18) [45]. Шматочки листків різної форми, розміром до 10 мм та більше із домішкою квіток та пуп′янок. Край листка пильчастий з нерівними гострими зубцями; поверхня гола, тільки знизу по жилках під лупою помітні рідкі притиснуті волоски і по усій пластинці листка – блискучі золотисто-жовті чи темніші залозки. Колір листків від світло-зеленого до темно-зеленого. Запах сильний, ароматний. Смак злегка пекучий, холодящий.

***Кореневища і корені оману (Rhizomata et radices Inulae)***   
(ДФ ХI вид., вип. 2, ст. 73) [45]. Шматочки коренів та кореневищ різноманітної форми, які проходять крізь сито з отворами діаметром 7 мм. Колір сірувато-бурий, жовтувато-білий, жовтувато-сірий. Запах ароматний. Смак пряний, гіркуватий.

***Кореневища з коренями солодки голої (Rhizomata et radices Glycyrrhizae)*** ДФУ 1 вид., доп. 2, с. 548-550 [58]. Очищені або неочищені, цілі або різані висушені корені та пагони. Поверхня неочищених коренів та пагонів злегка продовгувато-зморшкувата, покрита бурою пробкою; очищена сировина зовні від світло-жовтого до бурувато-жовтого кольору з незначними залишками пробки, на зломі – світло-жовта, волокниста. Запах відсутній. Смак нудно-солодкий, злегка подразливий.

***Квітки липи (Flores Tiliae cordatae)*** (ДФУ 1 вид., доп. 2, с. 490, ДФ ХI вид., вип. 2, ст. 12) [45, 58].

Цілі, висушені суцвіття. Сировина має слабкий ароматний запах, солодка та слизувата на смак. Суміш квіток, квітконіжок і шматочків приквітників різноманітної форми розміром від 0,5 до 20 мм. Квітки пелюстків білувато-жовті, чашолистиків – зеленувато- або жовтувато-сірі, приквітних листків – світло-жовті або зеленувато-жовті. Запах слабкий, ароматний. Смак солодкуватий, злегка терпкий, з відчуттям слизу.

***Трава чебрецю (Herba Serpylli)*** (ДФ ХI вид., вип. 2, ст. 60) [45]. Суміш цілих або частково подрібнених тонких гілочок, листків, шматочків стебел товщиною до 0,5 см і квіток. Листки короткочерешкові, ланцетні, еліптичні або продовгувато-еліптичні, цільнокраї, довжиною до 15 мм, голі або слабко опушені з різко опуклими жилками на нижньому боці листка. Під лупою (10х) по всій поверхні листка видно численні буруваті цятки (залозки), біля основи листка — довгі рідкі щетинисті волоски. Шматочки гілочок тонкі, чотиригранні, опушені, зеленувато-коричневого або жовтувато-бурого кольору, з фіолетовим відтінком. Квітки дрібні, окремі або зібрані по декілька штук в напівкільця. Кожна квітка складається з двогубої чашечки та двогубого віночка. Чашечка довжиною близько 4 мм, зовні опушена; зубчики чашечки по краю з війчастими волосками. Віночок довжиною 5-8 мм, тичинок — 4, маточка з чотирироздільною верхньою зав’яззю. Колір листків зелений або сірувато-зелений, чашечки — бурувато-червоний, віночка — синювато-фіолетовий. Запах ароматний. Смак гіркувато-пряний, злегка пекучий.

***Квітки нагідків (Flores Calendulae)*** (ДФ ХI вид., вип. 2, ст. 5) [45]. Цілі або частково обсипані кошики без квітконосів. Обгортка сіро-зелена, одно-дворядна; її листочки лінійні, загострені, густо опушені. Квітколоже злегка опукле, голе. Колір крайових квіток червонясто-жовтогарячий, жовтогарячий, яскраво чи блідо-жовтий; середніх – жовтогарячий, жовтувато-коричневий чи жовтий. Обгортка сіро-зелена. Запах слабкий. Смак солонувато-гіркий.

***Листя шавлії (Folia Salviae)*** (ДФ ХI вид., вип. 2, ст. 22) [45]. Шматочки листків різної форми зеленого, сірувато-зеленого чи сріблясто-білого кольору. Поверхня рівномірно-зморшкувата з густою мережею жилок, дуже втиснутих зверху і опуклих знизу; покрита довгими волосками, особливо з нижньої сторони. Запах ароматний. Смак гіркувато-пряний, злегка терпкий.

***Трава барвінку малого (Herba Vincae minor***). (АНД 6422716897-010-04). Цілі або різані, висушені надземні частини барвінку малого,зібрані у фазу цвітіння. Суміш часток окремих квіток, стебел, листя, що проходять крізь сито з отворами діаметром 7 мм. Колір стебел, чашечок і листя зелений. Запах ароматний.

***Трава чистотілу (Chelidonii herba)*** (ДФУ 1-е вид., доп. 2, с. 592) [58].

Цілі або різані, висушені надземні частини *Chelidonium majus,* зібрані у фазу цвітіння.

***Трава звіробою (Herba Hyperici)*** (ДФ ХI вид., вип. 2, ст. 52 ) [45]. Шматочки стебел, листків (сірувато-зеленого кольору), квіток (жовтого кольору) різноманітної форми і недозрілих плодів, які проходять крізь сито з отворами діаметром 7 мм. Запах слабкий, своєрідний. Смак гіркуватий, злегка терпкий.

***Трава деревію (Millefolii herba)*** (ДФУ 1-е вид., доп. 2, с. 421) [58].

Цілі або різані, висушені квітучі верхівки *Асhіllеа mіllеfolium,* зібрані у фазу цвітіння.

***Трава грициків (Herba Bursae pastoris)*** (ДФ ХI вид., вип. 2, ст. 46) [45]. Шматочки листя, стебел та суцвіть різної форми, окремі квітки і плоди, що проходять крізь сито з отворами діаметром 7 мм. Колір стебел, листя і плодів зелений, квіток – білуватий. Запах слабкий. Смак гіркуватий.

***Трава материнки (Herba Origani)*** (ДФ ХI вид., вип. 2, ст. 55) [45]. Шматочки листя, стебел, суцвіть та окремі квітки, що проходять крізь сито з отворами діаметром 7 мм. Колір сірувато-зелений з бурувато-пурпуровими вкрапленнями. Запах ароматний. Смак гіркувато-пряний, злегка терпкий.

***Трава буркуна (Herba Meliloti)*** (АНД 64-22716897-006-03 UA) [5]. Суміш часток окремих квіток, листя, незначної кількості плодів, що проходять крізь сито з отворами діаметром 7 мм. Колір стебел, чашечок і плодів зелений. Запах ароматний (кумариновий).

***Трава кропиви собачої (Herba Leonuri)*** (ДФУ 1 вид., доп. 2, с. 544) [58]. Цілі або різані, висушені, зібрані під час цвітіння надземні частини. Шматочки листя, стебел і суцвіть, що проходять крізь сито з отворами діаметром 7 мм. Колір сірувато-зелений. Запах слабкий. Смак гіркуватий.

***Корені кропиви (Radicis Urticae)*** (АНД 64-22716897 UA) [7]. Цілі, різані або здрібнені у порошок, висушені корені і кореневища. Запах слабкий.

***Бруньки березові*** ***(Gemmae Betulae)*** (ДФ ХI вид., вип. 2, ст. 41) [45]. Бруньки продовгувато-конічні, загострені або притуплені, часто клейкі. Лусочки розташовані черепицеподібно, щільно притиснуті по краях, злегка війчасті, довжина бруньок 3-7 мм, у поперечнику – 1,5-3 мм. Колір бруньок коричневий, біля основи іноді зеленуватий. Запах бальзамічний, приємний. Смак злегка терпкий, смолистий.

***Плоди софори*** ***(Fructus Sohporae japonicae)*** (АНД 64-22716897-014-04 UA) [6]. Плоди - боби на плодоніжках, нерозкривні, плескато-циліндричні, чоткоподібні, багатонасінні, довжиною до 10 см, шириною до 1 см, зеленувато-коричневі з жовтою смугою по краю. Насіння темно-коричневе або майже чорне, довжиною до 1 см, шириною 0,4-0,7; більшість насіння недозріле. Запаху не мають.

Об′єктом досліджень також були створені вподальшому складні настойки.

***Настойка складна «Бронхофіт»*** - прозора рідина від жовто-коричневого до червоно-коричневого кольору, зі специфічним запахом. Допускається наявність осаду.

***Настойка складна «Гінекофіт»*** - прозора рідина зеленувато-коричневого кольору, зі специфічним запахом. Допускається наявність осаду.

***Настойка складна «Простатофіт»*** - прозора рідина бурогокольору, зі специфічним запахом. Допускається наявність осаду.

Таким чином, наведені літературні дані про фармакотерапевтичні властивості обраних рослин свідчать про доцільність їх включення до складу комбінованих препаратів «Бронхофіт» - для лікування органів дихання, «Гінекофіт» - для лікування гінекологічних захворювань і «Простатофіт» - для лікування захворювань передміхурової залози.

### 2.2.2. Характеристика допоміжних речовин

При розробці нових лікарських препаратів використовували дозволені до медичного застосування допоміжні речовини:

― **вода очищена (ДФУ 1-е вид., доп. 1)** [57] – безбарвна прозора рідина, без запаху та смаку. рН від 5,0 до 7,0. Воду очищену одержують з питної води методом дистиляції, за допомогою іонообмінників, зворотного осмосу або іншим методом;

― **вода питна (ГОСТ 2874-82)** – безбарвна прозора рідина, без запаху та смаку. рН від 5,0 до 7,0;

― **спирт етиловий 96% - етанол 96 % (ДФУ 1-е вид., доп. 1)** [57] – безбарвна прозора, летка рідина з характерним спиртовим запахом та пекучим смаком. Змішується у різних співвідношеннях з водою, ефіром, хлороформом, ацетоном та гліцерином. Густина 0,812-0,808, що відповідає вмісту спирту етилового 95-96 % (об’ємних).

# ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

## 2.3. Методи дослідження

При виконанні роботи були використані сучасні фармакотехнологічні, фізико-хімічні та біологічні методи досліджень, які дозволяють оцінювати використані зразки вихідних речовин і готових лікарських форм. Для проведення контролю якості зразків розроблених лікарських препаратів дотримувалися рекомендацій і методик, наведених у ДФУ, 1-е вид. [57].

### 2.3.1. Фізичні та фізико-хімічні методи дослідження

***Втрата в масі при висушуванні***. Випробування проводили за ДФУ, 1-е вид., п. 2.2.32, с. 49-50 [57]. Значення втрати в масі при висушуванні лікарської рослинної сировини повинно бути не більше 14,0 %.

По 3,0 г (з точністю до 0,01 г) препарату поміщали у попередньо висушені і зважені разом із кришкою бюкси. Висушування проводили у сушильній шафі при температурі від 100 °С до 105 °С до постійної маси. Перше зважування робили через 2 год.

Втрату в масі при висушуванні (X), у відсотках, обчислювали за формулою:

**** , (2.1)

де m – маса наважки сировини до висушування, г;

m1 – маса наважки сировини після висушування, г.

За остаточний результат визначення брали середнє арифметичне двох паралельних визначень. Розбіжність, що допускається між результатами двох паралельних визначень, не має перевищувати 0,5 %.

***Відносна густина.*** Відносну густину визначали за допомогою пікнометра (ДФУ, п. 2.2.5, с. 19-21) [56].

***Показник заломлення.*** Показник заломлення визначали рефрактометричним методом (ДФУ, п. 2.2.6, с. 21-22) [56].

### 2.3.2. Випробування на граничний вміст домішок

***Важкі метали*** визначали за ДФУ, 1-е вид., п. 2.4.8, метод А, с. 78-80 [57]. Вміст важких металів повинен бути не більше 0,001%.

***Радіонукліди.*** Препарат має відповідати вимогам, встановленим компетентним уповноваженим органом за вмістом радіонуклідів для продуктів харчування та питної води [МВІ 4/36, МІ 12-05-99 і МІ 12-08-99].

### 2.3.3. Фармакотехнологічні випробування

***Вміст екстрактивних речовин*** визначали за сухим залишком згідно з методикою, описаною в статті «Настойки» (ДФУ, с. 513-515) [56].

***Вміст етанолу.*** Концентрацію спирту визначали пікнометричним методом (ДФУ, 1-е вид., доп. 1, с. 76) [57].

***Ситовий аналіз лікарської рослинної сировини*** проводили за методикою, наведеною у ДФУ, 1-е вид., п. 2.9.12 [57].

Пробу сировини (100,0 г) розділяли на фракції, просіюючи її крізь набір сит на вібраторі АР-2В протягом 20 хв. Визначали місткість кожної фракції у відсотках і середній діаметр кожної фракції. Фракційний склад сировини виражали за розмірами сит.

Середньозважений розмір часток визначали за формулою Козені:

 , (2.2)

де Δgi – кількість шматочків матеріалу діаметром di, %.

Технологічні параметри лікарської рослинної сировини визначали за методиками, наведеними у літературі [175].

***Визначення питомої маси.*** Близько 5,0 г (точна наважка) подрібненої сировини завантажували в пікнометр місткістю 100 мл, заливали водою очищеною на 2/3 об’єму і витримували на киплячій водяній бані протягом 1,5-2 годин, періодично перемішуючи з метою повного видалення з сировини повітря. Після цього пікнометр охолоджували до температури 20 ºС і доводили об’єм до мітки водою очищеною. Визначали вагу пікнометра з сировиною і водою очищеною. Попередньо визначали вагу пікнометра з водою.

Питому масу розраховували за формулою:

**** г/см3, (2.3)

де P – маса абсолютно сухої подрібненої сировини, г;

G – маса пікнометра з водою, г;

F – маса пікнометра з водою і сировиною, г;

dр – питома маса води, г/см3 (d = 0,9982 г/см3).

***Визначення об’ємної маси.*** Близько 10 г (точна наважка) подрібненої сировини швидко занурювали у мірний циліндр з водою очищеною і визначали об’єм. За різницею об’ємів у мірному циліндрі визначали об’єм, який займає сировина.

Об’ємну масу розраховували за формулою:

**** г/см3, (2.4)

де Ро – маса подрібненої сировини при природній або заданій вологості, г;

Vо – об’єм, який займає сировина, см3.

***Визначення насипної маси.*** У мірний циліндр завантажували подрібнену сировину, злегка струшуючи для вирівнювання сировини, визначали об’єм, який вона займає. Сировину зважували.

Насипну масу розраховували за формулою:

**** г/см3, (2.5)

де Рн – маса подрібненої сировини при природній або заданій   
вологості, г;

Vн – об’єм, який займає сировина, см3.

Визначивши об′ємну, питому і насипну маси, розраховували пористість, нарізність і вільний об’єм шару сировини, що дає можливість виявити необхідні співвідношення сировини та екстрагенту.

***Розрахунок пористості сировини.*** Пористість сировини – розмір порожнин усередині клітинної тканини. Чим вищий її показник, тим більше утворюється внутрішнього соку при набуханні сировини. Пористість сировини визначали як відношення різниці між питомою і об′ємною масою до питомої маси і розраховували за формулою:

**,** (2.6)

де dп – питома маса сировини, г/см3;

dо – об’ємна маса сировини, г/см3.

***Розрахунок нарізності шару.*** Нарізність шару – розмір порожнини між шматочками здрібненого матеріалу. Визначали як відношення різниці між об′ємною і насипною масами до об’ємної маси і розраховували за формулою:

**,** (2.7)

де dо – об’ємна маса сировини, г/см3;

dн – насипна маса сировини, г/см3.

***Розрахунок вільного об’єму шару.*** Вільний об’єм шару характеризує відносний об’єм порожнин в одиниці шару сировини (порожнини всередині частинок і між ними) і визначається як відношення різниці між питомою і насипною масами до питомої ваги. Розраховували за формулою:

**,** (2.9)

де dп – питома маса сировини, г/см3;

dн – насипна маса сировини, г/см3.

***Кут природного укосу***. Кут природного укосу рослинної сировини визначали на приладі ВП-11-А.

***Плинність.*** Плиність рослинної сировини визначали на приладі ВП-11-А за методикою ДФУ, 1-е вид., п. 2.9.16 [57]. Використовували метод лійки з вібропристроєм і визначали плинність як відношення маси сировини, взятої для визначення, до часу її повного висипання:

 , (2.10)

де Р – маса подрібненої сировини, г;

τ - час повного висипання сировини, с.

***Розрахунок коефіцієнта поглинання екстрагенту.*** Випробування проводили за відомою методикою.

Коефіцієнт поглинання характеризує кількість розчинника, що заповнює міжклітинні пори, вакуолі та повітряні порожнини у сировині і не вилучається зі шроту. Коефіцієнт поглинання розраховували як відношення маси сировини після набухання і віджимання шроту до маси сировини, взятої для визначення коефіцієнта:

 , (2.11)

де Р1 – маса сировини до набухання, г;

Р2 – маса сировини після набухання, г.

***Об′єм вмісту упаковки настойок.*** Випробування проводили на 10 упаковках відповідно до ДСТ 64-492-85.

Об′єм вмісту упаковкимає бути від 97 мл до 103 мл.

### 2.3.4. Якісні випробування

Якісний і кількісний аналіз проводили за відомими та розробленими нами методиками, наведеними у розділі 5.

***Ідентифікація терпеноїдів.*** Для визначення терпеноїдів методом ТШХ готували такий розчин: 10 мл препарату поміщали у ділильну лійку місткістю 50 мл, додавали 10 мл хлороформу й екстрагували протягом 1 хв. Після повного поділу шарів хлороформну витяжку збирали у круглодонну колбу місткістю 50 мл. Процедуру витягування хлороформом повторювали ще двічі, порціями по 10 мл хлороформу, екстракти об’єднували. Водну витяжку залишали для ідентифікації флавоноїдів. Хлороформну витяжку упарювали на киплячій водяній бані під вакуумом до злегка вологого залишку, додавали 1 мл хлороформу і перемішували (розчин А). На лінію старту хроматографічної пластинки «Сорбфіл» ПТСХ-П-А розміром 5х10 см наносили смугою близько 8 мм по 5 мкл випробовуваного розчину А і розчину порівняння оману. Пластинку сушили на повітрі протягом 10 хв, потім поміщали у камеру із сумішшю розчинників: бензол Р – етилацетат Р - 96% спирт (75:5:0,5) і хроматографували висхідним способом. Коли фронт розчинників проходив близько 8 см від лінії старту, пластинку виймали з камери, сушили на повітрі у витяжній шафі протягом 15 хв, обприскували сірчанокислим розчином, обережно нагрівали у сушильній шафі при температурі від 100 0С до 105 0С близько 1 хв і проглядали при денному світлі.

***Ідентифікація флавоноїдів.*** Для ідентифікації флавоноїдів (похідних фенольних сполук) використовували водний розчин, який залишився після ідентифікації терпеноїдів. До розчину додавали 10 мл етилацетату й екстрагували протягом 1 хв. Після повного поділу шарів (нижній) водяний шар переносили в іншу ділильну лійку місткістю 50 мл, (верхній) етилацетатний шар збирали у круглодонну колбу місткістю 50 мл. Екстракцію з водного шару етилацетатом повторювали ще двічі, усі екстракти об’єднували разом у круглодонній колбі. Етилацетатну витяжку упарювали на киплячій бані під вакуумом до злегка вологого залишку, вміст колби охолоджували. До залишку додавали 1 мл 96% спирту і перемішували.

На лінію старту хроматографічної пластинки «Сорбфіл» ПТСХ-П-А розміром 5х10 см наносили смугою близько 0,8 см 5 мкл випробовуваного розчину, 5 мкл розчину порівняння гіперозиду (0,02% розчин гіперозиду в 96% спирті), 5 мкл розчину порівняння рутину (0,02% розчин рутину в 96% спирті). Пластинку сушили на повітрі протягом 10 хв, потім поміщали у камеру із сумішшю розчинників: етилацетат Р – кислота мурашина Р – кислота оцтова льодяна Р – вода Р (14:1:1:1) і хроматографували висхідним способом. Коли фронт розчинників проходив близько 8 см від лінії старту, пластинку виймали з камери, сушили на повітрі протягом 10 хв, обприскували розчином алюмінію хлориду, нагрівали у сушильній шафі при температурі від 1000С до 1050С протягом 5 хв і переглядали в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм.

***Ідентифікація полісахаридів.*** Для ідентифікації комплексу полісахаридів у настойці складній «Бронхофіт» використовували якісну реакцію з етиловим спиртом при нагріванні на водяній бані протягом 5 хв. У результаті реакції спостерігалося випадання аморфного об’ємного осаду.

***Кількісне визначення полісахаридів***. 15 мл препарату поміщали у скляний стакан місткістю 100 мл, додавали 45 мл 96% спирту Р, перемішували, нагрівали на водяній бані при температурі (60±5)°С протягом 5 хв. Через 40 хв рідину, що над осадом, деканували і фільтрували під вакуумом при залишковому тиску 13-16 кПа крізь висушений до постійної масси при температурі від 100°С до 150°С скляний фільтр ПІР 16 діаметром 40 мм. Потім осад кількісно переносили за допомогою 15 мл 96% спирту Р на той же фільтр і промивали 5 мл 96% спирту Р. Фільтр з осадом висушували спочатку на повітрі, потім при температурі від 100°С до 150°С до постійної маси.

Вміст полісахаридів (Х1) в препараті, у відсотка, обчислювали за формулою:

,

де m1 – маса фільтра, г;

m2 – маса фільтра із осадом, г.

Вміст полісахаридів в препараті має бути не меннш 0,12%.

***Розробка методики кількісного визначення вмісту суми флавоноїдів у перерахунку на гіперозид.*** 6 мл препарату поміщали у круглодонну колбу місткістю 50 мл і випарювали на киплячій водяній бані під вакуумом при залишковому тиску 13-16 кПа до злегка вологого залишку. Вміст колби охолоджували до кімнатної температури, додавали 1,0 мл 5г/л розчину гексаметилентетраміну Р, 20 мл ацетону Р і 7 мл хлористоводневої кислоти Р1. Приєднували зворотний холодильник і нагрівали на водяній бані при температурі (70±5)°С протягом 30 хв. Розчин охолоджували до кімнатної температури, фільтрували крізь паперовий фільтр у мірну колбу місткістю 50 мл, доводили об’єм розчину ацетоном Р до позначки і перемішували.

20 мл одержаного розчину поміщали у ділильну лійку місткістю 100 мл, додавали 20 мл води Р й екстрагували етилацетатом Р три рази порціями по 15 мл і ще раз 10 мл. Об’єднані в іншій ділильній лійці етилацетатні витяжки промивали водою Р два рази порціями по 50 мл і фільтрували у мірну колбу місткістю 50 мл крізь лійку зі складчастим паперовим фільтром з 10 г натрію сульфату безводного Р, попередньо змоченого етилацетатом Р. Об’єм розчину доводили етилацетатом Р до позначки і перемішували.

10 мл одержаного розчину поміщали у мірну колбу місткістю 25 мл, додавали 1 мл алюмінію хлориду реактиву Р, доводили об’єм розчину 5% розчином (об/об) кислоти оцтової льодяної Р у метанолі Р до позначки і перемішували.

Через 30 хв вимірювали оптичну густину одержаного розчину на спектрофотометрі за довжини хвилі 425 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм, використовуючи як розчин порівняння розчин, приготований аналогічно випробовуваному розчину, але без додавання алюмінію хлориду реактиву Р. Вимірювання оптичної густини проводили з вийманням кювети.

Вміст суми флавоноїдів (Х) у препараті (%), у перерахунку на гіперозид, обчислювали за формулою:

Х 

де А – оптична густина випробовуваного розчину;

500 – питомий показник поглинання комплексу гіперозиду з алюмінію хлоридом реактивом за довжини хвилі 425 нм;

V – об’єм препарату, мл.

Вміст суми флавоноїдів у препараті, в перерахунку на гіперозид, має бути не меншим за 0,02%.

*Примітка.*

*Реактиви та титровані розчини, наведені в цьому розділі, описані у відповідних розділах ДФУ.*

***Ідентифікація гідроксикоричних кислот та флавоноїдів методом ТШХ.*** Наявність оксикоричних кислот визначали одночасно з флавоноїдами методом тонкошарової хроматографії [56].

Для виділення флавоноїдів з настойки відбирали 5 мл препарату, упарювали, до залишку додавали воду і видаляли неполярні сполуки (хлорофіл, жирні олії, ефірні олії тощо) з водної фази хлороформом. Флавоноїди з водної фази витягували послідовно етилацетатом. Об’єднані етилацетатні витяжки випарювали. До залишку додавали 1 мл 96 % спирту (досліджуваний розчин). Для розділення флавоноїдів використовували метод тонкошарової хроматографії. Як розчини порівняння готували 0,02 % розчини рутину і гіперозиду в етанолі. Пластинка для ТШХ повинна відповідати умовам, описаним у розділі «4.1.1. Реактиви» ДФУ 1-го вид., доп. 1 [57], тобто перед початком роботи обов’язково перевіряється пластинка для ТШХ на хроматографічну розділювальну здатність і відтворюваність значень Rf.

На лінію старту хроматографічної пластинки «Sorbfil» F254 розміром 8×10 см наносили смугами (10×3 мм) по 5 мкл досліджуваного розчину і розчинів порівняння гіперозиду і рутину. Пластинку сушили на повітрі протягом 10 хв і поміщали у хроматографічну камеру. Елюювання проводили сумішшю розчинників: етилацетат Р – мурашина кислота безводна Р – оцтова кислота льодяна Р – вода Р (41:3:3:3) і хроматографували висхідним способом. Коли фронт розчинників проходив близько 8 см від лінії старту, пластинку виймали з камери і сушили на повітрі протягом 15 хв.

З метою виявлення компонентів на хроматограмі, а також для збільшення чутливості і підвищення вибірковості методики хроматографічного аналізу використовували реактиви, здатні утворювати забарвлені сполуки і флуоресціювати в УФ-світлі. Для цього хроматограму обприскували 1 % розчином аміноетилового ефіру дифенілборної кислоти у метанолі, сушили протягом 15 хв, обприскували 5 % розчином ПЕГ-400 у 96 % спирті, сушили на повітрі протягом 15-20 хв і переглядали в УФ-світлі при довжині хвилі 365 нм.

***Ідентифікація алкалоїдів.*** Ідентифікацію алкалоїдів у настойці складній «Гінекофіт» проводили реакцією осадження з попереднім кислотним вилученням алкалоїдів у вигляді солей.

Алкалоїди є нітрогенвмісними основами, які зустрічаються у різних частинах рослин. Більшість їх містить молекули гетероциклічного ядра піролу, піридину, хіноліну та ізохіноліну. Загальні реакції, що застосовуються для ідентифікації алкалоїдів, розподіляються на кольорові та осадження.

Згідно з вимогами ДФУ для ідентифікації алкалоїдів використовують реакцію з розчином калію тетрайодвісмутату в кислому середовищі, що й було використано нами у роботі.

Для вилучення алкалоїдів використовували їх здатність розчинятися у кислотах. Для цього препарат випарювали на киплячій водяній бані до злегка вологого залишку, додавали розчин оцтової кислоти розведеної, приєднували зворотний холодильник і нагрівали на водяній бані протягом 30 хв, при цьому утворювалися солі алкалоїдів, які добре розчинялися у воді.

Кислотне вилучення підлужнювали розчином аміаку до рН 10, а потім алкалоїди вилучали органічним розчинником (хлороформом). Цю операцію повторювали ще двічі, щоб якнайповніше відділити алкалоїди від супутніх речовин. Хлороформ відганяли, а залишок розчиняли в 1 мл ацетону.

***Розробка методики кількісного визначення вмісту суми гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту.***

Якісне визначення суми оксикоричних кислот у препараті в перерахунку на хлорогенову кислоту здійснювали за допомогою спектрофотометричного методу у видимій області спектра при довжині хвилі 525 нм, використовуючи як комплексоутворювач натрію молібдат. Для розрахунку суми оксикоричних кислот використовували питомий показник поглинання комплексу хлорогенової кислоти з натрію молібдатом при довжині хвилі 525 нм (Епит. = 188).

***Розробка методики кількісного визначення вмісту флавоноїдів у перерахунку на гіперозид.*** Для кількісного визначення вмісту суми флавоноїдів у настойці (%), у перерахунку на гіперозид, використовували метод УФ-спектрофотометрії при довжині хвилі 425 нм. Для розрахунку суми флавоноїдів використовували питомий показник поглинання комплексу гіперозиду з алюмінієм хлоридом реактивом при довжині хвилі 425 нм (Епит. = 500).

***Ідентифікація алкалоїдів.*** Ідентифікацію алкалоїдів у настойці складній «Простатофіт» проводили за реакцією осадження з попереднім кислотним витягненням алкалоїдів у вигляді солей.

25 мл препарату поміщали у круглодонну колбу місткістю 100 мл і упарювали на киплячій водяній бані під вакуумом до злегка вологого залишку. Зміст колби охолоджували до кімнатної температури, додавали 15 мл оцтової кислоти розведеної Р, приєднували зворотний холодильник і нагрівали на водяній бані протягом 30 хв. Охолоджували до кімнатної температури і відстоювали при температурі 10-12ºС протягом 30 хв. Фільтрували крізь лійку зі складчастим фільтром у ділильну лійку місткістю 100 мл, додавали близько 10 мл аміаку розчину концентрованого Р до рН 10 (рН контролювали за допомогою універсального індикатора паперу). Додавали 20 мл хлороформу Р, струшували протягом 1 хв, давали відстоятися до повного розподілу шарів і хлороформну витяжку фільтрували у круглодонну колбу місткістю 100 мл крізь лійку зі складчастим фільтром з 20 г натрію сульфату безводного Р. Процедури екстрагування та фільтрування повторювали ще двічі, порціями по 15 мл хлороформу Р. Об'єднані хлороформні витяжки упарювали на киплячій водяній бані під вакуумом до злегка вологого залишку, додавали 1 мл ацетону Р і перемішували (розчин А).

До загальних алкалоїдних реактивів належать: реактив Бушардабо Вагнера КI3, реактив Майєра K2HgI4, реактив Марме K2СdI4, реактив Драгендорфа KBiI4, реактив Зонненштейна або де Вриза Н3РО4·12МоО3·2Н2О, реактив Шейблера Н3РО4·12WO3·2H2O, реактив Годфруа або Бертрана 12WO3·SiO2·4H2O, танін, пікринова кислота, сулема та ін. Проте не всі алкалоїди і не однаковою мірою осаджуються зазначеними реактивами, тому при дослідженні препаратів на наявність алкалоїдів треба провести 5-6 реакцій. Нами проведено дослідження зразків з цілою низкою кольорових осадових та спеціальних загальних алкалоїдних реактивів. На фільтрувальний папір наносили в одну точку 0,02 мл випробовуваного розчину А, обприскували калію йодовісмутату розчином Р, пікриновою кислотою, розчином таніну, амонію ванадатом в концентрованій сірчаній кислоті, розчином калію йодиду йодованого, реактивом Фреде, розчином ваніліну у концентрованій сірчаній кислоті, молібдено-ванадієвим реактивом, розчином формальдегіду у концентрованій сірчаній кислоті, концентрованою сірчаною кислотою та концентрованою азотною кислотою.

***Ідентифікація кумаринів.*** На лінію старту хроматографічної пластинки «Sorbfil» F254  розміром 8х10 см наносили смугами близько 1 см по 15 мкл розчину, що випробовується, та по 10 мкл розчинів порівняння буркуну і кропиви. Пластинку сушили на повітрі протягом 10 хв, а потім поміщали в хроматографічну камеру. Елюювання проводили сумішшю розчинників етилацетат—бензол (2:3) і хроматографували висхідним способом. Коли фронт розчинників проходить близько 8 см від лінії старту, пластинку виймали з камери і сушили на повітрі протягом 10 хв.

Багато кумаринів виявляють дуже характерну флуоресценцію при УФ-збудженні в нейтральних спиртових розчинах, у розчинах лугів у видимій області спектра. В лужному середовищі флуоресценція найбільш інтенсивна, при підкисленні стає менш інтенсивною, а її характер змінюється. Тому з метою виявлення компонентів на хроматограмі обприскували хроматограму 10% розчином гідроксиду калію в ментолі, нагрівали в сушильній шафі при температурі від 110°С до 120°С протягом 2-3 хв і проглядали в УФ-світлі при 365 нм. При наявності кумаринів на хроматограмі з’являються плями від жовтого до червоного та синьо-фіолетового забарвлення залежно від структури кумаринів.

На стадії пробопідготовки проводили екстракцію ефіром. Як речовину-свідка застосовували витяжки з коренів кропиви. На етапі розробки методики як маркери також використовували стандартні зразки скополетину і умбеліферону. Скополетин міститься в коренях кропиви і використовується як речовина-свідок для ідентифікації у коренях кропиви. Розчин препарату хроматографували у системі розчинників: бензол Р – етилацетат Р (3:2). Для детектування використовували розчин калію гідроксиду спиртовий Р1 і УФ-світло за довжини хвилі 365 нм.

***Ідентифікація поліфенольних сполук.*** Для визначеня наявності класу поліфенольних сполук використовували загальну якісну реакцію на поліфеноли із розчином *заліза (III) хлориду Р*; має з’являтися зеленкувато-буре забарвлення. Для максимального візуального ефекту реакцію проводили на папері.

На фільтрувальний папір наносили в одну точку 0,05 мл препарату, сушили на повітрі протягом 3 хв, обприскували заліза (III) хлориду розчином Р3; повинно з'явитися зеленувато-буре забарвлення.

*Примітки:*

*1. Приготування розчину порівняння буркуну. 1,0 г трави буркуну (АНД 64-22716897-006-03), подрібненої до розміру часток, що проходять крізь сито з отворами діаметром 0,2 мм, поміщали у круглодонну колбу місткістю 50 мл, додавали 10 мл 70% спирту Р і нагрівали зі зворотним холодильником на водяній бані при температурі (70±5)ºС протягом 15 хв. Вміст колби охолоджували і фільтрували крізь паперовий фільтр. Термін придатності розчину 7 діб при збереженні у захищеному від світла місці.*

*2. Приготування розчину порівняння кропиви. 1,0 г коренів кропиви (АНД 64-22716897-019-05), подрібнених до розміру часток, що проходять крізь сито з отворами діаметром 0,2 мм, поміщали у круглодонну колбу місткістю 50 мл, додавали 10 мл 70% спирту Р і нагрівали зі зворотним холодильником на водяній бані при температурі (70±5)ºС протягом 15 хв. Вміст колби охолоджували і фільтрували крізь паперовий фільтр. Термін придатності розчину 7 діб при збереженні в захищеному від світла місці.*

***Кількісне визначення похідних кумарину.*** 10 мл препарату поміщали у колбу місткістю 50 мл і випарювили на киплячій водяній бані під вакуумом до об’єму близько 2 мл. Вміст колби охолоджували до кімнатної температури і кількісно переносили за допомогою 10 мл *води Р*, потім 15 мл *хлороформу Р* - у ділильну лійку місткістю 50 мл. Вміст ділильної лійки струшували протягом 1 хв і давали відстоятись до повного розділу шарів. Хлороформну витяжку збирали у круглодонну колбу місткістю 100 мл. Екстракцію хлороформом Р повторювали ще двічі, порціями по 15 мл. Хлороформні витяжки об'єднували, упарювали до злегка вологого залишку і кількісно переносили у мірну колбу місткістю 50 мл за допомогою 25 мл 96% спирту Р, доводили об'єм розчину тим самим розчинником до позначки і перемішували (розчин А). 1 мл розчину А поміщали у мірну колбу місткістю 25 мл, доводили об'єм розчину 96% спиртом Р до позначки і перемішували.

Вимірювали світлопоглинання одержаного розчину на спектрофотометрі за довжини хвилі 272 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм, використовуючи як розчин порівняння 96% спирт Р.

Вміст суми похідних кумарину (Х1) у препараті (%), в перерахунку на кумарин, обчислювали за формулою:

,

де А – світопоглинання досліджуваного розчину;

734 – питомий показник поглинання кумарину за довжини хвилі 272 нм;

10 – об'єм препарату, мл.

Вміст суми похідних кумарину в препараті, у перерахунку на кумарин, повинен бути не меншим за 0,035% .

***Кількісне визначення ефірної олії.*** 50 мл препарату поміщали у круглодонну колбу місткістью 500 мл, додавали 150 мл води очищеної Р і перемішували. Вміст колби переганяли до об'єму близько 50 мл у ділильну лійку місткістю 350 мл, додавали 20 мл хлороформу Р та екстрагували протягом 3 хв. Хлороформний (нижній) шар фільтрували у попередньо доведену до постійної маси круглодонну колбу зі шліфом місткістю 100 мл крізь лійку зі складчастим фільтром з 10,0 г натрію сульфату безводного Р. Витягнення хлороформом повторювали ще двічі, порціями по 20 мл, витяжки об'єднували. Хлороформ відганяли на водяній бані при температурі (65±5)ºС під вакуумом при залишковому тиску 12-16 кПа. Колбу із залишком поміщали в ексикатор з фосфору (V) оксидом Р, витримували під вакуумом при залишковому тиску 12-16 кПа протягом 2 годин і зважували.

Вміст ефірної олії (Х2) у препараті (%), обчислювали за формулою:

,

де m1 – маса порожньої колби, г;

m2 – маса колби із залишком, г;

50 – об'єм препарату, мл.

***Ідентифікація настойки складної «Бронхофіт»***

*Терпеноїди.* Випробування проводили методом тонкошарової хроматографії на пластинках «Сорбфіл».

*Флавоноїди.* Випробування проводили методом тонкошарової хроматографії на пластинках «Сорбфіл».

*Полісахариди.* Визначення вмісту полісахаридів проводили якісною реакцією з 96% спиртом етиловим.

***Кількісне визначення діючих речовин у настойці складній  
«Бронхофіт»***

*Флавоноїди, у перерахунку на гіперозид.* Для кількісного визначення вмісту суми флавоноїдів у зборі (у відсотках), у перерахунку на гіперозид, ми використовували метод спектрофотометрії у видимій області спектра при довжині хвилі 425 нм за методикою, описаною у Європейській фармакопеї (монографія Calendula flower).

*Полісахариди.* Для кількісного визначення вмісту полісахаридів використовували ваговий метод [57].

***Ідентифікація настойки складної «Гінекофіт»***

*Гідроксикоричні кислоти.* Випробування проводили методом тонкошарової хроматографії на пластинках «Сорбфіл».

*Флавоноїди.* Випробування проводили методом тонкошарової хроматографії на пластинках «Сорбфіл». Детально методика описана у розділі 5.

*Алкалоїди* досліджували якісною реакцією з калію йодовісмутату розчином.

***Кількісне визначення діючих речовин у настойці складній   
«Гінекофіт»***

*Флавоноїди, у перерахунку на гіперозид.* Для кількісного визначення вмісту суми флавоноїдів у настойці (у відсотках), в перерахунку на гіперозид, використовували метод спектрофотометрії у видимій області спектра при довжині хвилі 425 нм [56].

*Гідроксикоричні кислоти.* Для кількісного визначення вмісту гідроксикоричних кислот, у перерахунку на хлорогенову кислоту, використовували метод спектрофотометрії у видимій області спектра при довжині хвилі 525 нм [56].

***Ідентифікація настойки складної «Простатофіт»***

*Алкалоїди* досліджували якісною реакцією з калію йодовісмутату розчином.

*Кумарини.* Випробування проводили методом тонкошарової хроматографії на пластинках «Сорбфіл».

*Поліфенольні сполуки* досліджували якісною реакцією з заліза III хлориду розчином.

***Кількісне визначення діючих речовин у настойці складній  
«Простатофіт»***

*Похідні кумарину в перерахунку на кумарин.* Для кількісного визначення вмісту суми похідних кумарину в настойці (у відсотках), у перерахунку на кумарин, використовували метод спектрофотометрії у УФ-області спектра при довжині хвилі 272 нм[57].

***Валідацію аналітичних методик і випробуваньN*** проводили за ДФУ, 1-е вид., с. 58 [57].

***Аналіз мікроелементного складу*** проводили методом атомно-адсорбційної спектроскопії, заснованому на випарюванні золи в дуговому розряді, фотографічній реєстрації розкладеного на спектр випромінювання і вимірюванні інтенсивності спектральних ліній окремих елементів.

### 

### 2.3.5. Біологічні випробування

***Випробування мікробіологічної чистоти*** настойок складних «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт» проводили на базі ДП «ДНЦЛЗ» (м. Харків) відповідно до вимог ДФУ, 1-е вид., п. 2.6.12, 2.6.13 [57].

***Фармакологічні дослідження****.* Визначення специфічної активності настойок складних «Бронхофіт» і «Гінекофіт» проводились на базі ДП «ДНЦЛЗ» (м. Харків) у лабораторіях експериментальної фармакології, промислової та лікарської токсикології, а також імунофармакології та алергології, настойки складної «Простатофіт» на кафедрі фармакології НФаУ О.Г.Чистяковим під керівництвом зав. кафедри, проф. С.М.Дроговоз.

### 2.3.6. Статистична обробка

***Планування експерименту*** проводили за модельним прогнозом фармакологічної активності хімічних речовин за допомогою програми PASS (Prediction of Activity of sрeсtrа substances).

***Статистичний аналіз результатів біологічних випробувань і кількісних визначень*** проводили згідно з вимогами ДФУ, 1-е вид., доп. 1, п. 5.3 [57].

Напрацювання настойок складних «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт» для проведення досліджень здійснювалось на базі ТОВ НВФК «Ейм».

## Висновки

1. Обрано методологію досліджень зі створення настойок складних «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт», які необхідні для розробки оптимального складу, раціональної технології препаратів та перевірки їх якості.
2. Наведено короткий опис настойок складних «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт», а також лікарської рослинної сировини, що входить до їх складу. Надано характеристику допоміжних речовин.
3. Наведено методики або посилання на визначення:

* фізичних і фізико-хімічних показників: вологи, важких металів, радіонуклідів, відносної густини; показника заломлення, вмісту екстрактивних речовин, ідентифікації та кількісного визначення основних діючих речовин (флавоноїдів, полісахаридів, терпеноїдів, кумаринів, ефірної олії);
* фармакотехнологічних показників лікарської рослинної сировини: ситового аналізу; питомої, насипної та об′ємної маси; пористості, нарізності і вільного об’єму шару; плинності та кута природного укосу, вмісту етанолу;
* біологічних властивостей: мікробіологічної чистоти розроблених препаратів;

# РОЗДІЛ 3

# МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ ринку фітопрепаратів та наукове ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ФІТОКОМПОЗИЦІЙ для лікування захворювань бронхолегеневої та сечостатевої систем

За останній час, коли фармацевтичний ринок активно заповнюється новими лікарськими засобами різних виробників та постачальників, якість лікарської допомоги значною мірою залежить від об’єктивності та надійності інформації про ліки. Від рівня достовірності та доступності фармацевтичної інформації залежить прийняття обґрунтованих рішень із закупівлі лікарських засобів, оптимального використання держбюджетних і страхових фондів на лікарське забезпечення лікувально-профілактичних закладів.

Вітчизняна фармацевтична галузь посідає особливе місце в економіці України, а її продукція має високу питому вагу і є соціально направленою 139, 140, 145].

Тому переорієнтація вітчизняних фармацевтичних підприємств на позиції маркетингу забезпечуватиме пошук, розробку і виробництво ефективних та конкурентоспроможних лікарських засобів, що сприятиме забезпеченню населення країни якісною та доступною фармацевтичною продукцією в достатньому обсязі та асортименті, знижуючи залежність від імпортних ліків [140, 144, 147].

У зв’язку з цим нами проведено маркетинговий аналіз ринку ЛЗ для лікування захворювань органів дихання, гінекологічних захворювань і захворювань передміхурової залози. Визначено доцільність та перспективність упровадження препаратів у формі настойок в асортимент виробничого підприємства.

## 

## 3.1. Маркетингові аспекти упровадження нових лікарських препаратів у виробництво

Сучасна концепція маркетингового менеджменту свідчить, що основою вирішення проблеми якісного задоволення потреб споживачів є поєднання ринкового і технологічного потенціалу підприємства. Отже, виробнику фармацевтичної продукції необхідно прагнути до координації таких видів діяльності, як науково-технічна діяльність, комплексне дослідження ринку, стимулювання попиту. Український фармацевтичний ринок наразі характеризується значним асортиментом. За останні роки в Україні зареєстровано/перереєстровано майже 10 тис. готових лікарських засобів (ГЛЗ) у різних лікарських формах. Серед них близько 66% — лікарські препарати виробництва іноземних фірм, більше 34% — вітчизняного виробника [4, 47, 146].

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.

Для досягнення стратегічних цілей необхідно вирішити такі завдання:

* + провести аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку (визначити перспективні фармакотерапевтичні групи, лікарські форми);
  + проаналізувати загальну динаміку хвороб органів дихання та сечостатевої системи;
  + скласти план розроблення та поставлення на виробництво для кожного нового виду продукції;
  + розробити склад і технологію виробництва нового виду продукції;
  + розробити дизайн, обрати торговельні назви для препаратів, цінову категорію, корпоративний стиль.

На рис. 3.1 наводиться адаптована нами модель розроблення та освоєння нового препарату, яка складається з послідовних етапів створення та впровадження на фармацевтичний ринок лікарського засобу [62, 48, 140, 146, 237]. Щоб підприємство було прибутковим, керівництву необхідно знати, при реалізації якої продукції воно стикається з найбільшою кількістю конкурентів на ринку. Нами визначено структуру фармацевтичного ринку України з позицій наповнення його препаратами різних фармакотерапевтичних груп (табл. 3.1) і лікарськими формами (табл. 3.2).

Перспективними для виробництва є ті групи, частка ринку яких є найменшою. Отже, враховуючи спеціалізацію виробництва підприємства «Ейм», нами обрано лікарські засоби, що впливають на сечостатеву систему, і ті, що впливають на респіраторну систему.

У табл. 3.2 наведено результати аналізу структури ринку України за лікарськими формами, з яких видно, що в найбільшій кількості на ринку представлені таблетки, капсули та порошки, тенденція до переважання яких спостерігається з року в рік.

Таким чином, нами доведена перспективність розроблення і введення в асортимент виробничого підприємства нових ЛЗ у вигляді настойок, що відповідає наявним виробничим потужностям, засобів, що діють на респіраторну систему (зокрема для лікування хвороб верхніх дихальних шляхів), і таких, які застосовуються у лікуванні хвороб сечостатевої системи (в урології та гінекології).

На наступному етапі дослідження відповідно до запропонованої схеми освоєння нового ЛЗ, нами проаналізовано структуру захворюваності населення України нахвороби органів дихання та сечостатевої системи (гінекологічні захворювання та захворювання передміхурової залози) в цілому і з діагнозом, встановленим вперше в житті (табл. 3.3 та 3.4).

I. Дослідження

Маркетингові дослідження ринку ЛЗ та визначення перспективних фармакотерапевтичних груп, лікарських форм

Визначення потреб споживачів

Дослідження

виробничих

можливостей ТОВ НВФК «Ейм»

Аналіз матеріально-технічної бази виробничого підприємства

Комплексна оцінка споживання:

* прогноз захворюваності за всіма видами хвороб, для лікування яких застосовується цей препарат;
* ефективність його застосування у схемах лікування як основного препарату або препарату заміни

II. Аналіз

Розроблення та аналіз концепції

нового препарату:

* лікарська форма;
* упаковка;
* дозування;
* наявність побічних ефектів;
* протипоказання;
* кратність уведення;
* умови зберігання;
* вид відпуску;
* взаємодія з іншими препаратами та продуктами;
* наявність препарату у схемах лікування;
* ціна

IV. Планування

Планування маркетингових комунікацій

Планування рекламного бюджету, інтенсивності та спрямованості рекламної кампанії

Підвищення конкурентоспроможності препарату та зростання продажу

Формування каналів товароруху

V. Виведення та просування нового лікарського препарату на ринок

III. Збудники   
хвороби

Рис. 3.1. Модель освоєння нового лікарського препарату

*Таблиця 3.1*

**Структура фармацевтичного ринку (за АТС-класифікацією)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Групи за АТС-класифікацією** | **Обсяг продажу, тис. дол. США** | **Частка ринку (в грошовому виразі), %** | **Обсяг прода-жу, уп.** | **Частка ринку (в упаковках), %** |
| А — засоби, що впливають на систему травлення та метаболізм | 581154 | 22,8 | 239705 | 21,2 |
| R — засоби, що впливають на  респіраторну систему | 350986 | 13,8 | 179965 | 15,9 |
| С — засоби, що впливають на серцево-судинну систему | 318497 | 12,5 | 114643 | 10,1 |
| N — засоби, що впливають на  нервову систему | 268139 | 10,5 | 231018 | 20,5 |
| J — протимікробні засоби для системного застосування | 219446 | 8,6 | 71807 | 6,4 |
| G — засоби, що впливають на сечостатеву систему та статеві гормони | 196812 | 7,7 | 29347 | 2,6 |
| M — засоби, що впливають на опорно-руховий апарат | 183771 | 7,2 | 59484 | 5,3 |
| D — засоби, що застосовуються в дерматології | 122522 | 4,8 | 91408 | 8,1 |
| L — антинеопластичні та  імуномодулювальні засоби | 100887 | 4,0 | 15024 | 1,3 |
| В — засоби, що впливають на систему крові та гемопоез | 88182 | 3,5 | 51588 | 4,6 |
| S — засоби, що впливають на органи чуття | 55226 | 2,1 | 24879 | 2,2 |
| V — різні засоби | 25515 | 1,0 | 8035 | 0,7 |
| H — препарати гормонів для  системного застосування  (крім статевих гормонів) | 20087 | 0,8 | 4442 | 0,4 |
| P — протипаразитарні засоби, інсектициди та репеленти | 17176 | 0,7 | 8266 | 0,7 |
| **Разом** | **2548402** | **100,0** | **1129611** | **100,0** |

Отже, решта лікарських форм може бути перспективною для оновлення виробництва.

*Таблиця 3.2*

**Структура фармацевтичного ринку за лікарськими формами**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Лікарська форма** | **Кількість** | | | |
| **2004 р.** | **2005 р.** | **2006 р.** | **2007 р.** |
| Таблетки | 454 | 372 | 454 | 502 |
| Таблетки, покриті оболонкою | 283 | 331 | 330 | 312 |
| Капсули вагінальні | 2 | 1 | - | 1 |
| Таблетки ванільні | 4 | 7 | 2 | 3 |
| Драже | 11 | 21 | 20 | 1 |
| Капсули | 251 | 183 | 212 | 365 |
| Креми | 33 | 39 | 31 | 28 |
| Лосьйони | 3 | - | 3 | 1 |
| Гелі | 29 | 34 | 24 | 36 |
| Льодяники | - | 6 | 17 | 9 |
| Сиропи | 47 | 42 | 40 | 48 |
| Бальзами | 3 | 6 | 3 | 4 |
| Настойки | 32 | 15 | 11 | 17 |
| Суспензії | 50 | 45 | 52 | 48 |
| Емульсії | 5 | 5 | 4 | 7 |
| Очні краплі | 21 | 24 | 41 | 36 |
| Вушні краплі | 3 | 5 | 6 | 4 |
| Аерозолі | 20 | 11 | 18 | 17 |
| Екстракти рідкі | 5 | 4 | 3 | 6 |
| Супозиторії | 17 | 32 | 25 | 27 |
| Супозиторії вагінальні | 13 | 17 | 9 | 9 |
| Порошки | 151 | 108 | 157 | 132 |
| Розчини для інгаляцій | 3 | 1 | 1 | 1 |
| **Разом** | **4825** | **4271** | **4479** | **5020** |

Як видно з результатів, 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).

Ще одним напрямком дослідження є поглиблений внутрішньогруповий аналіз обраних фармакотерапевтичних груп.

Інформація про ємність ринку (за АТС-класифікацією третього рівня) і ринкові показники препаратів, які впливають на респіраторну та сечостатеву системи, наведена в табл. 3.5-3.7. Дані цих таблиць є обґрунтуванням актуальності обраних об’єктів дослідження, проте необхідним є подальший аналіз ширини асортименту, особливо з метою виявлення ринкових позицій препаратів на основі лікарської рослинної сировини.

Таким чином, формування товарної політики повинно здійснюватися з позицій сильних та слабких сторін продукту, товарної стратегії, розробки і виведення на фармацевтичний ринок нової продукції, з одного боку, та вартісної оцінки, структури і оптимізації виробничої програми підприємства-виробника, з другого. Служба маркетингу підприємства повинна розробити відповідну маркетингову комунікаційну політику для нових препаратів та попередньо провести ринкове тестування для визначення обсягів їх реалізації на регіональному ринку.

## 3.2. Дослідження ринку лікарських засобів для лікування захворювань органів дихання

Через широкий асортимент лікарських препаратів на українському фармацевтичному ринку, та домінуюче представництво імпортних препаратів метою нашої роботи стало дослідження на ньому ГЛЗ для лікування органів дихання.

Досліджувані лікарські засоби за класифікаційною системою ATS належать до групи R 05 A10 «Засоби, що застосовуються при кашлі та простудних захворюваннях». Їх загальна кількість, що зареєстровані під торговими назвами, складає 231 найменування. Подальші дослідження були спрямовані на вивчення препаратів, що застосовуються при кашлі та бронхіті.

На початок 2008 року в Держаному реєстрі лікарських засобів містилося 62 торгових найменування препаратів відхаркувальної дії.

На український фармацевтичний ринок лікарські препарати відхаркувальної дії, крім 14 українських виробників, постачають 12 фармацевтичних фірм 8-ми закордонних країн.

Проведені нами маркетингові дослідження виявили тенденції наповнення фармацевтичного ринку України рідкими лікарськими засобами на основі ЛРС для лікування органів дихання. Структура виробників цієї групи препаратів наведена в табл. 3.8.

Як видно з даних табл. 3.8, позиція лідера у сегменті препаратів з відхаркувальною дією належить Україні. 14 вітчизняних фармацевтичних підприємств постачають на фармацевтичний ринок 42 лікарських препарати (Ейм, Тернопільська ФФ, Луганська ФФ , Ліктрави, Віола ФФ, АРТЕРІУМ (Галичфарм), Біостимулятор, Фітофарм, Фармак, ГЕЗМП, Сили природи, Львівська ФФ, Київська ФФ, Лiки Кiровоградщини), що складає 67 % внутрішньогрупового асортименту. На другому місці (16%) знаходиться Німеччина, яка постачає 10 лікарських препаратів 3 підприємств (Naturwaren, Esparma, Bionorica). Третє місце (5%) посідає Індія, постачаючи 3 лікарських препарати 2 фармацевтичних підприємств (Ranbaxy та Wochardt). Четверте місце розділяють Бєларусь (Дрогичин) і Австрія (Dr. A.&L. Smidgall), які постачають по 2 препарати. На п’ятому місці - Словенія (КРКА), Чехія (IVAX) та Швейцарія (Mepha), що постачають по одному лікарському препарату. Причому, всі препарати класифікуються на 10 лікарських форм: сиропи – 23 препарати (37%); збори – 11 (17,7%); чаї - збори у фільтр-пакетах – 7 (11,29%); краплі і таблетки – по 5 препаратів (8,6%); розчини – 4 препарати (6,4%); мазі – 3 (4,8%), порошки – 2 (3,2%), настойки і екстракти – по 1 препарату (1,6%) (рис. 3.1).

*Таблиця 3.3*

**Структура захворюваності населення України на хвороби органів дихання та сечостатевої системи**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Клас хвороби** | **Рік** | | | | | | | | | |
| **2001** | | **2002** | | **2003** | | **2004** | | **2005** | |
| **абсолютні дані** | **на 100000 відповідно**  **населення** | **абсолютні дані** | **на 100000 відповідно**  **населення** | **абсолютні дані** | **на 100000 відповідно**  **населення** | **абсолютні дані** | **на 100000 відповідно**  **населення** | **абсолютні дані** | **на 100000 відповідно**  **населення** |
| Хвороби органів дихання | 16972062 | 34611,1 | 16172636 | 33524,7 | 16310719 | 34098 | 16448803 | 34671,3 | 16839933 | 35753,2 |
| Хвороби сечостатевої системи | 3846780 | 7844,7 | 3929016 | 8144,6 | 4075214 | 8521,3 | 4221413 | 8898,0 | 4345644 | 9226,3 |

*Таблиця 3.4*

**Структура захворювань органів дихання та сечостатевої системи з діагнозом, встановленим уперше в житті**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Клас хвороби** | **Рік** | | | | | | | | | |
| **2001** | | **2002** | | **2003** | | **2004** | | **2005** | |
| **абсолютні дані** | **на 100000 відповідно**  **населення** | **абсолютні дані** | **на 100000 відповідно**  **населення** | **абсолютні дані** | **на 100000 відповідно**  **населення** | **абсолютні дані** | **на 100000 відповідно**  **населення** | **абсолютні дані** | **на 100000 відповідно**  **населення** |
| Хвороби органів дихання | 14213329 | 28985,2 | 13371926 | 27719,1 | 13441592 | 28099,3 | 13511259 | 28479,5 | 13894183 | 29499,0 |
| Хвороби сечостатевої системи | 2049188 | 4178,9 | 2039261 | 4227,2 | 2096220 | 4382,85 | 2153179 | 4538,5 | 2184504 | 468,0 |

*Таблиця 3.5*

**Ємність ринку препаратів, які впливають на респіраторну систему**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **АТС-3 рівня** | **Обсяг продажу, тис. дол.. США** | | | |
| **2004 р.** | **2005 р.** | **2006 р.** | **2007 р.** |
| R02A Препарати для лікування хвороб горла | 19852 | 29865 | 40307 | 59687 |
| R05C Відхаркувальні засоби | 17384 | 25453 | 33281 | 38107 |
| R01A Препарати для лікування захворювань носа, для місцевого застосування | 16600 | 24153 | 31889 | 39506 |
| R05F Інші препарати, які застосовуються при кашлі та простудних захворюваннях | 6038 | 8896 | 12547 | 14996 |
| R01B Препарати для лікування захворювань носа, для системного застосування | 3622 | 5358 | 5723 | 5986 |
| R05D Протикашльові засоби | 5832 | 8969 | 11503 | 13025 |
| R05B Препарати, які застосовуються при кашлі та простудних захворюваннях, протимікробні | 485 | 688 | 900 | 1165 |
| R03X Всі інші протиастматичні препарати і препарати при хронічній обструктивній хворобі легенів | 444 | 1385 | 2539 | 2953 |
| R04A Препарати для розтирання грудної клітки та інші інгаляційні препарати | 690 | 943 | 1170 | 1230 |
| R05A Препарати для лікування простудних захворювань, не протимікробні | 15786 | 24791 | 31604 | 39562 |
| R07A Дихальні стимулятори | 414 | 438 | 469 | 501 |
| R07C Легеневі сурфактанти | 178 | 207 | 276 | 295 |
| R07X Інші препарти для лікування захворювань органів дихання | 0 | 164 | 213 | 243 |
| R03I Препарати для лікування астматичних станів | 21 | 28 | 33 | 36 |

*Таблиця 3.6*

**Ємність ринку препаратів, які впливають на сечостатеву систему**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **АТС-3 рівня** | **Обсяг продажу, тис. дол. США** | | | |
| **2004 р.** | **2005 р.** | **2006 р.** | **2007 р.** |
| G04X Інші препарати для лікування урологічних захворювань | 4658 | 7036 | 9932 | 10036 |
| G04A Уроантисептики та інші протимікробні засоби | 3038 | 4528 | 5280 | 6182 |
| G02X Інші препарати для лікування гінекологічних захворювань | 3533 | 5630 | 7417 | 9025 |
| G01B Протимікробні/антисептичні препарати в комбінації з кортикостероїдами | 2528 | 3471 | 4511 | 6100 |
| G04B Інші препарати, які застосовуються в урології, і  спазмолітини | 599 | 858 | 1158 | 1835 |
| G04C Препарати для лікування доброякісної гіпертрофії  передміхурової залози | 5872 | 9299 | 12164 | 15682 |

*Таблиця 3.7*

**Ринкові показники препаратів, які діють на респіраторну та сечостатеву системиу**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **АТС-3 рівня** | **Темпи росту обсягів  продажу, %** | **1% ринку  (обсягів продажу підгрупи), тис. дол.. США** | **Кількість препаратів з часткою продажу понад 5,0 %** |
|
| R01A Препарати для лікування захворювань носа, для місцевого  застосування | 32,02 | 313 | 6 |
| R02A Препарати для лікування хвороб горла | 34,96 | 403 | 6 |
| R05C Відхаркувальні засоби | 30,75 | 333 | 4 |
| R05A Препарати для лікування простудних захворювань, не протимікробні | 27,48 | 316 | 6 |
| R05F Інші препарати, які застосовуються при кашлі та простудних захворюваннях | 41,04 | 126 | 7 |
| R01B Препарати для лікування захворювань носа, для системного застосування | 6,81 | 57 | 6 |
| R03X Всі інші проти астматичні препарати і препарати, які застосовуються при хронічній обструктивній хворобі легенів | 83,32 | 25 | 3 |
| R05D Протикашльові засоби | 28,25 | 12 | 5 |
| R04A Препарати для розтирання грудної клітки та інші інгаляційні препарати | 24,07 | 12 | 5 |
| R05B Препарати, які застосовуються при кашлі та простудних захворюваннях, протимікробні | 30,81 | 9 | 1 |
| R07A Дихальні стимулятори | 7,08 | 5 | 3 |

*Продовж. табл. 3.7*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **АТС-3 рівня** | **Темпи росту обсягів  продажу, %** | **1% ринку  (обсягів продажу підгрупи), тис. дол.. США** | **Кількість препаратів з часткою продажу більше 5,0 %** |
|
| R07C Легеневі сурфактанти | 33,33 | 3 | 3 |
| R07X Інші препарти для лікування захворювань органів дихання | 29,88 | 2 | 1 |
| R03I Препарати для лікування астматичних станів | 17,86 | 0,33 | 6 |
| G04C Препарати для лікування доброякісної гіпертрофії передміхурової залози | 30,81 | 122 | 3 |
| G04X Інші препарати для лікування урологічних захворювань | 41,16 | 99 | 4 |
| G02X Інші препарати для лікування гінекологічних захворювань | 31,74 | 74 | 6 |
| G04A Уроантисептики та інші протимікробні засоби | 16,61 | 53 | 7 |
| G01B Протимікробні/антисептичні препарати в комбінації з кортикостероїдами | 29,96 | 45 | 6 |
| G04B Інші препарати, які застосовуються в урології, і спазмолітики | 34,97 | 12 | 2 |



Рис. 3.1. Структура асортименту фітопрепаратів для лікування органів дихання за лікарськими формами

За кількістю реалізованих упаковок (обсяг продажу за 2007 р.) препаратів з відхаркувальною дією перше місце посідають таблетки «Пектусин» (Україна, Біостимулятор – 11%) – 744797 уп.; друге місце – «Гербіон» (Сироп первоцвіту) (КRKA, Словенія – 10%) і суха мікстура від кашлю (Україна, Тернопільська ФФ – 10%); третє місце – збір Бронхофіт (Україна, Ейм – 8%); четверте – розчин Пектусин (Україна, Луганська ФФ – 6%) і грудний збір   
№ 2 (Україна, Ліктрави – 6%).

За обсягом продажу у грошовому виразі перше місце посідає сироп «Гербіон» (Словенія, KRKA – 21,97%) 10098,97 тис. грн; друге – евкаліптовий бальзам (Німеччина, Naturwaren – 7,8%), суха мікстура від кашлю (Україна, Тернопільська ФФ – 7,8 %) та збір «Бронхофіт» (Україна, Ейм – 7,8%); третє – стоптусин фіто (Чехія, IVAX – 6,1%).

*Таблиця 3.8*

**Асортимент лікарських засобів для терапії органів дихання на фармацевтичному ринку України**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Назва та доза ЛЗ** | **Вид лікарської форми** | **Країна та фірма-виробник** | **Обсяг продажу 2007, уп.** | **Частка ЛЗ, %** | **Обсяг продажу 2007, тис. грн** | **Частка ЛЗ, %** |
| Гербіон (Сироп первоцвіту), 150 мл | Сироп | Словенія, KRKA | 691438 | 10 | 10098,97 | 22 |
| Евкаліптовий бальзам, 50 г | Мазь | Німеччина, Naturwaren | 219940 | 3 | 3621,81 | 8 |
| Бронхофіт, 100 г | Збір | Україна, Ейм | 538367 | 8 | 3578,56 | 8 |
| Суха мікстура від кашлю, 19,55 г | Порошок | Україна, Тернопільська ФФ | 628916 | 10 | 2917,78 | 6 |
| Стоптусин фіто, 100 мл | Сироп | Чехія, IVAX | 224099 | 3 | 2903,49 | 6 |
| Евкабал сироп, 100 мл | Сироп | Німеччина, Esparma | 147098 | 2 | 2816,06 | 6 |
| Бронхіпрет, 100 мл | Сироп | Німеччина, Bionorica | 75035 | 1 | 2241,4 | 5 |
| Евкабал бальзам, 40 мл | Мазь | Німеччина, Naturwaren | 121711 | 2 | 1516,78 | 3 |
| Бронхіпрет ТП | Таб. п/о | Німеччина, Bionorica | 28656 | 0,2 | 1514,8 | 3 |
| Евкаліптовий бальзам, 20 г | Мазь | Німеччина, Naturwaren | 129547 | 2 | 1448,8 | 3 |
| Бронхіпрет, 50 мл | Сироп | Німеччина, Bionorica | 92013 | 1 | 1412,4 | 3 |
| Бронхіпрет ТП | Таб. п/о | Німеччина, Bionorica | 61108 | 1 | 1351,17 | 3 |
| Бронхіпрет, 100 мл | Крап. для  перор. заст. | Німеччина, Bionorica | 68915 | 1 | 1160,44 | 3 |
| Бронхіпрет, 50 мл | Крап. для  перор. заст. | Німеччина, Bionorica | 30381 | 0 | 996,98 | 2 |
| Бронхофіт, 100 мл | Настойка | Україна, Ейм | 91981 | 1 | 947,31 | 2 |
| Пертусин, 100 г | Розчин | Україна, Луганская ФФ | 401523 | 6 | 946,26 | 2 |
| Грудний збір № 2, 50 г | Збір | Україна, Ліктрави | 397575 | 6 | 914,13 | 2 |
| Пертусин, 100 г | Сироп | Україна, Віола | 388203 | 6 | 891,45 | 2 |
| Пертусин, 100 г | Сироп | Україна, Артеріум | 273682 | 4 | 746,16 | 2 |

*Продовж. табл. 3.8*

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Назва та доза ЛЗ** | **Вид лікарської форми** | **Країна та фірма-виробник** | **Обсяг продажу 2007, уп.** | **Доля ЛЗ, %** | **Обсяг продажу 2007, тис. грн** | **Доля ЛЗ,  %** |
| Пектусин | Табл. | Україна, Біостимулятор | 744797 | 11 | 659,04 | 1 |
| Грудний збір № 1, 50 г | Збір | Україна, Ліктрави | 296812 | 4 | 649,36 | 1 |
| Колдакт бронхо, 100 мл | Сироп | Індія, Ranbaxy | 40442 | 1 | 364,79 | 1 |
| Пертусин, 100 г, 50 г | Сироп | Україна, Фітофарм | 144855 | 2 | - | 3 |
| Суха мікстура від кашлю, 19,55 | Порошок | Україна, Тернопільська ФФ | 57575 | 1 | 296,01 | 0,64 |
| Грудний еліксир, 25 мл | Рідина | Україна, Тернопільська ФФ | 98493 | 1 | 195,6 | 0,4 |
| Пектосол, 25 мл | Екстр. рідк. | Україна, Фармак | 44232 | 1 | 193,53 | 0,44 |
| Пертусин, 100 г | Сироп | Україна, Тернопільська ФФ | 105901 | 2 | 149,96 | 0,3 |
| Пертусин, 50 г | Сироп | Україна, Тернопільська ФФ | 56378 | 1 | 131,31 | 0,29 |
| Пертусин, 50 г | Сироп | Україна, Фітофарм | 72979 | 1 | 111,35 | 0,24 |
| Нашатирно – анісові краплі, 25 мл | Краплі | Україна, Тернопільська ФФ | 40102 | 1 | 93,23 | 0,2 |
| Грудний збір № 2, 50 г | Збір | Україна, Віола | 48399 | 1 | 92,49 | 0,19 |
| Бронхофіт | Фільтр-пакет | Україна, Ейм | 12493 | 0,19 | 88,68 | 0,16 |
| Пертусин, 50 г | Рідина | Україна, Луганська ФФ | 47699 | 1 | 75,93 | 0,14 |
| Пертусин, 100 г | Сироп | Україна, ГЕЗМП | 29013 | 0,4 | 66,69 | 0,14 |
| Колдакт бронхо, 60 мл | Сироп | Індія, Ranbaxy | 11105 | 0,18 | 65,69 | 0,2 |
| Пекторал, 100 мл | Сироп | Щвейцарія, Mepha | 1777 | 0,002 | 52,36 | 0,1 |
| Грудний збір № 1, 50 г | Збір | Україна, Віола | 27446 | 0,19 | 47,47 | 0,1 |
| Бронхофлокс | Фільтр- пакет | Україна, Сили природи | 9698 | 0,15 | 43,32 | 0,09 |
| Грудний збір № 2, 50 г | Збір | Україна, Віола | 17614 | 0,26 | 30,3 | 0.07 |
| Грудний збір № 2, 50 г | Збір | Україна, Київська ФФ | 8879 | 0,13 | 21,63 | 0,05 |

*Продовж. табл. 3.8*

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Назва та доза ЛЗ** | **Вид лікарської форми** | **Країна та фірма-виробник** | **Обсяг продажу 2007, уп.** | **Доля ЛЗ, %** | **Обсяг продажу 2007, тис. грн** | **Доля ЛЗ,  %** |
| Мікстура від кашлю Д, 19,55 | Порошок | Україна, Львівська ФФ | 6588 | 0,1 | 28,3 | 0,06 |
| Пертусин | Сироп | Україна, Київська ФФ | 7231 | 0,1 | 19,44 | 0,05 |
| Мукалтин | Таб. | Україна, Тернопільська ФФ | 42903 | 0,65 | 19,43 | 0,05 |
| Грудний збір № 2 | Фільтр- пакет | Україна, Віола | 8276 | 0,13 | 16,65 | 0,03 |
| Пертусин, 50 г | Сироп | Україна, Київська ФФ | 9271 | 0,13 | 16,42 | 0,04 |
| Пертусин, 100 г | Сироп | Україна, Ліки Кіровоградщини | 4667 | 0,05 | 9,65 | 0,02 |
| Пертусин, 100 г | Рідина | Україна, Біостимулятор | 3953 | 0,04 | 9,45 | 0,02 |
| Бронхофлокс | Фільтр- пакет | Україна, Сили природи | 1989 | 0,03 | 8,65 | 0,02 |
| Грудний збір № 1 | Фільтр- пакет | Україна, Віола | 3711 | 0,04 | 6,82 | 0,01 |
| Кармоліс | Краплі | Австрія, Dr. A.& L. Smidgall | 389 | 0,006 | 6,08 | 0,013 |
| Мукалтин | Таб. | Україна, Тернопільська ФФ | 1323 | 0,02 | 2,09 | 0,045 |
| Грудний збір № 2 | Фільтр- пакет | Україна, Ліктрави | 956 | 0,008 | 2,09 | 0,045 |
| Грудний збір № 1 | Фільтр- пакет | Україна, Ліктрави | 480 | 0,006 | 1,07 | 0,0023 |
| Грудний збір № 1 | Збір | Україна, Віола | 554 | 0,007 | 1,05 | 0,0023 |
| Пертусин, 50 мл | Сироп | Україна, Ліки Кіровоградщини | 510 | 0,007 | 0,71 | 0,0015 |
| Сироп подорожника, 200 мл | Сироп | Бєларусь, Екзон | 32 | 0,001 | 0,51 | 0,0011 |
| Сироп чебрецю з віт., 200 мл | Сироп | Бєларусь, Екзон | 31 | 0,001 | 0,47 | 0,001 |
| Грудний збір № 2 | Збір | Україна, Віола | 173 | 0,004 | 0,38 | 0,001 |
| **Разом:** |  |  | **6619914** | **100** | **45602,75** | **100** |

## 3.3. Наукове обґрунтування складу композиції біологічно активних речовин для лікування захворювань органів дихання

Багаторічне застосування лікарських засобів рослинного походження свідчить про їх ефективність при лікуванні багатьох, особливо хронічних захворювань бронхолегеневого тракту, коли хворий потребує тривалого прийому лікарських препаратів.

Ще стародавні китайські, тибетські, індійські цілителі залишили для нащадків практично універсальні рецепти лікарських прописів – простих, які складаються із 1-7 компонентів, та складних, що містять 15-65 компонентів для лікування ускладненого перебігу хвороб з метою залучення цілих систем органів [143].

Перевага широкого застосування препаратів з рослинної сировини базується на тотожності біохімічних структур лікарських рослин з тканинами організму людини, плавності наростання фармакологічного ефекту, відсутності або дуже рідкому прояві негативних побічних ефектів, алергічних реакцій, практичній відсутності лікарської залежності, низькій токсичності. З цієї точки зору розробка нового комбінованого препарату «Бронхофіт», який містить комплекс біологічно активних речовин рослинного походження, була обґрунтованою і актуальною. Здобувачем кафедри ЯССЛ Ю.Г.Пісковацьким під керівництвом доц. Л.І.Вишневської були розроблені склад та технологія збору «Бронхофіт» для лікування органів дихання. Більш широке використання зборів обмежується недосконалістю лікарських форм (настої, відвари), які не мають постійного складу і нестійкі при зберіганні, відсутністю методів стандартизації та контролю якості, складністю індивідуального дозування, неможливістю введення сильнодіючих речовин. При приготуванні в домашніх умовах з настоїв або відварів витягується лише 18-20% діючих речовин, що призводить до втрат цінних біологічно активних речовин і нераціонального використання лікарської сировини. У зв’язку з цим, ми вирішили для розробленого складу препарату «Бронхофіт», обрати іншу лікарську форму, яка б мала бути зручною при застосувані та позбавлена вказаних недоліків [172].

З метою досягнення оптимального фармакологічного ефекту, до складу препарату «Бронхофіт» були включені лікарські рослини, лікувальні властивості яких давно використовуються в традиційній та народній медицині: кореневища аїру, корені алтеї, квітки липи, квітки бузини чорної, кореневища і корені оману, квітки нагідок, листя кропиви, листя м’яти перцевої, квітки ромашки, корені солодки, трава чебрецю та листя шавлії.

Одним з основних глибинних механізмів дії комплексних рослинних засобів є вплив на енергетичний баланс клітини, тканин, організму в цілому (оптимізація енергозабезпечення, запобігання виснаженню резервів на різних етапах адаптації). З цим пов’язані про- та антиоксидантні системи організму. Численні дослідження (м. Улан-Уде — проф. С.М.Ніколаєв, м. Томськ — проф. М.Б.Плотникова та ін.) доводять, що комплексні рослинні засоби найрізноманітнішої активності при наявності терапевтичного ефекту виявляють антиоксидантну дію (що характерно для багатьох речовин, які містяться в рослинах) за рахунок зв’язування, зменшення кількості перекисів, виявляючи при цьому й більш специфічні механізми.

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, якими супроводжується хвороба (симптоматична терапія). З огляду на це для розробки складу лікарського засобу нами були проаналізовані спільні чинники впливу, що лежать в основі обох патологій, на патогенетичні ланки розвитку захворювань.

***Етіотропна фітотерапія*** застудних захворювань зазвичай спрямована на такі процеси:

― відновлення захисних бар’єрів верхніх дихальних шляхів за допомогою протизапальних, антигіпоксичних, стимулюючих регенерацію і місцевий імунітет фітозасобів (*алтея лікарська, аніс звичайний, багно болотне, розхідник плющовидний, бузина чорна, оман високий, дягель лікарський, ісоп лікарський, китятки сибірські, конюшина лугова, копитняк європейський,* *льон звичайний, малина звичайна, солодка гола, сосна звичайна, термопсис ланцетовидний*);

― боротьба з інфекцією завдяки застосуванню лікарських рослин з антимікробною, противірусною активністю (*цибуля городня, часник городній, алое деревовидне, аїр звичайний, нагідки лікарські, шавлія лікарська, м’ята перцева, евкаліпт прутовидний, сосна звичайна, чебрець звичайний, кріп запашний, сухоцвіт багновий, чистотіл великий, гірчиця сарептська, тополя чорна, цитрусові*);

― зміцнення організму вітамінними препаратами: *нагідки лікарські, обліпиха крушиновидна, горобина звичайна, кропива дводомна, види шипшини, смородина чорна, суниці лісові, первоцвіт весняний*.

Для ***патогенетичної фітотерапії*** використовують:

― фітозасоби для відновлення дренажної функції бронхів: муколітики (*алтея лікарська, аніс звичайний, розхідник плющовидний, бузина чорна, оман високий, дягель лікарський, ісоп лікарський, конюшина лугова, копитняк європейський,* *льон звичайний, малина звичайна, солодка гола*); мукорегулятори: інгаляції ефірних олій та фітонцидів (*сосна звичайна, види евкаліпту, шавлія лікарська, м’ята перцева, лаванда вузьколиста, меліса лікарська, ромашка лікарська, чебрець плазкий*); відхаркувальні рефлекторної дії (*багно звичайне, іпекакуана, китятки сибірські, термопсис ланцетовидний*);

― лікарські рослини з протизапальною активністю (*береза бородавчаста, оман високий, звіробій звичайний, нагідки лікарські, підбіл звичайний, ромашка аптечна, шавлія лікарська* тощо).

― препарати для усунення гіпоксії (*астрагал шерстистоквітковий, липа серцелиста, перстач прямостоячий, лопух великий, манжетка звичайна, меліса лікарська, синюха блакитна, смородина чорна, ісландський мох (цетрарія ісландська), шавлія лікарська*).

***Симптоматична фітотерапія*** спрямована на:

― нормалізацію температури тіла (*липа серцелиста, ромашка аптечна, волошка синя*);

― підтримку серцево-судинної системи (*види глоду, горицвіт весняний*);

― нормалізацію сну: фітозасоби з седативно-снотворною дією (*валеріана* *лікарська*, *буркун лікарський, м’ята перцева, фіалка триколірна, лаванда вузьколиста, череда трироздільна, півонія незвичайна, хміль звичайний*).

Виходячи з частоти згадувань у літературі лікарської рослинної сировини з актуальними видами дії для вищезазначених патологій ми для подальших досліджень та створення лікарського засобу були взяті: *кореневища аїру, корені алтеї, корені соло дки, кореневища з коренями оману, квітки липи, бузини чорної, ромашки, нагідків, листя кропиви, м’яти перцевої, шавлії, траву чебрецю плазкого*.

Для обґрунтування складу, крім логічного підходу та даних літератури, ми вирішили використати комп’ютерний прогноз фармакологічної активності хімічних речовин за програмою PASS (Prediction of Activity spectra of substances), яка іноді дозволяє оптимізувати, наприклад, цілеспрямований синтез речовин з певними видами фармакологічної активності. Програма заснована на передбаченні можливої фармакологічної активності з урахуванням фармакофорних фрагментів, що входять до складу молекули. Особливістю програми PASS є неможливість аналізувати вуглеводні сполуки, тому фармакологічна активність була розрахована тільки для агліконів. Хоча відомо, що полісахариди відіграють важливу роль у лікуванні кашлю.

Комп’ютерному прогнозу активності були піддані БАР рослин, наведених у табл. 3.9.

З даних прогнозу фармакологічної активності нами були відібрані ефекти, що тією чи іношою 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%.

Результати аналізу наведено у табл. 3.10.

*Таблиця 3.9*

**ЛРС, відібрана для формування складу фітозасобу «Бронхофіт»**

|  |  |
| --- | --- |
| **ЛРС** | **Основні БАР** |
| **1** | **2** |
| *Flores Sambuci nigrae -  квітки бузини чорної* | Флавоноїди (рутин, кверцетин, кемпферол та ін.), гідроксикоричні кислоти (п-кумарова, кавова, о-гідроксикорична), урсолова кислота, бензальдегід |
| *Flores Tiliae -  квітки липи* | Флавоноїди (кверцетин, кемпферол та їх похідні), ефірна олія (фарнезол, 2-фенілетанол) |
| *Flores Chamomillae -  квітки ромашки* | Ефірна олія (хамазулен, азулен, бензальдегід), бензиловий спирт, флавоноїди, кумарини, тритерпенові спирти та ін. |
| *Flores Calendulae -  квітки нагідок* | Тритерпеноїди (урсолова кислота), флавоноїди, каротиноїди, гідроксикоричні кислоти (п-кумарова, кавова, о-гідроксикорична) |
| *Rhizomata Calami -  кореневища аїру* | Ефірна олія (α-каламен, азулен, α-терпінен, фраксин, акорон, евгенол, сабінен, камфора, ментон, α-пінен, β-пінен, камфен, азарон), аскорбінова кислота |
| *Radices Althaeae -  корені алтеї* | Вуглеводи, слиз, пектини, аспарагін |
| *Radices Glycyrrhiza -  корені солодки* | Тритерпенові глікозиди, флавоноїди, пектинові речовини, вуглеводи |
| *Rhizomata et radices Inulae - кореневища з коренями оману* | Ефірна олія (алантолактон та ін.), інулін |
| *Folia Menthae piperitae -  листя м’яти перцевої* | Ефірна олія (ментол, ментон, 1,8-цінеол, α-пінен, борнеол, лімонен, камфен), тритерпеноїди (урсолова кислота), флавоноїди, дубильні речовини |
| *Folia Salviae -  листя шавлії* | Ефірна олія (α-терпінен, 1,8-цінеол, α-пінен, борнеол, β-пінен, сабінен, камфора, ментон, α-туйен, лімонен, камфен, азарон), бензиловий спирт, тритерпеноїди (урсолова кислота), бензальдегід, флавоноїди |
| *Folia Urticae -  листя кропиви* | Вітамін К, каротиноїди, хлорофіл, вітаміни групи В, С, флавоноїди (кверцетин, кемпферол), полісахариди, гідроксикоричні кислоти (п-кумарова, кавова, о-гідроксикорична) |
| *Herba Serpylli -  трава чебрецю* | Ефірна олія (α-пінен, β-пінен, борнеол, лімонен, ментон, азарон), тритерпеноїди (урсолова кислота), флавоноїди, дубильні та гіркі речовини |

*Таблиця 3.10*

**Фармакологічна активність та ефекти досліджуваної  
лікарської рослинної сировини**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Активність** | **БАР** | **Індекс активності** | **ЛРС, до складу якої входить БАР** |
| **1** | **2** | **3** | **4** |
| Антибактеріальна, протигрибкова | Камфора | +\* | Кореневища аїру, листя шавлії |
| Лімонен | 0,550 | листя шавлії, трава чебрецю, листя м’яти перцевої |
| Евгенол | ++ | Кореневища аїру |
| Бензиловий спирт | + | Квітки липи, кореневища аїру, листя шавлії, кореневища з коренями оману |
| Протизапальна | Камфора | + | Кореневища аїру, листя шавлії |
| α-Каламен | 0,599 | Кореневища аїру |
| Акорон | 0,518 | Кореневища аїру |
| Азулен | 0,571 | Кореневища аїру, квітки ромашки |
| α-Терпінен | 0,525 | Кореневища аїру, листя шавлії |
| 1,8-Цінеол (евкаліптом) | 0,505 | Листя шавлії, листя м’яти перцевої |
| Ментон | 0,532 | Листя м’яти перцевої, кореневища аїру, листя шавлії, трава чебрецю |
| Бензальдегід | 0,614 | Квітки бузини, листя шавлії, квітки ромашки |
| Кверцетин | 0,506 | Квітки бузини, квітки липи, листя кропиви |
| n-Кумарова кислота | 0,509 | Квітки нагідок, квітки бузини, листя кропиви |
| Кавова кислота | 0,516 | Квітки нагідок, квітки бузини, листя кропиви |
| о-Гідроксикорична кислота | 0,559 | Квітки нагідок, квітки бузини, листя кропиви |
| Хамазулен | + | Квітки ромашки |
| Спазмолітична | Камфора | 0,612 | Кореневища аїру, листя шавлії |
| α-Пінен | 0,646 | Листя м’яти перцевої, листя шавлії, кореневища аїру |
| α-Терпінен | 0,534 | Кореневища аїру, листя шавлії |
| Бензиловий спирт | 0,595 | Квітки бузини, листя шавлії, квітки ромашки |

*Продовж. табл. 3.10*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **1** | **2** | **3** | **4** |
| Противірусна (застуда, ЗРВІ) | Камфен | 0,552 | Кореневища аїру, листя шавлії, листя м’яти перцевої |
| Камфора | 0,603 | Кореневища аїру, листя шавлії, кореневища з коренями оману |
| Борнеол | 0,572 | Листя шавлії, трава чебрецю, листя м’яти перцевої |
| Акорон | 0,527 | Кореневища аїру |
| α-Пінен | 0,577 | Листя м’яти перцевої, листя шавлії, кореневища аїру |
| Бензиловий спирт | 0,562 | Квітки бузини, листя шавлії, квітки ромашки |
| Відхаркувальна | Лімонен | + | Листя шавлії, трава чебрецю, листя м’яти перцевої |
| Протикашльова | Ментон | 0,737 | Листя м’яти перцевої, кореневища аїру, листя шавлії, трава чебрецю |
| Бронходилатаційна, протиастматична | Азарон | 0,866 | Кореневища аїру, листя шавлії, трава чебрецю |
| Бензальдегід | 0,607 | Квітки бузини, листя шавлії, квітки ромашки |
| Мембраностабілізувальна | Камфора | 0,564 | Кореневища аїру, листя шавлії |
| Борнеол | 0,526 | Листя шавлії, трава чебрецю, листя м’яти перцевої |
| α-Каламен | 0,769 | Кореневища аїру |
| Азулен | 0,578 | Кореневища аїру, квітки ромашки |
| α-Терпінен | 0,599 | Кореневища аїру, листя шавлії |
| Ментон | 0,573 | Листя м’яти перцевої, кореневища аїру, листя шавлії, трава чебрецю |
| Азарон | 0,697 | Кореневища аїру, листя шавлії, трава чебрецю |
| Евгенол | 0,823 | Кореневища аїру |
| Бензальдегід | 0,942 | Квітки бузини, листя шавлії, квітки ромашки |
| Бензиловий спирт | 0,555 | Квітки бузини, листя шавлії, квітки ромашки |
| Кверцетин | 0,959 | Квітки бузини, квітки липи, листя кропиви |
| Кемпферол | 0,969 | Квітки бузини, квітки липи, листя кропиви |
| n-Кумарова кислота | 0,948 | Квітки нагідок, квітки бузини, листя кропиви |

*Продовж. табл. 3.10*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **1** | **2** | **3** | **4** |
|  | Кавова кислота | 0,946 | Квітки нагідок, квітки бузини, листя кропиви |
| Урсолова кислота | 0,901 | Квітки бузини, квітки нагідок, листя м’яти перцевої, листя шавлії, трава чебрецю |
| Хамазулен | 0,691 | Квітки ромашки |
| Мембранопротекторна (слизові) | Камфен | 0,735 | Кореневища аїру, листя шавлії, листя м’яти перцевої |
| Камфора | 0,508 | Кореневища аїру, листя шавлії |
| Борнеол | 0,539 | Листя шавлії, трава чебрецю, листя м’яти перцевої |
| Акорон | 0,629 | Кореневища аїру |
| α-Терпінен | 0,735 | Кореневища аїру, листя шавлії |
| Ментон | 0,692 | Листя м’яти перцевої, кореневища аїру, листя шавлії, трава чебрецю |
| Азарон | 0,630 | Кореневища аїру, листя шавлії, трава чебрецю |
| Евгенол | 0,806 | Кореневища аїру |
|  | Бензальдегід | 0,869 | Квітки бузини, листя шавлії, квітки ромашки |
| Кверцетин | 0,857 | Квітки бузини, квітки липи, листя кропиви |
| Кемпферол | 0,857 | Квітки бузини, квітки липи, листя кропиви |
| *п*-Кумарова кислота | 0,781 | Квітки нагідок, квітки бузини, листя кропиви |
| Кавова кислота | 0,816 | Квітки нагідок, квітки бузини, листя кропиви |
| о-Гідроксикорична кислота | 0,781 | Квітки нагідок, квітки бузини, листя кропиви |
| Урсолова кислота | 0,962 | Квітки бузини, квітки нагідок, листя м’яти перцевої, листя шавлії, трава чебрецю |
| Хамазулен | 0,793 | Квітки ромашки |

*Примітка. +\* - дія відома для даної речовини*

Таким чином, за результатами комп’ютерного прогнозування біологічної активності діючих речовин, препарату з відібраної рослинної сировини будуть притаманні антибактеріальна, противірусна, протизапальна, відхаркувальна, протикашльова, бронходилатаційна, спазмолітична, а також мембраностабілізувальна та мембранопртекторна активність.

## 3.4. Дослідження ринку лікарських засобів для лікування гінекологічних захворювань

Однією із найважливіших медико-соціальних проблем на сучасному етапі є інфекційно-запальні захворювання репродуктивної системи жінки, які посідають одне із домінуючих місць у структурі гінекологічної патології. Спектр захворювань жіночих статевих органів досить широкий: гострі та хронічні захворювання, викликані умовно-патогенними чи специфічними збудниками, порушення оваріально-менструального циклу, функціональні сексуальні порушення, клімактеричний синдром, патологія вагітності, побічні ефекти контрацепції, мастопатія і ендометріоз, безпліддя різного ґенезу, доброякісні та злоякісні пухлини. За останні роки збільшилась кількість хронічних форм запалення з рецидивами і ускладненнями, зокрема: безпліддя, піосальпініс, пельвіоперитоніт та ін.

У зв’язку з вищенаведеним метою нашої роботи є аналіз сучасного стану вітчизняного фармацевтичного ринку препаратів для лікування запальних гінекологічних захворювань. За класифікацією АТС, лікарські засоби для лікування гінекологічних захворювань, належать до «Інші засоби, що застосовуються в гінекології (G02CX02\*)».

На початок 2008 р. у Державному реєстрі лікарських засобів зареєстровано 19 торгових найменувань препаратів, які застосовуються в гінекології групи G02CX02\*. На український фармацевтичний ринок лікарські препарати постачають 2 вітчизняних виробника та 9 фармацевтичних фірм із 7 зарубіжних країн.

Ми також проаналізували обсяг продажу за 2007 р. інших препаратів, які застосовуються в гінекології, за кількістю реалізованих упаковок і обсягом у грошовому виразі в роздрібних цінах (тис. грн) (табл. 3.11).

*Таблиця 3.11*

**Асортимент лікарських засобів, які застосовуються в гінекології**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Назва  ЛЗ** | **Вид лікарської форми** | **Країна та фірма-виробник** | **Обсяг продажу, уп.** | **Частка ЛЗ, %** | **Обсяг продажу,  тис. грн** | **Частка ЛЗ, %** |
| Генікохель | Краплі | Німеччина, Heel | 151095 | 16 | 5335,42 | 18,3 |
| Оваріум композитум | Розчин д/ін. | Німеччина, Heel | 62724 | 7 | 4468,69 | 15,3 |
| Мулімен | Краплі | Німеччина, Heel | 75332 | 8 | 3884,65 | 13,31 |
| Вагілак | Капсули | Канада, Pharmascience | 81857 | 9 | 2139,38 | 7,4 |
| Клімоксан  гомеопат. | Таблетки | Росія, Материа Медика | 246599 | 26 | 1856,39 | 6,4 |
| Клімактоплан | Таблетки | Німеччина, DHU | 52188 | 5 | 1776,87 | 6 |
| Солковагін | Розчин д/ін. | Швейцарія, ICN | 20462 | 2 | 1766,52 | 6 |
| Гінофлор | Таблетки | Швейцарія, Medinova | 43077 | 5 | 1706,06 | 6 |
| Гінофлор | Таблетки | Швейцарія, Medinova | 27144 | 3 | 1701,63 | 6 |
| Клімакт-Хеель | Таблетки сублінгвальні | Німеччина, Heel | 50732 | 5 | 1150,18 | 4 |
| Мастогран | Гранули | Україна, НГС | 48146 | 5 | 918,01 | 3,1 |
| Клімактоплан | Таблетки | Німеччина, DHU | 25309 | 3 | 875,81 | 3 |
| Дисменорм | Таблетки | Німеччина, DHU | 20761 | 2 | 707,8 | 2,5 |
| Аб´юфен | Таблетки | Франція, Lab. Bouchara-recordati | 15109 | 2 | 526,48 | 1,8 |
| Клімакто-гран | Гранули | Україна, НГС | 19698 | 2 | 239,52 | 0,8 |
| Гінекофіт | Настойка | Україна, Ейм | 5988 | 1 | 67,3 | 0,2 |
| Клімактоплан | Таблетки | Німеччина, DHU | 6282 | 1 | 41,34 | 0,1 |
| ИВ кер | Капсули | Індія, Himalaya | 228 | 0,02 | 4,9 | 0,02 |
| Фітокліман планта | Фільтр-пакети | Чехія, Leros | 228 | 0,02 | 1,88 | 0,0004 |
| **Разом:** |  |  | **952959** | **100** | **29168,83** | **100** |

Як видно з даних табл. 3.11, місце лідера посідає Німеччина – 2 фармацевтичних виробництва (Нееl та DHU) постачають на ринок України 8 лікарських препаратів групи G02CX02, що складає 43 % внутрішньогрупового асортименту; друге місце ділять виробники України (Ейм та НГС) і Швейцарії (Medinova та ICN), які постачають по 3 лікарські препарати (16%). Інші фармацевтичні компанії з 5 країн постачають по 1 препарату (5%).

За кількістю реалізованих упаковок перше місце посідає клімаксан (Росія, Матерія Медика – 26%) – 246599 уп.; друге – генікохель (Німеччина, Heel – 16%); третє – вагілак (Канада, Pharmascience – 9%); четверте – мулімен (Німеччина, Heel – 8%). Препарати українських виробників займають незначну частину ринку: масто-гран (НГС – 5%), клімакто-гран (НГС – 2%), гінекофіт (Ейм – 1%).

За обсягом продажу в грошовому виразі перше місце посідає генікохель (Німеччина, Heel – 18,29%) – 5335,42 тис. грн; друге – оваріум композитум (Німеччина, Heel – 15,32%); третє – мулімен (Німеччина, Heel – 13,31%); четверте – вагілак (Канада, Pharmascience – 7,33%). Препарати вітчизняного виробництва посідають: масто-гран – 3,1%, клімакто-гран – 0,8%, гінекофіт – 1%. Ми проаналізували асортимент гінекологічних препаратів також з точки зору виду лікарської форми (рис. 3.2).

Як видно з рис. 3.2, увесь асортимент лікарських препаратів представлений 7 лікарськими формами. З них таблетки вагінальні посідають 1 місце, їм належить 9 позицій (46 %), друге місце розділяють краплі, капсули, розчини для місцевого застосування та гранули – по 2 позиції (по 11%); настойки і збори-чаї у фільтр-пакетах по 1 позиції (по 5%).

Таким чином, через те, що запальні захворювання статевих органів у жінок посідають сьогодні головне місце у структурі гінекологічної патології, а останнім часом збільшилась кількість хронічних форм запалення з рецидивами і ускладненнями, лікування запальних захворювань жіночої статевої сфери залишається актуальною проблемою практичної медицини і вимагає пошуку нових підходів і методів лікування та розробки нових лікарських препаратів.

Рис. 3.2. Структура асортименту гінекологічних препаратів за лікарськими формами

## 3.5. Наукове обґрунтування складу композиції біологічно активних речовин для лікування гінекологічних захворювань

***Етіотропна фітотерапія*** запальних гінекологічних захворювань. Лікування цих патологій спрямовано на усунення дії збудника захворювання: призначення антибіотиків, сульфаніламідів та антимікозних засобів.

Антибіотики використовують для лікування запальних захворювань у гострій стадії, у тяжких випадках вони є визначальним чинником для врятування життя хворої. Ефективність антибактеріальної терапії визначається правильністю її застосування.

На даному етапі в період загасання гострого запального процесу корисним є також призначення лікарських рослин з антимікробними, протизапальними, в’яжучими властивостями (*аїр звичайний, береза повисла, брусниця, оман високий, дуб звичайний, материнка звичайна, звіробій звичайний, родовик лікарський, крушина ламка, перстач, кульбаба лікарська, вільха сіра, пижмо звичайне, ромашка лікарська, кропива собача, шавлія лікарська*).

***Патогенетична та симптоматична фітотерапія*** запальних гінекологічних захворювань. Гінекологічні хворі не потребують якоїсь особливої дієти. Але часто хвороби статевої сфери супроводжуються розладами функції сусідніх органів. Пацієнтки іноді скаржаться на розлади з боку кишечника.

Фітотерапія на даних етапах включає застосування лікарських засобів з властивостями:

* + протизапальними (звіробій звичайний, вільха сіра, ромашка лікарська, нагідки лікарські, чистотіл великий, види гірчака);
  + загальнозміцнювальними (оман високий, кропива дводомна, родіола рожева, елеутерокок колючий, заманиха висока, женьшень);
  + знеболювальними (аїр звичайний, аніс звичайний, беладона лікарська, м’ята перцева, скополія карніолійська, чистотіл великий);
  + кровоспинними (гісоп лікарський, вероніка лікарська, гамамеліс віргінський, кропива біла, зайцегуб п’янкий, кропива дводомна, кукурудза звичайна, гірчак перцевий, гірчак почечуйний, деревій звичайний, арніка гірська);
  + протианемічними, антигіпоксичними (буряк звичайний, буркун лікарський, сухоцвіт багновий, буквиця облистняна, аронія чорноплідна, суниці лісові, абрикос звичайний, персик звичайний, айва довгаста, вербена лікарська, чорниця звичайна, види шипшини, цикорій дикий);
  + спазмолітичними (аніс звичайний, барбарис звичайний, барвінок малий, беладона лікарська, материнка звичайна, коріандр посівний, сухоцвіт багновий, фенхель звичайний, чебрець);
  + жарознижувальними (барбарис звичайний, бузина чорна, вишня садова, малина звичайна, липа серцелиста, смородина чорна, фіалка триколірна);
  + проносними (касія гостролиста, жостір проносний, крушина ламка, ревінь тангутський);
  + полівітамінними (смородина чорна, горобина звичайна, кропива дводомна, шипшина корична, суниці лісові, первоцвіт весняний).

Також рекомендують проводити місцеве лікування: спринцювання та зрошення піхви та шийки матки відварами зі зборів лікарської сировини:

* + квіток ромашки, листя шавлії, листя подорожника;
  + листя берези, квіток нагідок, кореневищ бадану.

Виходячи з частоти згадувань у літературі лікарської рослинної сировини ми відбирали 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’ютерному прогнозу за програмою PASS активності були піддані БАР рослин, наведених у табл. 3.12.

Результати аналізу БАР, індекс активності яких був вищим за 50% та ЛРС, до складу якої входить БАР наведено у таблиці 3.13.

Таким чином, за результатами комп’ютерного прогнозування біологічної активності діючих речовин, препарату з відібраної рослинної сировини будуть притаманні антибактеріальна, протизапальна, спазмолітична, а також мембраностабілізувальна та мембранопротекторна активність.

*Таблиця 3.12*

**ЛРС, відібрана для формування складу фітозасобу «Гінекофіт»**

|  |  |
| --- | --- |
| **ЛРС** | **Основні БАР** |
| *Flores Calendulae -  квітки нагідок* | Тритерпеноїди (урсолова кислота), флавоноїди, каротиноїди, гідроксикоричні кислоти  (n-кумарова , кавова, о-гідроксикорична) |
| *Flores Chamomillae -  квітки ромашки* | Ефірна олія (хамазулен, азулен, бензальдегід), бензиловий спирт, флавоноїди, кумарини, тритерпенові спирти та ін. |
| *Rhizomata Calami -  кореневища аїру* | Ефірна олія (α-каламен, азулен, α-терпінен, фраксин, акорон, евгенол, сабінен, камфора, ментон, α-пінен, β-пінен, камфен, азарон), бензиловий спирт, аскорбінова кислота, дубильні речовини |
| *Herba Bursae pastoris -  трава грициків* | Оксикоричні кислоти (п-кумарова, кавова, о-гідроксикорична), флавоноїди (кверцетин, кемпферол та їх похідні), вітамін К, кумарини, сапоніни, аскорбінова кислота |
| *Herba Chelidonii -  трава чистотілу* | Алкалоїди (хелідонін, хелеретрин, сангвінарин), сапоніни, флавоноїди, аскорбінова кислота та ін. |
| *Herba Millefolii -  трава деревію* | Ефірна олія (азулен, хамазулен, камфора, лімонен, сабінен, борнеол, α-пінен, β-пінен), флавоноїди (кверцетин, кемпферол та їх похідні), вітамін К |
| *Herba Hyperici -  трава звіробою* | Флавоноїди (кверцетин, кемпферол та їх похідні), гідроксикоричні кислоти (п-кумарова, кавова, о-гідроксикорична), антраценпохідні, ефірна олія та ін. |
| *Herba Origani -  трава материнки* | Ефірна олія (ментол, тимол, карвакрол, α-пінен, β-пінен, борнеол, лімонен, ментон, азарон), тритерпеноїди (урсолова кислота), флавоноїди, дубильні та гіркі речовини |
| *Herba Vincae minoris -  трава барвінку малого* | Алкалоїди (вінкамін, вінкамінорин), урсолова кислота та ін. |

*Таблиця 3.13*

**Результати прогнозу фармакологічної активності БАР**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Активність** | **БАР** | **Індекс активності** | **ЛРС, до складу якої входять БАР** |
| **1** | **2** | **3** | **4** |
| Антибактеріальна, протигрибкова | Камфора | +\* | Кореневища аїру, трава деревію, трава материнки |
| Лімонен | 0,550 | Трава деревію, трава материнки |
| Евгенол | ++ | кореневища аїру |
| Бензиловий спирт | + | Квітки ромашки, кореневища аїру |
| Протизапальна | Камфора | + | Кореневища аїру, трава деревію, трава материнки |
| α-Каламен | 0,599 | Кореневища аїру |
| Акорон | 0,518 | Кореневища аїру |
| Азулен | 0,571 | Кореневища аїру, квітки ромашки, трава грициків, трава деревію |
| α-Терпінен | 0,525 | Кореневища аїру |
| Ментон | 0,532 | Кореневища аїру, трава материнки |
| Бензальдегід | 0,614 | Квітки ромашки |
| Кверцетин | 0,506 | Трава грициків звичайних, трава деревію, трава звіробою |
| *п*-Кумарова  кислота | 0,509 | Квітки нагідок, трава грициків звичайних, трава звіробою |
| Кавова кислота | 0,516 | Квітки нагідок, трава грициків звичайних, трава звіробою |
| о-Гідроксико-рична кислота | 0,559 | Квітки нагідок, трава грициків звичайних, трава звіробою |
| Хамазулен | + | Квітки ромашки, трава деревію |
| Спазмолітична | Камфора | 0,612 | Кореневища аїру, трава деревію, трава материнки |
| α-Пінен | 0,646 | Кореневища аїру, трава деревію, трава материнки |
| α-Терпінен | 0,534 | Кореневища аїру |
| Бензиловий спирт | 0,595 | Квітки ромашки, кореневища аїру |
| Мембраностабілізуюча | Камфора | 0,564 | Кореневища аїру, трава деревію, трава материнки |
| Борнеол | 0,526 | Трава деревію, трава материнки |
| α-Каламен | 0,769 | Кореневища аїру |
| Азулен | 0,578 | Кореневища аїру, квітки ромашки, трава грициків, трава деревію |
|  | α-Терпінен | 0,599 | Кореневища аїру |
| Ментон | 0,573 | Кореневища аїру, трава материнки |
| Азарон | 0,697 | Кореневища аїру, трава материнки |

*Продовж. табл. 3.13*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **1** | **2** | **3** | **4** |
|  | Евгенол | 0,823 | Кореневища аїру |
| Бензальдегід | 0,942 | Квітки ромашки |
| Бензиловий спирт | 0,555 | Квітки ромашки, кореневища аїру |
| Кверцетин | 0,959 | Трава грициків звичайних, трава деревію, трава звіробою |
| Кемпферол | 0,969 | Трава грициків звичайних, трава деревію, трава звіробою |
| *п*-Кумарова кислота | 0,948 | Квітки нагідок, трава грициків звичайних, трава звіробою |
| Кавова кислота | 0,946 | Квітки нагідок, трава грициків звичайних, трава звіробою |
| Урсолова  кислота | 0,901 | Квітки нагідок, трава материнки |
| Хамазулен | 0,691 | Квітки ромашки, трава деревію |
| Мембранопротек-торна (слизові) | Камфен | 0,735 | Кореневища аїру |
| Камфора | 0,508 | Кореневища аїру, трава деревію, трава материнки |
| Борнеол | 0,539 | Трава деревію, трава материнки |
| Акорон | 0,629 | Кореневища аїру |
| α-Терпінен | 0,735 | Кореневища аїру |
| Ментон | 0,692 | Кореневища аїру, трава материнки |
| Азарон | 0,630 | Кореневища аїру, трава материнки |
| Евгенол | 0,806 | Кореневища аїру |
| Бензальдегід | 0,869 | Квітки ромашки |
| Кверцетин | 0,857 | Трава грициків звичайних, трава деревію, трава звіробою |
| Кемпферол | 0,857 | Трава грициків звичайних, трава деревію, трава звіробою |
| *п*-Кумарова кислота | 0,781 | Квітки нагідок, трава грициків звичайних, трава звіробою |
| Кавова кислота | 0,816 | Квітки нагідок, трава грициків звичайних, трава звіробою |
| о-Гідроксико-рична кислота | 0,781 | Квітки нагідок, трава грициків звичайних, трава звіробою |
| Урсолова кислота | 0,962 | Квітки нагідок, трава материнки |
| Хамазулен | 0,793 | Квітки ромашки, трава деревію |

*Примітка. +\* - дія є відомою для даної речовини*

## 3.6. Дослідження ринку лікарських засобів для лікування передміхурової залози

В асортименті ЛЗ в Україні практично відсутні лікарські фітопрепарати для лікування простатитів і доброякісної гіпертрофії передміхурової залози.

Нами був проаналізований фармацевтичний ринок України щодо наявності на ньому препаратів для лікування передміхурової залози   
(рис. 3.3). Вони належать до групи G04CX10\* — «Препарати, які застосовуються при доброякісній гіпертрофії передміхурової залози». На початок 2008 р. до Державного реєстру лікарських засобів включено 20 торгових найменувань препаратів, які застосовуються при доброякісній гіпертрофії передміхурової залози. На український фармацевтичний ринок препарати цієї групи, крім 8 українських виробників, поставляють 7 фармацевтичних фірм з 5 зарубіжних країн.

Рис. 3.3. Виробники препаратів, що застосовуються при доброякісній гіпертрофії передміхурової залози

Асортимент лікарських препаратів, що застосовуються при доброякісній гіпертрофії передміхурової залози, і представлені на українському фармацевтичному ринку, наведений в табл. 3.14.

*Таблиця 3.14*

**Асортимент лікарських засобів, що застосовуються при доброякісній   
гіпертрофії передміхурової залози**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Назва ЛЗ** | **Лікарська форма** | **Країна-виробник** | **Фірма-виробник** |
| Пепонен | Капсули | Ізраїль | Teva |
| Простатилен – біофак | Порошок ліоф. для ін. | Україна | Біофарма |
| Простатилен | Супозиторії рект. | Україна | Лікхім- Харків |
| Простаплант форте | Капсули | Німеччина | Schwabe |
| Просталін | Супозиторії рект. | Єгипет | Pharco |
| Аденома – Гран | Гранули | Україна | НГС |
| Туя комп. мідний  вершник | Краплі | Росія | Таліон –А |
| Простамед | Таблетки | Німеччина | Dr. Gustav Klien |
| Просталад | Настойка | Україна | Біолік |
| Пепонен | Капсули | Ізраїль | Teva |
| Хомвіо – простан | Краплі | Німеччина | Homviora Arzmittel |
| Супозиторії з МАС | Супозиторії рект. | Україна | Монфарм |
| Простатофіт | Настойка | Україна | Ейм |
| Простатон | Гранули | Україна | НГС |
| Простапол | Екстракт рідкий | Україна | Фармак |
| Простатилен – Цинк | Супозиторії рект. | Україна | Лікхім- Харків |
| Гарбеол | Капсули | Україна | КВЗ |
| Біолайн Простейт | Табл. сублінгвальні | США | Walsh Pharma |

Як видно з даних табл. 3.13, позицію лідера посідає Україна.

8 вітчизняних фармацевтичних підприємств постачають на фармацевтичний ринок України 11 лікарських препаратів цієї групи (Ейм, Біофарма, Лікхім-Харків, НГС, Біолік, Монфарм, Фармак, Київський ВЗ), що складає 55% внутрішньогрупового асортименту. На другому місці (20%) знаходиться Німеччина, яка постачає 4 лікарських препарати 3 підприємств (Schwabe, Dr. Gustav Klein, Homviora Arzmittel). Третє місце (10%) посідає Ізраїль, постачаючи 2 лікарських препарати (Teva). Інші країни постачають по 1 препарату (5%): Росія (Таліон - А), Єгипет (Pharco), CША (Walsh Pharma).

Згідно з класифікацією за лікарськими формами препарати представлені 8 позиціями та розміщаються у такому порядку: капсули і супозиторії ректальні - по 4 позиції (20%); таблетки і настойки по - 3 позиції (15%); краплі та гранули по - 2 позиції (10%); екстракти і порошки для ін’єкцій - по 1 позиції (5%) (рис. 3.4).

Далі ми проаналізували обсяг продажу за 2007 р. препаратів досліджуваної групи за кількістю реалізованих упаковок та сумою в роздрібних цінах   
(тис. грн) (табл. 3.14).

Дані табл. 3.15 свідчать, що провідне місце за кількістю реалізованих упаковок посідає просталін (Єгипет, Pharco - 24%) - 180290 уп., далі - простатилен (Україна, Лекхім-Харків - 21%), пепонен (Ізраїль, Teva - 16 %), простатилен Біофарма (Україна, Біофарма - 15%), простатофіт у банці полімерній 1%, простатофіт у флаконі полімерному 0,4%.

Рис. 3.4. Асортимент препаратів, що застосовуються при доброякісній гіпертрофії передміхурової залози, за лікарськими формами

За обсягом продажу в грошовому виразі перше місце належить пепонену (Єгипет, Pharco - 24%) - 3830,73 тис. грн, друге - простатилен-Біофарма (21%), третє - простатилену (Україна, Лікхім, - 18%), четверте - простапланту форте (Німеччина, Schwabe - 7%) та просталіну (Єгипет, Pharco - 7%).

*Таблиця 3.15*

**Ємність ринку препаратів, що застосовуються при доброякісній  
гіпертрофії передміхурової залози**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Назва ЛЗ** | **Країна-виробник** | **Обсяг продажу у 2007 р. (уп.)** | **Частка ЛЗ, %** | **Обсяг продажу  у 2007 р.  (тис. грн.).** | **Частка ЛЗ,  %** |
| Пепонен | Ізраїль | 122 780 | 16 | 3 830,73 | 24 |
| Простатилен –  біофак | Україна | 112058 | 15 | 3405,37 | 21 |
| Простатилен | Україна | 154879 | 21 | 2900,7 | 18 |
| Простаплант  форте | Німеччина | 14271 | 2 | 1212,64 | 7 |
| Просталін | Єгипет | 180290 | 24 | 1092,39 | 7 |
| Аденома – Гран | Україна | 46051 | 6 | 868,98 | 5,3 |
| Туя комп. мідний всадник | Росія | 32790 | 4 | 823,88 | 5 |
| Простамед | Німеччина | 15042 | 2 | 596,4 | 3,7 |
| Простамед | Німеччина | 4805 | 1 | 360,33 | 2,2 |
| Просталад | Україна | 12785 | 2 | 332,03 | 2 |
| Пепонен | Ізраїль | 10735 | 1 | 313,82 | 2 |
| Хомвіо – простан | Німеччина | 3274 | 0,4 | 184,5 | 1,2 |
| Супозиторії з МАС | Україна | 22279 | 3 | 170,79 | 1 |
| Простатофіт | Україна | 6733 | 1 | 76,93 | 0,47 |
| Простатон | Україна | 1932 | 0,3 | 34,89 | 0,22 |
| Простатофіт | Україна | 2653 | 0,4 | 31,01 | 0,19 |
| Простапол | Україна | 2576 | 0,4 | 12,76 | 0,07 |
| Простатилен – Цинк | Україна | 178 | 0,02 | 9,38 | 0.06 |
| Гарбеол | Україна | 821 | 0,1 | 7,07 | 0,043 |
| **Разом:** |  | **746 932** | **100** | **16 264,60** | **100** |

## 3.7. Наукове обґрунтування складу композиції біологічно активних речовин для лікування захворювань передміхурової залози

Актуальність розробки нових лікарських засобів для лікування захворювань передміхурової залози обумовлена не тільки частотою їх прояву, але й необхідністю тривалого лікування. Для фармакотерапії, що вимагає тривалого застосування ліків, виправданим є супровід основного лікування фітотерапевтичними засобами, які при правильному підході мають значно меншу кількість небажаних побічних ефектів та менш токсичні для організму.

Результати аналізу спільних чинників захворювань передміхурової залози наведені у табл. 3.16.

*Таблиця 3.16*

**Етіотропні та патогенетичні фактори захворювань  
передміхурової залози**

|  |  |
| --- | --- |
| **Простатит** | **ДГПЗ** |
| *Напрямки етіотропної фітотерапії* | |
| Боротьба з інфекцією  Усунення застою сечі | Вплив на гормонально-ензиматичні процеси (пригнічення 5-α-редуктази та ароматази) |
| *Напрямки патогенетичної фітотерапії* | |
| Боротьба із запаленням  Зняття спазмів  Усунення психологічного дискомфорту  Підвищення потенції | Пригнічення запалення  Зняття спазмів простати, шийки сечового міхура та уретри |
| *Напрямки симптоматичної фітотерапії* | |
| Нормалізація сечовиділення  Пригнічення больових відчуттів | Нормалізація сечовиділення  Пригнічення больових відчуттів |

Проведений аналіз дозволяє стверджувати, що для комплексного впливу на захворювання разом з антибактеріальною та фізіотерапією доцільним є застосування складних зборів із рослин, що мають такі види фармакологічної дії: антибактеріальна, протизапальна, спазмолітична, мембраностабілізувальна, аналгезивна, антинеопластична, та позитивно впливають на лікування психосексуальної дисфункції та репродуктивних захворювань у чоловіків.

Для формування потенційного фітозасобу ми проаналізували склад існуючих на ринку ліків, а також літературні відомості про фармакологічні властивості різної ЛРС. Серед ЛРС, що міститься в зареєстрованих препаратах, нами була відзначена загальна тенденція застосування такої сировини, як трава хамеріону, трава золотарника звичайного, трава звіробою, корені солодки, кореневища з коренями ехінацеї, бульби зозуленця чоловічого, трава якірців сланких, екстракт з плодів пальми сабалю, кора сливи африканської, трава золотушника канадського,трава грициків, трава звіробою, трава реп’яшка звичайного, квітки арніки, кореневища з коренями валеріани, олія з насіння гарбуза, корені кропиви та ін. За даними виробників, ці рослини у різних комбінаціях чинять помірно виражену андрогенну дію, мають протизапальні, аналгезивні властивості, покращують мікроциркуляцію в тканинах передміхурової залози [1, 108, 111, 152].

Крім названих вище рослин, згідно з даними літератури нами були відібрані інші лікарські рослини, що здатні впливати на етіологію, патогенез та симптоматику андрологічних захворювань (табл. 3.15). Розглядали рослини вітчизняної флори з достатньою сировинною базою, застосування яких є економічно перспективним.

Комп’ютерному прогнозу активності були піддані БАР, наведені у табл. 3.17.

*Таблиця 3.17*

**ЛРС, відібрана для формування складу фітозасобу «Простатофіт»**

|  |  |
| --- | --- |
| **ЛРС** | **Основні БАР** |
| **1** | **2** |
| *Gemmae Betulae -  бруньки берези* | α-Терпінен, бензиловий спирт, фраксин, α-терпінен, азулен, акорон, бензальдегід, камфора, ментон, 1,8-цінеол, α-пінен, борнеол, β-пінен |
| *Flores Sambuci nigrae -  квітки бузини чорної* | Кемпферол, урсолова кислота |
| *Flores Lavandulae - квітки лаванди* | Камфора, 1,8-цінеол |
| *Flores Tiliae -  квітки липи* | α-Терпінен, бензиловий спирт, фраксин, α-терпінен, азулен, акорон, бензальдегід, ментон |
| *Flores Chamomillae - квітки ромашки* | Хамазулен, α-терпінен, азулен, акорон, бензальдегід, ментон |
| *Cortex Cinnamomi -  кора кориці* | Евгенол |
| *Rhizomata Calami -  кореневища аїру* | α-Каламен, азулен, бензиловий спирт, α-терпінен, бензиловий спирт, фраксин, α-терпінен, азулен, акорон, бензальдегід, евгенол, α-каламен, сабінен, камфора, ментон, α-пінен, β-пінен |
| *Folia Aloёs -  лист алое* | α-Каламен |
| *Folia Eucalypty -  лист евкаліпта* | 1,8-Цінеол, α-пінен, β-пінен |
| *Folia Menthae piperitae - листя м’яти перцевої* | Ментон, ментол, 1,8-цінеол, α-пінен, урсолова кислота |
| *Folia Salviae -  листя шавлії* | α-Терпінен, бензиловий спирт, фраксин, α-терпінен, азулен, акорон, бензальдегід, сабінен, камфора, ментон, α-туйон, бензальдегід, 1,8-цінеол, α-пінен, борнеол, β-пінен, урсолова кислота |
| *Fructus Anisi vulgaris-  плоди анісу звичайного* | Анетол |

*Продовж. табл. 3.17*

|  |  |
| --- | --- |
| **1** | **2** |
| *Fructus Coriandri -  плоди коріандру* | Камфора, α-пінен, β-пінен, борнеол, анетол |
| *Fructus Anethi graveolentis - плоди кропу запашного* | Анетол |
| *Fructus Sophorae japonicae- плоди софори японської* | Кверцетин, кемпферол |
| *Fructus Foeniculi -  плоди фенхелю* | α-Пінен, β-пінен, анетол |
| *Herba Basilici -  трава базиліку* | Евгенол |
| *Herba Meliloti -  трава буркуну* | Дигідрокумарин, мелілотозид, о-гідроксико-рична кислота |
| *Herba Millefolii -  трава деревію* | Хамазулен, камфора |
| *Herba Hyperici -  трава звіробою* | Камфора |
| *Herba Macleayae -  трава маклеї* | Берберин, сангвінарин, хелеретрин |
| *Herba Origani -  трава материнки* | Урсолова кислота |
| *Herba Glaucii flavi -  трава мачка жовтого* | Берберин, сангвінарин, хелеретрин |
| *Herba Melissae -  трава меліси* | β-Пінен |
| *Cormi Rosmarini -  пагони розмарину* | Камфора, α-пінен, β-пінен, Борнео |
| *Herba Leonuri -  трава собачої кропиви* | Прегіспанолон, урсолова кислота |
| *Herba Serpylli -  трава чебрецю* | Борнеол, урсолова кислота |
| *Herba Chelidonii -  трава чистотілу* | Берберин, сангвінарин, хелеретрин |
| *Strobili Lupuli -  шишки хмелю* | α-Пінен |

Серед проаналізованих речовин відмічали такі, що мають активність при захворюваннях статевої сфери у чоловіків; що діють на етіологічні, патогенетичні та симптоматичні фактори захворювань; а також неспецифічні, спрямовані на симптоматичне лікування, з вірогідністю понад 50%. Серед неспецифічних видів дії, які є важливими при патогенетичному лікуванні (боротьба із запаленням, зняття спазмів простати, шийки сечового міхура та уретри), та лежать в основі симптоматичного лікування (нормалізація сечовиділення і пригнічення больових відчуттів), як найбільш важливі нами відзначались спазмолітична та протизапальна активність. Результати прогнозу згрупованих БАР за видами фармакологічної дії, наведено у табл. 3.18.

Як видно з результатів прогнозу, наведених у табл. 3.18, для лікування психосексуальної дисфункції у чоловіків найбільшу активність мали компоненти кореневищ аїру тростинового – α-каламен, азулен, ментон, евгенол; алкалоїди чистотілу великого – сангвінарин, хелеретрин, берберин; кумарини буркуну лікарського – 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-цінеол, (листя шавлії, бруньки берези); хамазулен (квітки ромашки); дигідрокумарин, мелілотозид (трава буркуну лікарського); 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).

Таким чином, за прогнозованим специфічним впливом на передміхурову залозу та статеві захворювання у чоловіків нами була відібрана така сировина: кореневища аїру, трава чистотілу, трава буркуну, трава собачої кропиви, листя шавлії, бруньки берези, квітки ромашки. Крім того, за результатами досліджень відомо, що екстракт коренів кропиви пригнічує ароматазу, яка каталізує перетворення тестостерону на 17β-естрадіол, що відіграє одну з найважливіших ролей у розвитку ДГПЗ, і тому може бути корисним у складі препарату.

*Таблиця 3.18*

**Результати прогнозу фармакологічної активності БАР**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Активність** | **БАР** | **Індекс активності** | **ЛРС, до складу якої входить БАР** |
| **1** | **2** | **3** | **4** |
| Перспективні для лікування психосексуальної дисфункції у чоловіків | α-Каламен | 0,752 | Кореневища аїру |
| Азулен | 0,692 | Кореневища аїру |
| Ментон | 0,580 | Листя м’яти перцевої, кореневища аїру, бруньки берези, листя шавлії, квітки липи, квітки ромашки |
| Евгенол | 0,668 | Кореневища аїру, кора кориці, трава базиліку |
| Сангвінарин | 0,691 | Трава чистотілу, трава мачка жовтого, трава маклеї |
| Хелеретрин | 0,768 | Трава чистотілу, трава мачка жовтого, трава маклеї |
| Берберин | 0,666 | Трава чистотілу, трава мачка жовтого, трава маклеї |
| Дигідрокумарин | 0,668 | Трава буркуну |
| Мелілотозид | 0,579 | Трава буркуну |
| Прегіспанолон | 0,702 | Трава собачої кропиви |
| Лікувальна дія при ДГПЗ | Урсолова кислота | 0,726 | Трава собачої кропиви, квітки бузини, листя м’яти перцевої, трава чебрецю, листя шавлії, трава материнки |
| Бензиловий спирт | 0,543 | Кореневища аїру |
| Сабінен | 0,575 | Кореневища аїру, листя шавлії |
| Каламен | 0,662 | Кореневища аїру, лист алое |
| Акорон | 0,569 | Кореневища аїру, бруньки берези, листя шавлії, квітки липи, квітки ромашки |
| Камфора | 0,731 | Кореневища аїру, листя шавлії, бруньки берези, квітки лаванди, плоди коріандру, трава розмарину, трава звіробою |
| Борнеол | 0,736 | Плоди коріандру, листя шавлії, трава розмарину, трава чебрецю, бруньки берези |

*Продовж. табл. 3.18*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **1** | **2** | **3** | **4** |
|  | α-Пінен | 0,655 | Плоди коріандру, листя м’яти перцевої, листя шавлії, трава розмарину, бруньки берези, лист евкаліпта, шишки хмелю, кореневища аїру, плоди фенхелю |
| β-Пінен | 0,546 | Плоди коріандру, трава меліси, листя шавлії, трава розмарину, бруньки берези, лист евкаліпта, шишки хмелю, кореневища аїру, плоди фенхелю |
| α-Терпінен | 0,559 | Кореневища аїру, бруньки берези, листя шавлії, квітки липи, квітки ромашки |
| 1,8-Цінеол | 0,567 | Листя шавлії, бруньки берези, квітки лаванди, листя м’яти перцевої, листя евкаліпта |
| Хамазулен | 0,520 | Квітки ромашки |
| Кемпферол | 0,560 | Плоди софори, квітки бузини |
| Дигідрокумарин | 0,539 | Трава буркуну |
| Мелілотозид | 0,633 | Трава буркуну |
| Прегіспанолон | 0,621 | Трава собачої кропиви |
| Лікування репродуктивних захворювань у чоловіків | Акорон | 0,558 | Кореневища аїру, бруньки берези, листя шавлії, квітки липи, квітки ромашки |
| Борнеол | 0,601 | Плоди коріандру, листя шавлії, трава розмарину, трава чебрецю, бруньки берези |
| α-Туйен | 0,550 | Листя шавлії |
| Ментон | 0,565 | Листя м’яти перцевої, кореневища аїру, бруньки берези, листя шавлії, квітки липи, квітки ромашки |
| Бензальдегід | 0,588 | Листя шавлії |
| Сангвінарин | 0,625 | Трава чистотілу, трава мачка жовтого, трава маклеї |
| Хелеритрин | 0,532 | Трава чистотілу, трава мачка жовтого, трава маклеї |
| Хамазулен | 0,518 | Квітки ромашки, трава деревію |

*Продовж. табл. 3.18*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **1** | **2** | **3** | **4** |
| Спазмолітична | α-Пінен | 0,646 | Плоди коріандру, листя м’яти перцевої, листя шавлії, трава розмарину, бруньки берези, лист евкаліпта, шишки хмелю, кореневища аїру, плоди фенхелю |
| β-Пінен | 0,668 | Плоди коріандру, трава меліси, листя шавлії, трава розмарину, бруньки берези, лист евкаліпта, шишки хмелю, кореневища аїру, плоди фенхелю |
| α-Терпінен | 0,534 | Кореневища аїру, бруньки берези, листя шавлії, квітки липи |
| Бензиловий спирт | 0,595 | Кореневища аїру, бруньки берези, листя шавлії, квітки липи |
| Фраксин | 0,675 | Кореневища аїру, бруньки берези, листя шавлії, квітки липи |
| Камфора | 0,612 | Кореневища аїру, листя шавлії, бруньки берези, квітки лаванди, плоди коріандру, трава розмарину, трава звіробою, трава деревію |
| Протизапальна | Камфора | +\* | Плоди коріандру, трава розмарину, трава звіробою, трава деревію |
| α-Каламен | 0,599 | Кореневища аїру, лист алое |
| Акорон | 0,518 | Кореневища аїру, бруньки берези, листя шавлії, квітки липи, квітки ромашки |
| Азулен | 0,571 | Кореневища аїру, бруньки берези, листя шавлії, квітки липи, квітки ромашки |
| α-Терпінен | 0,525 | Кореневища аїру, бруньки берези, листя шавлії, квітки липи, квітки ромашки |
| Ментон | 0,532 | Листя м’яти перцевої, кореневища аїру, бруньки берези, листя шавлії, квітки липи, квітки ромашки |
| Анетол | 0,513 | Плоди коріандру, плоди анісу, плоди фенхелю, плоди кропу |
| Бензальдегід | 0,614 | Кореневища аїру, бруньки берези, листя шавлії, квітки липи, квітки ромашки |
| Хамазулен | + | Квітки ромашки, трава деревію |
| Кверцетин | 0,506 | Плоди софори |
| о-гідроксикорична кислота | 0,559 | Трава буркуну |

*Примітка. +\* - дія відома для даної речовини*

Щодо ***неспецифічної*** дії, то за результатами компьютерного скринінгу (табл. 3) спазмолітичну активність було виявлено у камфори, α-пінену, β-пінену, α-терпінену, бензилового спирту, фраксину (входять до складу ефірної олії *кореневищ аїру, бруньок берези, листя шавлії, квіток липи)*; дигідрокумарину (*трава буркуну*); протизапальна активність була визначена у камфори, α-каламену, акорону, азулену, α-терпінену, ментону, анетолу, бензальдегіду, хамазулену (ефірні олії *кореневищ аїру, бруньок берези, листя шавлії, квіток липи*, *квіток ромашки*), мелілотозиду, о-гідроксикоричної кислоти (*трава буркуну*), кверцетину (*плоди софори*). Вміст флавоноїдів, ефірної олії, каротиноїдів, гідроксикоричних кислот та сапонінів вказує на протизапальну активність *квіток нагідків*.

Крім того, ми звернули увагу на те, що за літературними даними, найбільшу протизапальну активність серед природних БАР мають гідроксикоричні кислоти, флавоноїдні глікозиди та їх аглікони. На жаль, особливістю програми PASS є неможливість аналізувати вуглеводні сполуки. Тому фармакологічна активність була розрахована тільки для агліконів – кверцетину, кемпферолу, геністеїну, які у великій кількості містяться у *плодах софори*. Для цих сполук були відмічені капілярозміцнювальна активність та інгібуюча дія на проникність мембран (що збігається з результатами попередніх досліджень) [224].

Ці види дії також сприяють усуненню набряків, які супроводжують запалення передміхурової залози. З гідроксикоричних кислот були проаналізовані *п*-кумарова, кавова, ферулова та синапова. Для них були визначені капілярозміцнювальна активність, інгібуюча дія на проникність мембран, антигістамінна дія, крім того, стосовно ферулової кислоти визначена вірогідність застосування для лікування ДГПЗ та психосексуальної дисфункції у чоловіків.

## 3.8. Теоретичне обґрунтування лікарської форми препаратів для лікування бронхолегеневих, гінекологічних захворювань та захворювань передміхурової залози

Використання лікарських засобів у медичній практиці передбачає застосування різних лікарських форм. Класичне визначення лікарської форми, як зручної для прийому хворими, раціональної з фармакокінетичної точки зору та з точки зору забезпечення оптимальної терапевтичної дії, вживається і сьогодні. Терапевтична цінність багатьох ліків знижується через занадто швидке виведення їх з організму, а також унаслідок втрати ними специфічної дії та виникнення, поряд з цим, побічних ефектів. Раціонально підібрані лікарські форми дозволяють максимально використовувати лікувальну дію препаратів при мінімальних побічних ефектах, істотно змінювати характер дії субстанції, якщо необхідно, то прискорювати чи пролонгувати її, регулювати всмоктування і виведення, знижувати алергенну дію, при необхідності покращувати органолептичні властивості препаратів та ін. Часто саме вибір оптимальної лікарської форми і використання адекватного шляху введення препарату в організм хворого визнає клінічну ефективність лікування [153, 154, 361]. У зв’язку з цим лікарська форма повинна відповідати лікувальному призначенню, мати високу біодоступність лікарської субстанції, точність дозування, стабільність у процесі зберігання, відповідність нормам мікробної контамінації (при необхідності консервування), повинна бути зручною для прийому та ін.

У вітчизняній клінічній практиці великою популярністю користуються настойки, екстракти, збори, які вживаються хворими у вигляді настоїв або відварів.

Сухі рослинні екстракти, як правило, гігроскопічні, що визначає наявність у їх складі відповідних гідрофільних компонентів (полісахаридів, флавоноїдів, глікозидів та ін.). При зберіганні порошкоподібних форм часто відбувається гідратація, що порушує правильність дозування і призводить до гідролізу БАР сировини (переважно глікозидів).

Підбирання оптимального екстрагенту є одним з основних питань у виробництві галенових препаратів, оскільки від нього залежить кількість вилучених діючих речовин і біологічна активність препаратів.

Перевагою рідкої спирто-водної лікарської форми є те, що спиртові розчини зменшують діелектричну сталу середовища, через що не відбуваються гідролітичні процеси (водневі зв’язки між молекулами води орієнтуються на водневі зв’язки води зі спиртом). Діючі речовини в настойках знаходяться в розчиненому стані, за фізико-хімічними характеристиками вони наближаються до нативного, природного стану системи рослинної клітини, що забезпечує підвищену біодоступність до клітин організму. Слабкі спиртові розчини здатні прискорювати репаративні процеси. У витяжках, які містять не менше 20% спирту, не розвиваються мікроорганізми [130, 362].

На відміну від твердих лікарських форм (багатокомпонентних екстрактів), розподіл лікарських речовин у настойках максимальний. При екстракції ефіроолійної сировини (материнка, м’ята, ромашка, деревій, шавлія, нагідки та ін.) спирто-водними розчинами відбувається розчинення ефірних олій. Розчинення слід розуміти як фізико-хімічну взаємодію молекул розчинника і речовини, що розчиняється, внаслідок чого їх втрати значно скорочуються. Як розчинник частіше за все використовують етиловий спирт у різних концентраціях залежно від ступеня гідрофільності речовин, які вилучаються. Для екстрагування полярних речовин з високим значенням діелектричної сталої використовують низькі концентрації, для неполярних — високі [212, 364].

Перевага саме спиртового середовища полягає в тому, що вміст спирту в даному випадку припускає в першу чергу наявність універсального екстрагенту, стабілізатора і консерванта БАР субстанції. Зокрема, спирти входять до складу всіх ефірних олій у тій чи іншій кількості, тому спиртові розчини ідеальні екстрагувальні реагенти для витягнення ефірних олій із сировини. Будь-яка рослинна сировина, настояна на спиртовому розчині, діє на організм сильніше, ніж відвари та настої, що обумовлено максимальним вмістом БАР у препараті та швидкою всмоктуваністю. Спирт етиловий 40% — оптимальний розчинник для амфіфільних речовин; такий вміст етанолу не викликає негативних біологічних проявів. Високі концентрації спирту витягують з ЛРС сильнодіючі речовини (наприклад, поліфенольні сполуки, алкалоїди). Оболонки клітин мають дифільні властивості з переважанням гідрофільності. Процес проникання екстрагенту до клітини визначається ступенем гідрофільності матеріалу, природою екстрагенту, числом та розміром пор у клітинній стінці. При цьому лікарська рослинна сировина має капілярно-пористу структуру. Чим більша спорідненість екстрагенту до матеріалу, тим швидше він змочує стінки капілярів і проникає в матеріал, надходячи по макро- та мікротріщинах, міжклітинних ходах, дифузією крізь пори клітинної оболонки. При цьому частина екстрагенту поглинається клітинними структурами, які складаються з целюлози та інших високомолекулярних речовин (ВМР), відбувається збільшення об’єму матеріалу — набухання. Одночасно утворюється внутрішній клітинний сік — екстрагент проникає всередину клітини. Спостерігаються процеси розчинення, десорбції та вимивання вмісту клітин.

При застосуванні настойок відбувається помірна контракція (зменшується об’єм, виділяється тепло), яка сприяє прискореному всмоктуванню діючих речовин у кров. Спиртові розчини низьких концентрацій за рахунок дії самого спирту розширюють судини, обумовлюючи високу біодоступність і, як наслідок, швидке досягнення терапевтичного ефекту [212, 226].

Спирт володіє також помірною антибактеріальною, протиінфекційною, антисептичною, діуретичною дією, є імуномодулятором та радіопротектором. Розчинам етанолу притаманна помірна седативна та знеболювальна дія. Етанол є піногасником при набряку легень, виявляє в’яжучу, дубильну та припікальну дію. В’яжуча дія сприяє обмеженню запального набряку тканин, а подразлива — збільшенню кровонаповнення судин. Етанол усуває альвеолярну гіпоксію. В результаті зменшується венозний прилив до правого передсердя, підвищується альвеолярний тиск (тиск повітря в легенях), поліпшується дифузія кисню крізь альвеолярно-капілярну мембрану, нормалізується гідростатичний тиск у малому (легеневому) колі кровообігу [361, 369, 376]. Відомо, що зі збільшенням міцності спирту кількість БАР з гідрофобними властивостями, які витягуються, збільшується. Для максимальної ектракції діючих речовин та обґрунтування екстрагенту необхідно проводити додаткові технологічні дослідження, які будуть представлені в наступному розділі.

Таким чином, настойки мають суттєві переваги перед іншими екстракційними препаратами: зручні у застосуванні, здатні вилучати більшу кількість груп біологічно активних речовин, добре всмоктуються в ШКТ і тривало зберігаються.

## Висновки

1. Доведено, що оптимізація виробничої програми ТОВ НВФК «Ейм» можлива за рахунок упровадження виробництва настойок складних, що обумовлено незначною конкуренцією цієї лікарської форми серед вітчизняних та зарубіжних виробників.
2. На підставі аналізу структури фармацевтичного ринку України за фармакотерапевтичниими групами, лікарськими формами і структурою захворюваності обґрунтована перспективність для виробництва засобів, що впливають на респіраторну та сечостатеву системи.
3. Проведені комплексні дослідження з аналізу асортименту фармацевтичного ринку вітчизняних і зарубіжних лікарських засобів для лікування органів дихання, гінекологічних захворювань та простатиту і доброякісної гіпертрофії передміхурової залози.
4. При аналізі засобів, що застосовуються при кашлі та простудних захворюваннях, виявлено, що позиція лідера належить Україні, асортимент складає 67% від усього асортименту препаратів на фармацевтичному ринку. Лікарською формою, яка найчастіше використовується при лікуванні органів дихання, є сиропи — 33,0%. У результаті аналізу обсягу продажу за 2007 р. досліджуваних препаратів за кількістю реалізованих упаковок визначено, що лідируюча позиція належить препарату «Пектусин» (11%); за сумою реалізованих препаратів у роздрібних цінах (тис.грн) – препарату «Гербіон» (21,9%).
5. Проаналізована структура фармацевтичного ринку гінекологічних препаратів за АТС-класифікацією G02CX02. Найширше представлена на цьому товарному сегменті ринку Німеччина, асортимент препаратів якої складає 4,0%. Як лікарська форма переважають таблетки вагінальні – 46,0%. Встановлено, що за кількістю реалізованих упаковок та сумою в роздрібних цінах позицію лідера посідає клімаксан – 26,0 %
6. За аналізом структури фармацевтичного ринку препаратів, які застосовуються при простатиті та доброякісній гіпертрофії передміхурової залози, виявлено, що провідне місце на цьому товарному сегменті ринку посідає Україна, асортимент препаратів складає 55,0%. Позицію лідера за лікарською формою займають капсули та супозиторії ректальні — по 20,0% кожна. Проаналізований обсяг продажу досліджуваних препаратів за 2007 р. за кількістю реалізованих упаковок (перше місце посідає просталін — 2,0%) та сумою в роздрібних цінах (перше місце належить пепонен – 24,0%).
7. На основі узагальненого досвіду практичної і народної медицини та результатів проведених досліджень щодо модельного прогнозу фармакологічної активності діючих речовин визначено склад лікарських засобів для лікування бронхолегеневих («Бронхофіт»); гінекологічних («Гінекофіт») та лікування передміхурової залози («Простатофіт») з урахуванням комплексу БАР, що забезпечують їм відповідний набір терапевтичних ефектів.
8. Науково обґрунтована лікарська форма препаратів для лікування бронхолегеневих, гінекологічних захворювань та захворювань передміхурової залози. Обрана настойка як лікарська форма, що має ряд переваг перед іншими екстракційними препаратами.

# РОЗДІЛ 4

# ВИВЧЕННЯ ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ та ЇЇ КОМПОЗИЦІЙ і РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ сКЛАДНИХ НАСТОЙОК «БРОНХОФІТ», «ГІНЕКОФІТ», «ПРОСТАТОФІТ»

Для розробки технології велике значення мають фармакотехнологічні дослідження кожного виду ЛРС та її композицій.

Для здійснення фармацевтичної розробки слід було зупинитись на певних співвідношеннях ЛРС у лікарській формі.

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, ми зупинились на таких складах:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ***Настойка складна «Бронхофіт»***: | ***Настойка складна  «Гінекофіт»***: | ***Настойка складна «Простатофіт»***: |
| кореневища аїру 9,0 г  корені алтеї 9,0 г  квітки липи 9,0 г  квітки бузини  чорної 8,0 г  кореневища і  корені оману 7,0 г  квітки нагідок 9,0 г  листя кропиви 8,0 г  листя м'яти  перцевої 8,0 г  квітки ромашки 7,0 г  корені солодки 9,0 г  трава чебрецю 8,0 г  листя шавлії 9,0 г  спирт етиловий до 1000 мл | кореневища аїру 2,2 г  квітки ромашки 2,4 г  трава барвінку  малого 2,0 г  трава чистотілу 2,0 г  трава звіробою 2,0 г  трава деревію 2,4 г  трава грициків 2,4 г  трава материнки 2,2 г  квітки нагідок 2,4 г  спирт етиловий до 1000 мл | корені кропиви 4,0 г  кореневища аїру 2,0 г  квітки ромашки 2,0 г  трава буркуну 2,0 г  трава чистотілу 2,0 г  трава кропиви  собачої 2,0 г  бруньки березові 2,0 г  плоди софори 2,0 г  листя шавлії 2,0 г  спирт етиловий до 1000 мл |

Кожну настойку готували у з використанням спирту етилового різної концентрації для встановлення оптимальної.

## 4.1. Фармакотехнологічні випробування лікарської рослинної сировини та її сумішей для виробництва препаратів «Бронхофіт», «Гінекофіт» і «Простатофіт»

Лікарська рослинна сировина для виробництва препаратів «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт» представлена різними частинами рослин, а саме: травою, листям, квітками, бруньками, плодами, кореневищами і корінням. Ці частини рослинної сировини різко відрізняються за механічною міцністю, анатомічною будовою, формою та ін. Для рослинної сировини характерні певні технологічні властивості, які необхідно мати на увазі при її подрібненні, транспортуванні, розрахунку процесу екстрагування.

За літературними даними, визначенню технологічних властивостей рослинної сировини приділялось недостатньо уваги. У літературі є відомості про визначення технологічних параметрів для деяких видів рослинної сировини, але у сучасному фармацевтичному виробництві використовується значно більше видів її, для яких ще не визначені усі технологічні показники [56, 175, 210, 214].

Для розрахунку проведення процесу екстрагування необхідно знати наступні технологічні параметри лікарської рослинної сировини: вміст у ній вологи, екстрактивних і діючих речовин; ступінь подрібнення; питому поверхню часток; поглинання сировиною екстрагенту; питому, об′ємну та насипну маси, пористість, нарізність і вільний об’єм шару сировини та ін. [175].

У нашій попередній роботі зі здобувачем кафедри ЯССЛ Пісковацьким Ю.Г. ми дослідили технологічні характеристики сировини, що входить до збору «Бронхофіт» [170, 172, 215].

Ступінь подрібнення сировини характеризується розміром часток, ступенем руйнації тканин і поверхнею екстрагування, необхідних для визначення оцінки якості підготовки її до екстракції та при розрахунку констант масопередачі. Лікарську рослинну сировину подрібнювали з використанням млина роторного ножового НМ та млина відцентрового МЦ.

Питома, об′ємна та насипна маси, пористість і нарізність дозволяють визначити об’єм, який займає суха і набухла сировина, необхідні співвідношення сировини та екстрагенту і вибрати те чи інше обладнання для проведення процесів подрібнення, екстрагування, транспортування та ін.

Нами були проведені дослідження з визначення основних технологічних характеристик лікарської рослинної сировини, яка входить до складу препаратів «Гінекофіт», «Простатофіт» та її сумішей [56].

### 4.1.1. Визначення вмісту вологи, об’ємної, насипної та питомої маси лікарської рослинної сировини і фітокомпозицій для настойок «Бронхофіт», «Гінекофіт», «Простатофіт»

Втрату в масі при висушуванні визначали згідно з методикою Державної фармакопеї України 1-го вид. (п. 2.2.32.) [56].

Результати визначення вмісту вологи, питомої, об′ємної та насипної маси сировини «Бронхофіту», «Гінекофіту» і «Простатофіту» наведені у табл. 4.1.

Аналіз даних табл. 4.1 показує, що лікарська рослинна сировина з вмістом вологи від 5,8% до 9,33% має питому вагу в діапазоні від 1,2544 г/см3 до 1,5802 г/см3, об′ємну масу – від 0,5306 г/см3 до 0,8774 г/см3 і насипну масу – від 0,211 г/см3 до 0,357 г/см3.

Результати визначення питомої, об’ємної та насипної маси фітокомпозицій для настойок «Гінекофіт» і «Простатофіт» наведені у таблицях 4.2, 4.3, а «Бронхофіт» - у попередній роботі [170].

*Таблиця 4.1*

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Сировина** | **Вміст  вологи, %** | **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±0,028 | 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±0,04 | 0,156±0,007 |
| Кореневища аїру | 7,55±0,28 | 1,5267±0,0298 | 0,875±0,037 | 0,35±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±0,02 |
| 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±0,01 |
| 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±0,58 | 0,617±0,038 |
| Трава барвінку малого | 7,05±0,32 | 1,4654±0,248 | 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±0,0236 | 0,654±0,028 | 0,262±0,012 |

*Примітка. n=5*

*Таблиця 4.2*

**Результати визначення питомої, об’ємної та насипної маси   
суміші лікарської рослинної сировини для настойки «Гінекофіт»**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Питома маса,**  **г/см3** | **Статистична обробка  результатів** | **Об’ємна маса, г/см3** | **Статистична обробка  результатів** | **Насипна маса, г/см3** | **Статистична обробка  результатів** |
| 1,5206 | X = 1,5293  S2 = 7,55·10-5  Sx = 0,003885  Δx = 0,0241  ε = 1,58 % | 0,713 | X = 0,717  S2 =0,000105  Sx=0,004578  Δx = 0,028  ε = 3,97 % | 0,243 | X = 0,244  S2 = 1,15·10-5  Sx=0,001517  Δx = 0,009  ε = 3,86 % |
| 1,5341 | 0,721 | 0,244 |
| 1,5421 | 0,734 | 0,246 |
| 1,5269 | 0,709 | 0,248 |
| 1,5235 | 0,711 | 0,239 |

*Таблиця 4.3*

**Результати визначення питомої, об’ємної та насипної маси   
суміші лікарської рослинної сировини для настойки «Простатофіт»**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Питома маса,**  **г/см3** | **Статистична обробка  результатів** | **Об’ємна маса, г/см3** | **Статистична обробка  результатів** | **Насипна маса, г/см3** | **Статистична обробка  результатів** |
| 1,4227 | X = 1,4153  S2 = 0,000121  Sx = 0,004916  Δx = 0,0305  ε = 2,16 % | 0,671 | X = 0,670  S2 =0,003776  Sx=0,003776  Δx = 0,023  ε = 3,50 % | 0,264 | X = 0,258  S2 = 1.46·10-5  Sx=0,001691  Δx = 0,01  ε = 4,07% |
| 1,4117 | 0,661 | 0,255 |
| 1,4057 | 0,682 | 0,256 |
| 1,4029 | 0,675 | 0,257 |
| 1,4287 | 0,664 | 0,261 |

Далі ми розраховували пористість сировини (Пс), нарізність шару сировини (Пшс) та вільний об'єм шару сировини (V), а також плинність і кут природного укосу сировини.

### 4.1.2. Визначення вмісту пористості, нарізності та вільного об’єму шару лікарської рослинної сировини і фітокомпозицій для настойок «Бронхофіт», «Гінекофіт», «Простатофіт»

Визначення пористості, нарізності та вільного об’єму шару сировини для настойок «Бронхофіт», «Гінекофіт» і «Простатофіт» проводили за відомими методиками (розділ 2). Результати наведені у табл. 4.4.

*Таблиця 4.4*

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Сировина** | **Пористість сировини** | **Нарізність шару  сировини** | **Вільний об’єм  шару** |
| **1** | **2** | **3** | **4** |
| 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 |

*Продовж. табл. 4.4*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **1** | **2** | **3** | **4** |
| 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 визначення пористості, нарізності та вільного об’єму шару сумішей лікарської рослинної сировини для настойок «Гінекофіт» і «Простатофіт» наведені у табл. 4.5, а «Бронхофіт» - у попередній нашій роботі [170].

*Таблиця 4.5*

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **№ з/п** | **Фітокомпозиції** | **Пористість  сировини** | **Нарізність шару  сировини** | **Вільний об’єм шару сировини** |
| 1 | «Гінекофіт» | 0,5310 | 0,6598 | 0,8405 |
| 2 | «Простатофіт» | 0,5264 | 0,6143 | 0,8172 |

### 4.1.3. Вивчення фракційного складу фітокомпозицій для настойок «Бронхофіт», «Гінекофіт», «Простатофіт»

Якість підготовки сировини оцінюється ситовим аналізом (гранулометричним методом), який є кількісною характеристикою фракційного складу полідисперсної суміші подрібненої сировини, визначальним параметром якого є середньозважений розмір часток. Ситовий аналіз фітосумішей для настойок «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт» проводили за відомою методикою [56]. Результати досліджень наведені у табл. 4.6, 4.7 для фітокомпозиції «Бронхофіт» - у попередній роботі [170].

*Таблиця 4.6*

**Ситовий аналіз суміші лікарської рослинної сировини для настойки   
«Гінекофіт»**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **№ з/п** | **Розмір чарунок сита, мм** | **Середній ро-змір часток на ситі, мм** | **Ситовий аналіз сировини** | | | |
| **г** | **%** | **сумарний залишок, %** | **проходження крізь сито, %** |
| 1 | 7,00 | - | - | - | - | 100 |
| 2 | 5,00 | 6,00 | 2,30 | 2,30 | 2,30 | 97,70 |
| 3 | 3,50 | 4,25 | 11,10 | 11,10 | 13,40 | 86,60 |
| 4 | 2,00 | 2,75 | 4,30 | 4,30 | 17,70 | 82,30 |
| 5 | 1,02 | 1,51 | 34,20 | 34,20 | 51,90 | 48,10 |
| 6 | 0,43 | 0,72 | 25,00 | 25,00 | 76,90 | 23,10 |
| 7 | 0,25 | 0,34 | 15,70 | 15,70 | 92,60 | 7,40 |
| 8 | 0,15 | 0,20 | 5,44 | 5,44 | 98,04 | 1,96 |
| 9 | Піддон | 0,075 | 1,96 | 1,96 | 100 | 0 |

Як видно з даних табл. 4.6, у фітосуміші для настойки «Гінекофіт» основну масу складають частки розміром 1,5 - 0,34 мм.

*Таблиця 4.7*

**Ситовий аналіз суміші лікарської рослинної сировини для настойки  
«Простатофіт»**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **№ з/п** | **Розмір чарунок сита, мм** | **Середній  розмір часток на ситі, мм** | **Ситовий аналіз сировини** | | | |
| **г** | **%** | **Сумарний залишок, %** | **Проходження крізь сито, %** |
| 1 | 7,00 | - | - | - | - | 100 |
| 2 | 5,00 | 6,00 | 2,90 | 2,90 | 2,90 | 97,10 |
| 3 | 3,50 | 4,25 | 11,50 | 11,50 | 14,40 | 85,60 |
| 4 | 2,00 | 2,75 | 7,54 | 7,54 | 21,94 | 78,06 |
| 5 | 1,02 | 1,51 | 35,16 | 35,16 | 57,10 | 42,90 |
| 6 | 0,43 | 0,72 | 23,60 | 23,60 | 80,70 | 19,30 |
| 7 | 0,25 | 0,34 | 12,20 | 12,20 | 92,90 | 7,10 |
| 8 | 0,15 | 0,20 | 4,60 | 4,60 | 97,50 | 2,50 |
| 9 | Піддон | 0,075 | 2,50 | 2,50 | 100 | 0 |

Як видно з даних табл. 4.7, у фітосуміші для настойки «Простатофіт» основну масу складають частки розміром 1,5 - 0,34 мм.

Результати досліджень основних технологічних параметрів сумішей лікарської рослинної сировини для настойок «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт» наведені у табл. 4.8.

Одержані результати визначення основних технологічних параметрів лікарської рослинної сировини та її сумішей використані для розрахунків процесу екстракції і розробки технології настойок складних «Бронхофіт», «Гінекофіт», «Простатофіт» [212, 216].

*Таблиця 4.8*

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

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **№ з/п** | **Назва  технологічного параметра** | **Одиниці**  **виміру** | **Результати визначень фіто композицій** | | |
| **«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 | Нарізність  шару 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*

### 4.1.4. Дослідження мікроелементного складу лікарської рослинної сировини для настойок «Бронхофіт», «Гінекофіт», «Простатофіт»

Визначившись із складом лікарської рослинної сировини для настойок складних, цікаво було дослідити їх макро- та мікроелементний склад, враховуючи, що лікувальна дія рослин пов’язана майже виключно зі специфічними хімічними речовинами, що містяться в них, через однаковість обміну речовин у живих клітинах усіх організмів. Незважаючи на низку істотних відмінностей між рослинами і тваринами, до яких належить і людина, основні ланки обміну речовин у них подібні: в них беруть участь ті самі продукти, однакові або схожі ферменти, відбуваються тотожні реакції.

Усі інфекційні захворювання, у тому числі застуда, грип, викликані бактеріями чи вірусами, мають багато схожих проявів, які виражаються підвищенням температури тіла, запальною реакцією у місці проникнення чи розмноження мікроорганізмів. Для лікування більшості інфекцій використовуються антибіотики і сульфаніламіди, що знищують не тільки хвороботворні мікроорганізми, але й корисну мікрофлору кишечника, яка бере участь у життєдіяльності організму людини. Враховуючи, що в основі розвитку інфекційних захворювань в основному лежить зниження опірності організму та ослаблення імунітету, доцільно у цей період вживати незамінні речовини та мінерали (вітаміни С, Р, А, біотин, залізо, йод, кобальт, магній, селен та ін.).

У людей похилого віку, зокрема у клімактеричний період, від нестатку поживних речовин виснажуються надниркові залози, роботу яких здатні стабілізувати певні мікроелементи (цинк, кальцій, магній, фтор, карнітин, поліненасичені жирні кислоти, фосфор та ін.) і вітаміни (групи В, С, D).

Швидшому лікуванню захворювань передміхурової залози сприяє вживання вітаміну Е, пантотенової кислоти, поліненасичених жирних кислот, брому, йоду, селену, марганцю, молібдену та ін. [131].

Вживання поряд із загальнооздоровчими та лікувальними засобами незамінних речовин сприятиме швидшому одужанню організму і стабілізації усіх його систем.

Результати досліджень елементного складу лікарської рослинної сировини розроблених нами настойок показують, що у представлених складових в найбільшій кількості накопичуються наступні 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 [63]. Крім того, в межах можливостей методу було визначено, що в лікарських рослинах практично відсутні арсен, ртуть, сурма, ванадій і германій, що характеризує екологічну чистоту лікарської рослинної сировини. Отримані результати можна враховувати, прогнозуючи фармакологічну активність лікарських засобів, розширюючи діапазон їх застосування і сферу рекомендованих захворювань для профілактичного та лікувального використання.

## 4.2. Розробка технології складних настойок «Бронхофіт», «Гінекофіт», «Простатофіт»

### 4.2.1. Вивчення впливу біофармацевичного фактора на ступінь вивільнення біологічно активних речовин з запропонованих препаратів

Враховуючи те, що нам необхідно було екстрагувати різні групи біологічно активних речовин (полісахариди, флавоноїди, гідроксикоричні кислоти, кумарини, ефірні олії, терпеноїди), на основі аналізу літературних даних та власного експерименту, наведеного у розділі 4.4, у своїх дослідженнях як можливий екстрагент ми використовували воду очищену та спирт етиловий вмістом 10, 20, 30, 40, 50, 70, 80 і 90 % етанолу.

Якість витягів оцінювали згідно з вимогами ДФУ до настойок (загальна стаття «Настойки» [58]) за відносною густиною, вмістом етанолу, сухим залишком, кількісним визначенням. Слід зазначити, що для надання певного фармакологічного ефекту лікарському препарату необхідним є присутність у витягу не тільки певної суми окремих класів БАР, але велике значення має те, які саме представники тієї чи іншої групи переходять до розчину, оскільки в рамках однієї й тієї самої групи речовини розрізняються не тільки за фізико-хімічними та хімічними властивостями, але й за своїми терапевтичними властивостями. Тому нами були проведені додаткові дослідження щодо вивчення якісного складу БАР для підтвердження правильності вибору концентрації екстрагента. Для встановлення якісного складу біологічно активних речовин в обраних об’єктах використовували загальноприйняті методи досліджень – якісні реакції, паперову (ПХ) та тонкошарову хроматографію [239, 240, 253, 268, 343].

Враховуючи, що для забезпечення комплексної дії теоретично запропонованих складів, необхідна присутність різноманітних класів БАР та певних індивідуальних речовин, ми порівнювали присутність їх в індивідуальних та складних настойках.

Враховуючи налагоджену апаратурну схему виробництва, а також матеріальну спроможність ТОВ НВФК «Ейм» та його апаратурне оснащення, для подальшої роботи на данному етапі ми використали метод мацерації, інтенсифікований примусовим перемішуванням екстрагенту.

#### 4.2.1.1. Вивчення процесу екстрагування біологічно активних речовин з фітокомпозиції для настойки «Бронхофіт»

З метою вибору екстрагенту та вивчення процесу екстракції і максимального вилучення БАР ми екстрагували суміші лікарської рослинної сировини для настойки складної «Бронхофіт» водою та водно-спиртовими розчинами з різним вмістом етанолу.

Для настойки складної «Бронхофіт» вивчали залежність виходу сухого залишку, суми флавоноїдів та суми полісахаридів (табл. 4.10).

Графіки залежності виходу сухого залишку, суми флавоноїдів та суми полісахаридів від вмісту етанолу з фітокомпозиції для настойки «Бронхофіт» наведені на рис. 4.1, 4.2, 4.3.

*Таблиця 4.10*

**Результати досліджень залежності виходу сухого залишку,  
суми флавоноїдів та суми полісахаридів від вмісту етанолу  
з фітокомпозиції для настойки «Бронхофіт»**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Вміст етанолу, %** | **Сухий залишок,%** | **Сума  флавоноїдів, %** | **Сума  полісахаридів, %** |
| 0 (вода очищена) | 1,87±0,04 | 0,015±0,001 | 0,86±0,02 |
| 10 | 2,65±0,03 | 0,017±0,001 | 0,75±0,02 |
| 20 | 3,15±0,04 | 0,023±0,001 | 0,64±0,01 |
| 30 | 3,67±0,03 | 0,029±0,001 | 0,61±0,01 |
| 40 | 4,05±0,04 | 0,035±0,001 | 0,60±0,01 |
| 50 | 4,08±0,05 | 0,034±0,001 | 0,39±0,01 |
| 60 | 4,10±0,04 | 0,036±0,001 | 0,19±0,01 |
| 70 | 4,12±0,04 | 0,036±0,001 | 0,08±0,01 |
| 80 | 3,83±0,03 | 0,033±0,001 | 0,02±0,01 |
| 90 | 3,59±0,03 | 0,028±0,001 | - |

Рис. 4.1. Графік залежності виходу сухого залишку з фітокомпозиції «Бронхофіт» від вмісту спирту етилового

Як видно з рис 4.1, значення виходу сухого залишку зростає зі збільшенням концентрації етанолу і має максимум у проміжку, коли відбувається екстракція спиртом в концентрації 40-70 %.

Рис. 4.2. Графік залежності виходу суми флавоноїдів з фітокомпозиції «Бронхофіту» від вмісту спирту етилового

Як видно з рис. 4.2, максимальний вихід суми флавоноїдів відбувається при вмісті етанолу від 40 до 70 %.

Рис. 4.3. Графік залежності виходу суми полісахаридів з фітокомпозиції «Бронхофіту» від вмісту етанолу

На рис. 4.3 наведено, що найбільша кількість суми полісахаридів екстрагується водою, а їх вміст поступово зменшується при збільшені вмісту етанолу.

З урахуванням проведених досліджень для присутності в складній настойці основних класів діючих речовин ми обрали 40%-ну концентрацію етанола для екстракції. Для доведення раціональності нашого вибору нами було проведено хроматографічне дослідження з метою визначення якісного складу БАР, що екстрагуються спиртом такої концентрації.

Індивідуальні настойки готували за основними принципами екстракції рослинних БАР з урахуванням оптимального виходу діючих речовин, що забезпечують основний фармакологічний ефект.

***Полісахариди та олігосахариди*** є необхідним компонентом настойок для лікування бронхолегеневих захворювань, оскільки вони забезпечують відхаркувальну та муколітичну дію. Присутність цього класу БАР відбувається в основному завдяки використанню коренів алтеї та листя кропиви. Як відомо, полісахариди є гідрофільними речовинами і екстрагуються з ЛРС за допомогою води. Тому для порівняння переходу цих БАР ми використали водні витяги та екстракти на 40% етанолі. Відомо, що лінійні полісахариди, до яких відносять слизи, є менш розчинними у воді, тому присутність невеликої кількості органічного розчинника може сприяти екстрагуванню цієї групи речовин, необхідної для муколітичного ефекту. Для визначення полісахаридів у лікарських засобах природного походження використовують різні методи, серед яких слід особливо відзначити хроматографію на папері та хімічні реакції.

Для визначення наявності полісахаридів відповідні настойки (коренів алтеї, листя кропиви та складної настойки «Бронхофіт») упарювали до водного залишку та додавали трикратну кількість 96% етанолу. В усіх досліджуваних настойках утворювався аморфний осад, що свідчить про наявність у сировині та настойках полісахаридів. З огляду на відхаркувальну та муколітичну активність настойки складної «Бронхофіт» ця якісна реакція була використана для ідентифікації полісахаридів, а також запропоновано контролювати їх кількісний вміст при розробці аналітичної нормативної документації на лікарський засіб.

***Флавоноїди*** є великою групою хімічних речовин, що характеризуються широким спектром фармакологічної активності залежно від їх хімічної належності. За даними віртуального скринінгу, наявність кверцетину та кемпферолу має забезпечити у складній настойці мембраностабілізувальну та мембранопротекторну дію, а кверцетин, крім того, надасть додатково протизапальних властивостей. Наявність рутину позитивно впливає на стан судин і є бажаною для препаратів більшості фармакологічних груп.

Наявність та природу флавоноїдів визначали у водно-спиртових настойках за допомогою загальновідомих якісних реакцій: ціанідинова проба за Бріантом, реакції з 3 % розчином хлориду заліза. За результатами реакцій робили висновок про присутність глікозидів флавоноїдної природи. Крім того, речовини флавоноїдної природи виявляли ПХ етилацетатних фракцій настойок у класичних системах н-бутанол–оцтова кислота–вода (4:1:2) та хлороформ–оцтова кислота–вода (13:6:2) і ТШХ в системі етилацетат–кислота мурашина–кислота оцтова льодяна–вода (14:1:1:1).

Наявність цієї групи сполук виявляли за флуоресценцією в УФ-світлі до і після обробки хроматограм парами аміаку та спиртовим розчином алюмінію хлориду. Встановлено, що в настойках міститься не менше 4 сполук флавоноїдної природи [232, 236].

Хроматографічний аналіз індивідуальних настойок та настойки складної «Бронхофіт» показав, що система етилацетат–кислота мурашина–кислота оцтова льодяна–вода (14:1:1:1) забезпечує кращий поділ речовин флавоноїдної природи, ніж класичні системи. Тому саме вона була обрана для проведення попередньої ідентифікації флавоноїдів у лікарському засобі «Бронхофіт». Результати хроматографування наведені у табл. 4.11.

При хроматографуванні зі стандартними зразками встановлено, що речовина **1** з *Rf*  **=** 0,3 відповідає рутину, а речовина **2** з *Rf*  **=** 0,6 – гіперозиду. Аналогічно речовина **1** була виявлена в настойках квіток липи та бузини чорної, а речовина **2** – в настойках коренів солодки та квіток бузини чорної.

Крім того, у настойці «Бронхофіт» було ідентифіковано ще 3 речовини флавоноїдної природи з *Rf =* 0,75; 0,5; 0,4 відповідно. Аналогічні речовини були ідентифіковані в індивідуальних настойках квіток бузини чорної, липи, нагідок, ромашки, коренів солодки та листя шавлії.

Як речовини-свідки застосовують розчини гіперозиду та рутину, що є у більшості рослин та дозволяють розділити між собою за структурою флавоноїди різних хімічних груп. На стадії пробопідготовки проводять екстракцію флавоноїдів етилацетатом. На хроматограмі розчину настойки «Бронхофіт» мають виявлятися зона коричневого кольору на рівні зони на хроматограмі розчину гіперозиду і зона коричневого кольору на рівні зони на хроматограмі розчину рутину.

У табл. 4.11 наведено якісний склад флавоноїдів, що були ідентифіковані в індивідуальних настойках кореневищ аїру, кореневищ і коренів оману, коренів алтеї, солодки, квіток липи, бузини чорної, нагідок, ромашки, листя кропиви, м’яти перцевої, шавлії та трави чебрецю.

Як видно (табл. 4.11), запропонований екстрагент дозволяє забезпечити присутність у настойці таких груп флавоноїдів, як флавоноли (кемпферол, кверцетин) та глікозиди кверцетину (ізокверцитрин, рутин і гіперозид). З урахуванням літературних даних такий комплекс речовин флавоноїдної структури може бути оптимальним для надання бажаного фармакологічного ефекту в лікарському засобі для застосування при бронхолегеневих захворюваннях.

*Таблиця 4.11*

**Флавоноїди, ідентифіковані в індивідуальних настойках лікарських рослин**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Речовина** | **Джерело визначення сполуки** | **Значення Rf в системах розчинників** | | | | | | **Флюоресценція в УФ-світлі** | | **Реактив проявлення** | **Колір** |
| **1** | | **2** | **5** | | **6** | **до обробки** | **в парах аміаку** |
| **1** | **2** | | **3** | **4** | | **5** | **6** | **7** | **8** | **9** | **10** |
| ***Флавони*** | | | | | | | | | | | |
| Лютеолін (5,7,3’,4’-тетраідроксифлавон) | Квітки бузини, липи, ромашки, корені солодки, листя шавлії | 0,67 | | 0,41 | - | | - | Жовта | Яскраво-жовта | А | Зелений |
| ***Флавоноли*** | | | | | | | | | | | |
| Кемпферол (3,5,7,4'-тетрагідроксифлавон) | Квітки бузини, липи, ромашки, корені солодки, алтеї, кореневища та корені оману, листя м’яти, шавлії, кропиви, трава чебрецю | 0,79 | | 0,10 | 0,55 | | - | Жовта | Яскраво-жовта | А | Зелений |
| Кверцетин  (3,5,7,3',4'-пентагідроксифлавон) | Квітки бузини, липи, ромашки, корені солодки, алтеї, кореневища та корені оману, листя м’яти, шавлії, кропиви, трава чебрецю | 0,71 | | 0,44 | 0,32 | | - | Жовта | Яскраво-жовта | А | Зелений |
| Мірицетин  (3,5,7,3’,4’,5’-гексагідроксифлавон) | Квітки бузини, липи, листя шавлії, м’яти, кореневища та корені оману, трава чебрецю | - | | - | 0,18 | | - | Жовта | Яскраво-жовта | А | Зелений |
| Ізорамнетин  (3,5,7,4'-тетрагідрокси-3'-метоксифлавон) | Квітки бузини, липи, ромашки, корені солодки, листя шавлії, м’яти, кропиви, трава чебрецю | 0,85 | | - | 0,73 | | - | Жовта | Яскраво-жовта | А | Зелений |

*Продовж. табл. 4.11*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1** | **2** | | **3** | **4** | | **5** | **6** | | **7** | | **8** | | **9** | | **10** |
| ***Глікозиди кверцетину*** | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ізокверцитрин  (кверцетин-3-О-β-D-глюкопіранозид) | Квітки бузини, липи, ромашки, корені солодки, листя шавлії | 0,63 | | 0,39 | - | | 0,5 | Темно-коричнева | | Яскаво-жовта | | А | | Зелений | |
| Рутин (кверцетин-3-О-β-D-рутинозид) | Квітки липи, бузини | 0,55 | | 0,43 | - | | 0,3 | Яскраво-жовта | | Жовта | | А | | Жовтий | |
| Гіперозид (кверцетин-3-О-β-D-галактопіранозид) | Квітки бузини, корені солодки | 0,68 | | 0,23 | - | | 0,6 | Темна | | Яскраво-жовта | | А | | Яскраво-жовтий | |
| ***Глікозиди кемпферолу*** | | | | | | | | | | | | | | | |
| Астрагалін (кемпферол-3-О-β-D-глюкопіранозид) | Квітки бузини, липи, ромашки, корені солодки, листя шавлії | 0,81 | | 0,38 | - | | 0,75 | Жовта | | Жовто-коричнева | | А | | Жовтий | |
| ***Глікозиди ізорамнетину*** | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ізорамнетина 3-О-β-D-глюкопіранозид | Квітки бузини, липи, ромашки, корені солодки, листя шавлії | 0,46 | | 0,59 | - | | 0,4 | Жовта | | Жовто-коричнева | | А | | Жовтий | |

|  |  |
| --- | --- |
| ***Системи розчинників:***  1 – н-бутанол–кислота оцтова–вода (4:1:2);  2 – 15 % кислота оцтова;  5 – хлороформ–кислота оцтова–вода (13:6:2);  6 – етилацетат–кислота мурашина–кислота оцтова льодяна–вода (14:1:1:1) | ***Реактиви проявлення:***  А – 1 % розчин заліза хлориду окисного |

***Гідроксикоричні кислоти,*** за даними комп’ютерного прогнозу, є важливими для прояву фармакологічного ефекту складної настойки. Їх наявність та якісний склад вивчали двомірною ПХ в системах н-бутанол–оцтова кислота–вода (4:1:2) та 15% оцтовій кислоті з достовірним зразком хлорогенової кислоти (Sigma Chemical Company, США), а також методом ТШХ в системі етилацетат–кислота мурашина–кислота оцтова льодяна–вода (14:1:1:1) [121]. Настойки упарювали до водного залишку та фракціонували етилацетатом. Для хроматографування використовували етилацетатні фракції отриманих водних залишків настойок. Сполуки етилацетатної фракції на хроматограмі дають позитивну реакцію з розчином хлориду заліза (ІІІ), що свідчить про їх фенольну природу. Сіро-зелений колір, що утворюється при цьому, доводить присутність в молекулах *орто*-діоксигрупи. З розчином бромкрезолового зеленого ці сполуки утворюють синьо-зелене забарвлення, що підтверджує їхню кислотну природу. При хроматографуванні речовини етилацетатної фракції мають в УФ-світлі блакитне забарвлення різної інтенсивності, яке підсилюється або змінюється в зелено-блакитне під дією парів амоніаку. Це характерно для похідних коричної кислоти. Таким чином, у настойках було ідентифіковано не менше 3 похідних гідроксикоричної кислоти, у тому числі хлорогенову кислоту . У табл. 4.12 наведено якісний склад гідроксикоричних кислот, що були ідентифіковані в індивідуальних настойках кореневищ аїру, кореневищ і коренів оману, коренів алтеї, солодки, квіток липи, бузини чорної, нагідок, ромашки, листя кропиви, м’яти перцевої, шавлії та трави чебрецю.

Як видно з отриманих експериментальних даних, за таких умов екстракції у настойку складну «Бронхофіт» потрапляють такі гідроксикоричні кислоти, як кавова, *п*-кумарова та ферулова і не потрапляють хлорогенова та неохлорогенова. Враховуючи дані літератури та комп’ютерного прогнозу про перспективність присутності у засобі даного фармакологічного направлення саме кавової, п-кумарової та ферулової кислот, можна відзначити, що запропонований спосіб екстракції та ектрагент є прийнятним для екстрагування необхідних БАР з групи гідроксикоричних кислот.

*Таблиця 4.12*

**Гідроксикоричні кислоти, ідентифіковані у індивідуальних настойках лікарських рослин**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Речовина** | **Джерело визначення сполуки** | **Значення Rf в системах розчинників** | | | | | **Флюоресценція в УФ-світлі** | | **Реактив проявлення** | **Колір на хроматограмі** |
| **1** | **2** | | **6** | | **без  обробки** | **в парах  аміаку** |
| Кавова кислота  (3,4-дигідроксико-рична кислота) | Кореневища та корені оману, квітки ромашки, квітки бузини, трава чебрецю, корені алтеї, листя шавлії | 0,8 | | 0,5 | | 0,95 | Блакитна | Яскраво-блакитна | А  Б | Сіро-зелений |
| *п*-Кумарова кислота  (4-гідроксикорична кислота) | Кореневища аїру, квітки бузини, квітки нагідок, кореневища та корені оману, корені алтеї, трава чебрецю, корені солодки, квітки ромашки, листя шавлії | 0,9 | | 0,6 | | 0,85 | Фіолетова | Яскраво-фіолетова | А  Б | Сіро-зелений |
| Ферулова кислота  (4-гідрокси-5-метокси-корична кислота) | Кореневища аїру, корені солодки, листя кропиви, квітки бузини, квітки нагідок, квітки ромашки, трава чебрецю, листя м’яти, | 0,88 | | 0,55 | | 0,9 | Фіолетова | Яскраво-фіолетова | А  Б | Сіро-зелений |
| Хлорогенова кислота  (5-О-кофеїл-D-хінна  кислота) | Кореневища аїру, квітки нагідок, листя кропиви, квітки липи, квітки ромашки | 0,62 | | 0,7 | | 0,8 | Блакитна | Зелено-блакитна | А  Б | Коричневий  Сіро-зелений |
| Неохлорогенова кислота  (3-О-кофеїл-D-хінна  кислота) | Квітки нагідок, листя кропиви, квітки ромашки | 0,64 | | 0,75 | | 0,7 | Блакитна | Зелено-блакитна | А  Б | Коричневий  Сіро-зелений |

|  |  |
| --- | --- |
| ***Системи розчинників***:  1 – н-бутанол–кислота оцтова–вода (4:1:2);  2 – 15 % кислота оцтова;  6 – етилацетат–кислота мурашина–кислота оцтова льодяна–вода (14:1:1:1). | ***Реактиви проявлення***:  А – 1 % розчин заліза хлориду окисного;  Б – діазореактив. |

***Кумарини,*** відповідно до досвіду застосування рослин, здатні чинити спазмолітичну, антибактеріальну та іммуномодулювальну дію. Найбільш перспективними з них є скополетин та його аналоги. Кумарини представлені практично в усіх видах відібраної ЛРС. Часто вони є необхідними для забезпечення комплексної дії БАР. З огляду на хімічний склад досліджуваних речовин нами проводилось визначення кумаринів та їх диференціація від хімічно близьких гідроксикоричних кислот методом ТШХ. Для виявлення кумаринових сполук спирто-водні залишки настойок упарювали і фракціонували ефіром. Отримані ефірні витяги хроматографували на папері в системах хлороформ (формамід 25 %), гексан (формамід 25 %) та на пластинках Silicagel 60 F 254 (Merck) у системі бензол–етилацетат (3:2). При перегляді хроматограм у фільтрованому УФ‑світлі та обробці 10% спиртовим розчином калію гідроксиду та діазореактивом виявлено не менше 4 речовин кумариновоїприроди, дві з яких були ідентифіковані як скополетин (Rf = 0,6) та умбеліферон (Rf = 0,3). Для диференціації виявлених речовин кумаринової природи від похідних коричної кислоти нами була проведена реакція відщеплення різних замісників у кумариновому ядрі йодистоводневою кислотою в середовищі рідкого фенолу і оцтового ангідриду. Для цього ефірні витяги упарювали до видалення розчинників, а залишок змішували з 3 мл суміші, що складається з кислоти йодистоводневої, рідкого фенолу та оцтового ангідриду, взятих у співвідношенні (6:1:1). Колбу зі зворотним холодильником нагрівали на гліцериновому обігрівачі до 130–1350С протягом 2-х годин.

Реакційну суміш охолоджували, розбавляли водою до об’єму 50 мл, переносили в розподільну лійку, обробляли етилацетатом 2 рази по 0,1 мл і хроматографували на папері в системі гексан (формамід 25 %) паралельно з достовірним зразком кумарину. Після хроматографування хроматограму висушували і обробляли 10% спиртовим розчином калію гідроксиду і переглядали в УФ‑світлі. При цьому виявлена пляма із блакитно-зеленою флуоресценцією, що збігається за значенням Rf і кольором флуоресценції з достовірним зразком кумарину (Sigma Chemical Company, США) і свідчить про присутність у дослідній сировині речовин кумаринової природи.

У табл. 4.13 наведено якісний склад похідних кумарину, що були ідентифіковані в настойці складній «Бронхофіт» та індивідуальних настойках кореневищ аїру, кореневищ і коренів оману, коренів алтеї, солодки, квіток липи, бузини чорної, нагідок, ромашки, листя кропиви, м’яти перцевої, шавлії та трави чебрецю.

Як видно з даних, наведених у табл. 4.13, вірогідно, настойка складна «Бронхофіт» містить такі кумарини, як скополетин, дафноретин, скополін та скимін. З коренів оману в настойку за таких умов екстрагування не переходять умбеліферон та кумарин. З огляду на внесок різних кумаринів у фармакологічний ефект препарату «Бронхофіт» саме присутність кумаринів з групи скополетину може забезпечити необхідну фармакологічну дію.

***Ефірні олії*** рослин, що входять до складу настойки складної «Бронхофіт», виявляють свою фармакологічну дію за рахунок різних груп терпеноїдів. При розробці складу настойки «Бронхофіт» ми використовували такі ефіроолійні рослини, як аїр, липу, оман, м’яту перцеву, ромашку, чебрець та шавлію, і проводили ідентифікацію терпеноїдів. Як відомо, терпеноїди за своїми властивостями є ліпофільними речовинами, тому їх екстракцію з рослинної сировини здійснювали 70% спиртом.

Для ідентифікації терпеноїдів та їх порівняння з настойкою «Бронхофіт» з водних залишків настойок отримували хлороформні витяги, відганяли розчинник, розчиняли в спирті та методом ТШХ хроматографували в системі розчинників бензол–етилацетат–96 % спирт етиловий (75:5:0,5).

Як речовину-свідок використовували хлороформний витяг з кореневищ з коренями оману, відносно якого описували розташування зон терпеноїдів. Детектування проводили за допомогою сірчанокислого розчину при нагріванні.

*Таблиця 4.13*

**Похідні кумарину, ідентифіковані у індивідуальних настойках лікарських рослин**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Речовина** | **Джерело визначення сполуки** | **Значення Rf в системах розчинників** | | **Флюоресценція в УФ-світлі** | |
| **3** | **4** | **без обробки** | **після обробки розчином лугу** |
| Кумарин | Кореневища та корені оману | - | 0,75 | Блідо-блакитна | Яскраво-блакитна |
| Умбеліферон  (7-гідроксикумарин) | Кореневища та корені оману | 0,36 | 0,7 | Блакитна | Яскраво-блакитна |
| Скополетин  (6-метоки-7-гідроксикумарин) | Кореневища та корені оману, корені алтеї, квітки липи, квітки бузини, листя кропиви | 0,58 | 0,6 | Яскраво-блакитна | Зелено-блакитна |
| Дафноретин  (2-метокси-6-окси-3,7'-дикумариновий ефір) | Кореневища та корені оману, корені алтеї, корені солодки, квітки липи, квітки бузини, квітки нагідок, квітки ромашки, листя кропиви | 0,85 | 0,4 | Зелено-блакитна | Посилення забарвлення |
| Скополін  (6-метокси-7-(0-(-D-глюкопіранозил)-кумарин) | Кореневища аїру, кореневища та корені оману, корені алтеї, корені солодки, квітки липи, квітки бузини, квітки нагідок, листя кропиви | 0,24 | 0,3 | Блакитна | Яскраво-блакитна |
| Скимін (7-(0-(-D-глюкопіранозил)-кумарин) | Корені алтеї, корені солодки,  листя кропиви | 0,38 | 0,2 | Блакитна | Яскраво-блакитна |

***Системи розчинників:*** 3 – хлороформ (формамід 25 %); 4 – бензол-етилацетат (3:2).

На хроматограмі настойки складної «Бронхофіт» виявились зони темно-фіолетового кольору з *Rf =* 0,9 (аналогічні плями – на хроматограмах індивідуальних настойок квіток бузини чорної, ромашки, коренів солодки та трави чебрецю), зони коричневого кольору з *Rf =* 0,8 (аналогічна пляма – на хроматограмі індивідуальної настойки квіток ромашки), зони темно-фіолетового кольору з *Rf =* 0,7 (аналогічні плями – на хроматограмах індивідуальних настойок кореневищ та коренів оману, кореневищ аїру, квіток липи, бузини, ромашки та трави чебрецю), з *Rf =* 0,6 (аналогічні плями – на хроматограмах індивідуальних настойок кореневищ аїру, оману, квіток липи, нагідок, ромашки, листя м’яти перцової та шавлії), з *Rf =* 0,5 (аналогічні плями – на хроматограмах індивідуальних настойок кореневищ та коренів оману, квіток ромашки, коренів солодки, трави чебрецю та листя шавлії), з *Rf =* 0,35 (аналогічні плями – на хроматограмах індивідуальних настойок коренів алтеї та листя кропиви), з *Rf =* 0,2 (аналогічні плями – на хроматограмах індивідуальних настойок коренів алтеї, кореневищ та коренів оману, квіток нагідок та листя шавлії), зони рожевого кольору з *Rf =* 0,1 (аналогічна пляма – на хроматограмі індивідуальної настойки коренів солодки).

Як видно з результатів експериментального дослідження, використання 40% спирту дозволяє екстрагувати практично всі групи терпеноїдів, наявних у вихідній сировині (табл. 4.14).

Таким чином, попередні хімічні дослідження показали, що настойка складна «Бронхофіт» при проведенні сумарної екстракції 40% етанолом містить основні групи БАР, що відповідають за фармакологічний ефект ― полісахариди, флавоноїди, терпеноїди, кумарини та гідроксикоричні кислоти.

*Таблиця 4.14*

**Терпеноїди, ідентифіковані в індивідуальних настойках  
лікарських рослин**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Речовина** | **Джерело визначення  сполуки** | **Значення Rf у системі розчинників бензол-етилацетат-96% спирт етиловий (75:5:0,5)** | **Виявлення на хроматограмі (сірчанокислий розчин при  нагріванні)** |
| Цимол | Квітки бузини, ромашки, корені солодки, трава  чебрецю | 0,9 | Темно-фіолетовий |
| Хамазулен | Квітки ромашки | 0,8 | Коричневий |
| Алантолактон | Кореневища та корені оману, кореневища аїру, квітки липи, бузини,  ромашки, трава чебрецю | 0,7 | Темно-фіолетовий |
| Лімонен | Кореневища аїру, кореневища та корені оману, квітки липи, нагідок, ромашки, листя м’яти, шавлії | 0,6 | Синьо-фіолетовий |
| Камфен | Кореневища та корені оману, квітки ромашки, корені солодки, листя  шавлії, трава чебрецю | 0,5 | Фіолетовий |
| α-Терпінен | Корені алтею, листя кропиви | 0,35 | Фіолетовий |
| Борнеол | Кореневища та корені оману, квітки нагідок,  корені алтеї, листя шавлії | 0,2 | Темно-фіолетовий |
| Гліциретинова кислота | Корені солодки | 0,1 | Рожевий |

#### 4.2.1.2. Вивчення процесу екстрагування біологічно активних речовин з фітокомпозиції для настойки «Гінекофіт»

Для настойки складної «Гінекофіт» вивчали залежність виходу сухого залишку, суми гідроксикоричних кислот та суми флавоноїдів (табл. 4.15).

*Таблиця 4.15*

**Результати досліджень залежності виходу сухого залишку,   
суми гідроксикоричних кислот, суми флавоноїдів від вмісту етанолу з  
фітокомпозиції для настойки «Гінекофіт»**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Вміст спирту  етилового, %** | **Сухий  залишок,%** | **Сума гідроксикоричних кислот,%** | **Сума  флавоноїдів,%** |
| 0 (вода очищена) | 1,96±0,04 | 0,151±0,007 | 0,022±0,001 |
| 10 | 2,39±0,04 | 0,174±0,006 | 0,027±0,001 |
| 20 | 2,77±0,03 | 0,188±0,005 | 0,038±0,001 |
| 30 | 2,88±0,05 | 0,226±0,008 | 0,047±0,001 |
| 40 | 2,99±0,05 | 0,263±0,007 | 0,062±0,002 |
| 50 | 3,15±0,05 | 0,324±0,007 | 0,075±0,002 |
| 60 | 3,32±0,04 | 0,392±0,008 | 0,079±0,002 |
| 70 | 3,43±0,05 | 0,422±0,006 | 0,088±0,002 |
| 80 | 3,35±0,04 | 0,431±0,006 | 0,085±0,002 |
| 90 | 2,88±0,04 | 0,395±0,006 | 0,073±0,002 |

Графіки залежності виходу суми гідроксикоричних кислот, суми флавоноїдів від вмісту етанолу з фітокомпозиції для настойки «Гінекофіт» наведені на рис. 4.4, 4.5, 4.6.

Рис. 4.4. Графік залежності виходу екстрактивних речовин з фітокомпозиції «Гінекофіт» від вмісту спирту етилового

Як видно з рис. 4.4 сухий залишок у настойці складній «Гінекофіт» зростає зі збільшенням вмісту етанолу і досягає максимального значення при концентрації етанолу 70 %.

Результати визначення кількісного вмісту гідроксикоричних кислот та флавоноїдів у настойці складній «Гінекофіт», наведені на рис. 4.5 та 4.6, свідчать, що вміст етанолу значно впливає на вихід цих БАР з рослинної сировини.

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

З урахуванням проведених досліджень та ліпофільного характеру більшості діючих речовин нами була попередньо обрана концентрація спирту етилового для максимального переходу всіх діючих речовин 70%.

Рис. 4.5. Графік залежності виходу суми гідроксикоричних кислот з фітокомпозиції «Гінекофіт» від концентрації спирту етилового

Рис. 4.6. Графік залежності виходу суми флавоноїдів з фітокомпозиції «Гінекофіт» від вмісту спирту етилового

Як і для «Бронхофіту», ми провели хроматографічні дослідження якісного складу БАР за умови екстракції 70% спиртом. Об’єктами дослідження стали настойка складна «Гінекофіт» і трава барвінку малого, кореневища аїру, квітки ромашки, трава звіробою, чистотілу, деревію, грициків звичайних, материнки та квітки нагідок, з яких відповідно 70 % етанолом були отримані настойки у співвідношенні 1:5, оскільки нами визначена максимальна віддача цільових продуктів при використанні мінімальної кількості екстрагенту в цьому співвідношенні.

***Гідроксикоричні кислоти*** вивчали методом двомірної ПХ в системах н-бутанол–оцтова кислота–вода (4:1:2) та 15% оцтова кислота з вірогідним зразком хлорогенової кислоти (Sigma Chemical Company, США) та методом ТШХ в системі етилацетат–кислота мурашина–кислота оцтова льодяна–вода (43:3:3:3) [392]. Настойки упарювали до водного залишку та фракціонували етилацетатом. Для хроматографування використовували етилацетатні фракції отриманих водних залишків настойок. Сполуки етилацетатної фракції на хроматограмі дають позитивну реакцію з розчином хлориду заліза (ІІІ), що свідчить про їх фенольну природу. Сіро-зелений колір, що утворюється при цьому, доводить присутність у молекулах ортодіоксигрупи. З розчином бромкрезолового зеленого ці сполуки утворюють синьо-зелене забарвлення, що підтверджує їхню кислотну природу. При хроматографуванні речовини етилацетатної фракції мають в УФ-світлі блакитне забарвлення різної інтенсивності, яке підсилюється або змінюється на зелено-блакитне під дією парів аміаку. Це характерно для похідних коричної кислоти. Таким чином, в настойках було ідентифіковано не менше 3 похідних гідроксикоричної кислоти (рис. 4.5), у тому числі хлорогенову кислоту (Rf = 0,35). Якісний склад гідроксикоричних кислот, що були ідентифіковані в індивідуальних настойках трави барвінку малого, кореневищ аїру, квіток ромашки, трави звіробою, чистотілу, деревію, грициків, материнки, квіток нагідок наведено у табл. 4.16.

Як видно з даних табл. 4.16, 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 екстрагент 40% спирту (настойка «Бронхофіт»).

*Таблиця 4.16*

**Гідроксикоричні кислоти, ідентифіковані в індивідуальних настойках лікарських рослин**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Речовина** | **Джерело  визначення  сполуки** | **Значення Rf  у системах  розчинників** | | | **Флуоресценція в УФ-світлі** | | **Реактив проявлення** | **Колір на  хроматографі** |
| **1** | **2** | **7** | **без обробки** | **в парах  аміаку** |
| *п*-Кумарова кислота (4-гідрокси-корична кислота) | Кореневища аїру, квітки ромашки, нагідок | 0,9 | 0,6 | 0,85 | Фіолетова | Яскраво-фіолетова | А  Б | Сіро-зелений |
| Ферулова кислота  (4-гідрокси-5-метокси-корична кислота) | Квітки ромашки, нагідок, трава звіробою | 0,88 | 0,55 | 0,9 | Фіолетова | Яскраво-фіолетова | А  Б | Сіро-зелений |
| Хлорогенова кислота (5-О-кофеїл-D-хінна кислота) | Квітки ромашки, трава барвінку малого, чистотілу | 0,62 | 0,7 | 0,8 | Блакитна | Зелено-блакитна | А  Б | Коричневий  Сіро-зелений |
| Неохлорогенова кислота  (3-О-кофеїл-D-хінна кислота) | Трава барвінку малого, деревію, грициків звичайних | 0,64 | 0,75 | 0,7 | Блакитна | Зелено-блакитна | А  Б | Коричневий  Сіро-зелений |

|  |  |
| --- | --- |
| ***Системи розчинників:***  1 – н-бутанол–кислота оцтова–вода (4:1:2);  2 – 15 % кислота оцтова;  7 – етилацетат–кислота мурашина–кислота оцтова льодяна–вода (43:3:3:3) | ***Реактиви проявлення:***  А – 1 % розчин заліза хлориду окисного;  Б – діазореактив |

Наявність ***флавоноїдів*** у водно-спиртових настойках за допомогою загальновідомих якісних реакцій: ціанідинової проби за Бріантом, реакції з 3 % розчином хлориду заліза. За результатами реакцій робили висновок про присутність глікозидів флавоноїдної природи.

Крім того, речовини флавоноїдної природи виявляли ПХ етилацетатних фракцій настойок у класичних системах н-бутанол–оцтова кислота–вода (4:1:2) та хлороформ–оцтова кислота–вода (13:6:2) і ТШХ в системі етилацетат–кислота мурашина–кислота оцтова льодяна–вода (43:3:3:3). Цю групу сполук виявляли за флуоресценцією в УФ-світлі до і після обробки хроматограм парами аміаку та спиртовим розчином алюмінію хлориду. Встановлено, що у настойках міститься не менше 4 сполук флавоноїдної природи.

Хроматографічний аналіз індивідуальних настойок показав, що система етилацетат–кислота мурашина–кислота оцтова льодяна–вода (43:3:3:3) забезпечує кращий поділ речовин флавоноїдної природи, ніж класичні системи. Тому ця система була обрана для проведення ідентифікації флавоноїдів у лікарському засобі «Гінекофіт». При хроматографуванні зі стандартними зразками встановлено, що речовина **1** з *Rf*  **=** 0,3 відповідає рутину, а речовина **2** з *Rf*  **=** 0,6 – гіперозиду. Аналогічно речовина **1** була виявлена в настойках трави звіробою та грициків звичайних, а речовина **2** – в настойках квіток ромашки, нагідок та трави звіробою. Крім того, в настойці «Гінекофіт» було ідентифіковано ще 2 речовини флавоноїдної природи з *Rf =* 0,5 (аналогічна речовина була ідентифікована в індивідуальних настойках трави звіробою, грициків і материнки) та з *Rf =* 0,4 (аналогічна речовина була ідентифікована у індивідуальних настойках квіток ромашки, нагідок та трави материнки).

Якісний склад флавоноїдів, що були ідентифіковані в індивідуальних настойках трави барвінку малого, кореневищ аїру, квіток ромашки, трави звіробою, чистотілу, деревію, грициків, материнки, і квіток нагідок наведені у табл. 4.17.

*Таблиця 4.17*

**Флавоноїди, ідентифіковані в індивідуальних настойках лікарських рослин**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Речовина** | **Джерело визначення сполуки** | **Значення Rf у системах розчинників** | | | | **Флуоресценція в  УФ-світлі** | | **Реактив проявлення** | **Колір** |
| **1** | **2** | **5** | **6** | **до обробки** | **в парах аміаку** |
| **1** | **2** | **3** | **4** | **5** | **6** | **7** | **8** | **9** | **10** |
| ***Флавони*** | | | | | | | | | |
| Лютеолін (5,7,3’,4’-тетраідроксифлавон) | Квітки ромашки, трава звіробою, грициків, квітки нагідок | 0,67 | 0,41 | - | - | Жовта | Яскраво-жовта | А | Зелений |
| ***Флавоноли*** | | | | | | | | | |
| Кемпферол (3,5,7,4'-тетрагідроксифлавон) | Квітки ромашки, трава барвінку, звіробою, деревію, квітки нагідок | 0,79 | 0,10 | 0,55 | - | Жовта | Яскраво-жовта | А | Зелений |
| Кверцетин  (3,5,7,3',4'-пентагідроксифлавон) | Квітки ромашки, трава барвінку, звіробою, деревію, чистотілу, квітки нагідок, кореневища аїру | 0,71 | 0,44 | 0,32 | - | Жовта | Яскраво-жовта | А | Зелений |
| Мірицетин  (3,5,7,3’,4’,5’-гексагідроксифлавон) | Квітки ромашки, трава звіробою, материнки, грициків | - | - | 0,18 | - | Жовта | Яскраво-жовта | А | Зелений |
| Ізорамнетин  (3,5,7,4'-тетрагідрокси-3'-метоксифлавон) | Квітки ромашки, нагідок, трава звіробою, материнки | 0,85 | - | 0,73 | - | Жовта | Яскраво-жовта | А | Зелений |

*Продовж. табл. 4.17*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1** | **2** | **3** | **4** | **5** | **6** | **7** | **8** | **9** | **10** |
| ***Глікозиди кверцетину*** | | | | | | | | | |
| Ізокверцитрин  (кверцетин-3-О-β-D-глюкопіранозид) | Ттрава звіробою, грициків, материнки | 0,63 | 0,39 | - | 0,5 | Темно-коричнева | Яскаво-жовта | А | Зелений |
| Рутин (кверцетин-3-О-β-D-рутинозид) | Трава звіробою, грициків | 0,55 | 0,43 | - | 0,3 | Яскраво-жовта | Жовта | А | Жовтий |
| Гіперозид (кверцетин-3-О-β-D-галактопіранозид) | Квітки ромашки, нагідок, трава звіробою | 0,68 | 0,23 | - | 0,6 | Темна | Яскраво-жовта | А | Яскраво-жовтий |
| Глікозиди ізорамнетину | | | | | | | | | |
| Ізорамнетина 3-О-β-D-глюкопіранозид | Квітки ромашки, нагідок, трава материнки | 0,46 | 0,59 | - | 0,4 | Жовта | Жовто-коричнева | А | Жовтий |

|  |  |
| --- | --- |
| ***Системи розчинників:***  1 – н-бутанол–кислота оцтова–вода (4:1:2);  2 – 15 % кислота оцтова;  5 – хлороформ–кислота оцтова–вода (13:6:2);  6 – етилацетат–кислота мурашина–-кислота оцтова льодяна–вода (14:1:1:1). | ***Реактиви проявлення:***  А – 1 % розчин заліза хлориду окисного. |

Слід зазначити, що, незважаючи на підвищення концентрації спирту, у настойці «Гінекофіт» виявлено ті самі флавоноїди, які були ідентифіковані у «Бронхофіті». Це цілком природно, оскільки більшість з них є глікозидами, що краще розчиняються у спирто-водних сумішах. Оскільки флавоноїди підвищують міцність кровоносних судин та забезпечують гемостатичну дію [302], це має велике значення для загального терапевтичного ефекту настойки складної «Гінекофіт». Тому при проведенні стандартизації препарату рекомендується проводити їх ідентифікацію та визначення кількісного вмісту.

Для виявлення ***кумаринових*** сполук спирто-водні залишки настойок фракціонували ефіром. Якісний склад кумаринів, що були ідентифіковані в індивідуальних настойках трави барвінку малого, кореневищ аїру, квіток ромашки, трави звіробою, чистотілу, деревію, грициків, материнки і квіток нагідок наведено у табл. 4.18.

Відповідно до отриманих експериментальних даних серед кумаринів, що екстрагуються 70% спиртом у настойку складну «Гінекофіт», виявлено кумарин та умбеліферон у порівнянні з настойкою «Бронхофіт».

***Алкалоїди,*** що входять до складу чистотілу та барвінку, забезпечують спазмолітичний ефект. Хелідонін, хелеритрин та сангвінарин, що входять до складу чистотілу, мають ізохінолінову природу і є ефективними спазмолітиками. Алкалоїди барвінку (вінкамінорин) мають більш складну хімічну будову. Алкалоїди в індивідуальних настойках та сумарному екстракті визначали методом ТШХ етилацетатних фракцій. Для цього хроматограми, які залишилися після виявлення флавоноїдів у системі етилацетат–кислота мурашина–кислота оцтова льодяна–вода (43:3:3:3), проявляли спиртовим розчином реактиву Дрангендорфа.

На хроматограмі настойки складної «Гінекофіт» проявилися жовтогарячі плями з *Rf =* 0,6; 0,3 відповідно; аналогічні плями проявилися на хроматограмі індивідуальної настойки трави чистотілу, крім того, в складі останньої додатково проявилась пляма з *Rf =* 0,35; 0,5, що свідчить про наявність у ній алкалоїдів хелідоніну, хелеритрину та сангвінарину.

*Таблиця 4.18*

**Похідні кумарину, ідентифіковані в індивідуальних настойках   
лікарських рослин**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Речовина** | **Джерело  визначення сполуки** | **Значення Rf у системах розчинників** | | **Флуоресценція в УФ-світлі** | |
| **3** | **4** | **без  обробки** | **обробка розчином лугу** |
| Кумарин | Трава чистотілу, деревію | - | 0,75 | Блідо-блакитна | Яскраво-блакитна |
| Умбеліферон  (7-гідроксикумарин) | Трава материнки, квітки нагідок | 0,36 | 0,7 | Блакитна | Яскраво-блакитна |
| Скополетин  (6-метоки-7-гідроксикумарин) | Квітки ромашки, трава деревію | 0,58 | 0,6 | Яскраво-блакитна | Зелено-блакитна |
| Дафноретин  (2-метокси-6-окси-3,7'-дикумариновий ефір) | Кореневища аїру, квітки ромашки, трава звіробою, деревію | 0,85 | 0,4 | Зелено-блакитна | Посилення забарвлення |
| Скополін  (6-метокси-7-(0-(-D-глюкопіранозил)-кумарин) | Трава материнки | 0,24 | 0,3 | Блакитна | Яскраво-блакитна |

***Системи розчинників:***

3 – хлороформ (формамід 25 %);

4 – бензол – етилацетат (3:2).

Оскільки алкалоїди навіть у малих дозах мають значну фармакологічну активність на організм людини, а у випадку з препаратом «Гінекофіт» забезпечують судинорозширювальну і спазмолітичну дії, при стандартизації препарату необхідно проводити їх ідентифікацію.

Для цього 25 мл препарату поміщали у колбу ємністю 100 мл і упарювали на киплячій водяній бані під вакуумом до злегка вологого залишку. Вміст колби охолоджували до кімнатної температури, додавали 15 мл оцтової кислоти розведеної, приєднували зворотний холодильник і нагрівали на водяній бані протягом 30 хв, щоб утворилися оцтові солі алкалоїдів і відбулася їх екстракція. Охолоджували до кімнатної температури і відстоювали при 10-12ºС протягом 30 хв. Фільтрували крізь лійку зі складчастим фільтром до ділильної лійки ємністю 100 мл, додавали близько 10 мл аміаку розчину концентрованого до рН 10 (за універсальним індикаторним папером) для переведення алкалоїдів у основи.

Проводили екстракцію алкалоїдів 20 мл хлороформу, хлороформний витяг фільтрували у круглодонну колбу ємністю 100 мл крізь лійку зі складчастим фільтром з 20 г натрію сульфату безводного для висушування екстракту. Процедуру екстракції та фільтрування проводили ще двічі, порціями по 15 мл хлороформу. Об’єднані хлороформні витяги упарювали на киплячій водяній бані під вакуумом до злегка вологого залишку. До залишку додавали ацетон і перемішували. На фільтрувальний папір в одну точку наносили 0,02 мл ацетонового розчину та обприскували розчином калію йодовісмутату. Наявність алкалоїдів підтвердила поява оранжевого забарвлення.

Проведені хімічні дослідження показали, що настойка складна з умовною назвою «Гінекофіт» при екстракції 70% етиловим спиртом містить БАР, що забезпечують фармакологічний ефект з груп флавоноїдів, кумаринів, гідроксикоричних кислот та алкалоїдів.

#### 4.2.1.3. Вивчення процесу екстрагування біологічно активних речовин з фітокомпозиції для настойки «Простатофіт»

Для настойки складної «Простатофіт» вивчали залежність виходу сухого залишку, суми кумаринів та ефірної олії як основних груп діючих речовин (табл. 4.19).

*Таблиця 4.19*

**Результати досліджень залежності виходу сухого залишку,   
суми кумаринів і ефірної олії від вмісту етанолу з фітокомпозиції   
для настойки «Простатофіт»**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Вміст спирту  етилового, %** | **Сухий  залишок,%** | **Сума кумаринів,%** | **Ефірна олія,%** |
| 0 (вода очищена) | 3,32±0,05 | 0,074±0,002 | – |
| 10 | 3,67±0,06 | 0,085±0,002 | – |
| 20 | 3,93±0,06 | 0,107±0,003 | – |
| 30 | 4,25±0,05 | 0,116±0,002 | 0,052±0,005 |
| 40 | 4,38±0,05 | 0,127±0,003 | 0,061±0,005 |
| 50 | 4,40±0,05 | 0,133±0,002 | 0,066±0,005 |
| 60 | 4,45±0,05 | 0,143±0,003 | 0,108±0,004 |
| 70 | 4,50±0,06 | 0,148±0,003 | 0,165±0,003 |
| 80 | 4,22±0,05 | 0,139±0,003 | 0,181±0,004 |
| 90 | 3,85±0,07 | 0,123±0,003 | 0,186±0,004 |

Графіки залежності виходу суми кумаринів та ефірної олії від вмісту етанолу з фітокомпозиції «Простатофіту» наведені на рис. 4.7, 4.8, 4.9.

Рис. 4.7. Графік залежності виходу сухого залишку з фітокомпозиції «Простатофіт» від вмісту спирту етилового

Як видно з рис. 4.7, вихід сухого залишку у настойці складній «Простатофіт» зростає зі збільшенням вмісту етанолу і досягає максимального значення при його концентрації 70 %.

Рис. 4.8. Графік залежності виходу суми кумаринів з фітокомпозиції «Простатофіт» від вмісту спирту етилового

Як видно з рис. 4.8, вміст кумаринів поступово зростає і досягає максимального значення при концентрації спирту етилового 70%.

Рис. 4.9. Графік залежності виходу ефірної олії з фітокомпозиції «Простатофіт» від спирту етилового

Як видно з рис. 4.9, визначення ефірної олії, яка міститься в більшості рослинної сировини, що входить до складу «Простатофіту», починається, коли концентрація спирту становить понад 30%. Зі збільшенням вмісту етанолу в складі екстрагенту вихід ефірної олії з фітокомпозиції «Простатофіт» зростає.

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

Об′єктами досліджень також були індивідуальні настойки коренів кропиви, кореневищ аїру, квіток ромашки, трави буркуну лікарського, чистотілу, кропиви собачої, бруньок берези, плодів софори японської, листя шавлії, отримані спиртом етиловим 70 % у співвідношенні 1:5.

***Кумарини.*** Для виявлення кумаринових сполук спирто-водні залишки настойок фракціонували ефіром. Методика досліджень детально наведена у настойці складній «Бронхофіт».

Хроматографічний аналіз індивідуальних настойок показав, що система бензол–етилацетат (3:2) забезпечує кращий поділ кумаринів, ніж класичні системи, тому вона була обрана для проведення їх ідентифікації.

На етапі розробки методики як маркери використовували стандартні зразки скополетину і умбеліферону (Sigma Chemical Company, США). На хроматограмі настойки складної «Простатофіт» після обробки 10 % спиртовим розчином калію гідроксиду були виявлені зони жовто-зеленого кольору з *Rf =* 0,6, які за кольором і значення *Rf* відповідають стандартному зразку скополетину. Аналогічні плями були виявлені в індивідуальних настойках коренів кропиви, квіток ромашки та трави буркунулікарського. Крім того, на хроматограмі настойки складної була виявлена пляма блакитного кольору з *Rf =* 0,3, яка за кольором і значенням *Rf* відповідає стандартному зразку умбеліферону. Аналогічні плями були виявлені в індивідуальних настойках коренів кропиви, кореневищ аїру, квіток ромашки, трави буркуну лікарського, чистотілу, кропиви собачої та березових бруньок. На хроматограмі настойки складної «Простатофіт» після обробки 10 % спиртовим розчином калію гідроксиду з’явилась зона блакитного кольору з *Rf =* 0,75, яка за кольором і значення *Rf* відповідає стандартному зразку кумарину. Аналогічна пляма була виявлена в індивідуальній настойці трави буркуну лікарського. Крім того, на хроматограмі настойки складної «Простатофіт» була виявлена ще одна речовина кумаринової природи, яка мала *Rf =* 0,45. Аналогічна речовина міститься в індивідуальній настойці квіток ромашки.

Таким чином, екстракція 70% етиловим спиртом забезпечує перехід усіх сполук кумаринової природи у складну настойку. Якісний склад кумаринів, що були ідентифіковані в індивідуальних настойках коренів кропиви, кореневищ аїру, квіток ромашки, трави буркуну, чистотілу, кропиви собачої, бруньок берези, плодів софори і листя шавлії наведено у табл. 4.16.

***Похідні гідроксикоричної кислоти.*** Методика досліджень детально наведена у настойці складній «Бронхофіт».

При хроматографуванні речовини етилацетатної фракції мають в УФ-світлі блакитне забарвлення різної інтенсивності, яке підсилюється або змінюється на зелено-блакитне під дією парів аміаку та спиртового розчину калію гідроксиду.

Це характерно для похідних коричної кислоти. Таким чином, у настойках було ідентифіковано не менше 2 похідних гідроксикоричної кислоти, в тому числі хлорогенову кислоту.

Якісний склад гідроксикоричних кислот, що були ідентифіковані в індивідуальних настойках коренів кропиви, кореневищах аїру, квіток ромашки, трави буркуну, чистотілу, кропиви собачої, бруньок берези, плодів софори і листя шавлії наведено у табл. 4.20. Слід також відзначити наявність коричних кислот, що не екстрагуються 40% спиртом у настойці «Бронхофіт». Наявність коричних кислот може бути доведена загальною реакцією на феноли та ароматичні кислоти – взаємодією з розчином хлориду заліза.

*Таблиця 4.20*

**Гідроксикоричні кислоти, ідентифіковані в індивідуальних настойках лікарських рослин**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Речовина** | **Джерело визначення сполуки** | **Значення Rf у системах розчинників** | | | **Флуоресценція в УФ-світлі** | | **Реактив проявлення** | **Колір на хроматограмі** |
| **1** | **2** | **6** | **без  обробки** | **в парах  аміаку** |
| *п*-Кумарова кислота  (4-гідроксикорична  кислота) | Кореневища  аїру, квітки ромашки, трава буркуну, плоди софори, листя шавлії | 0,9 | 0,6 | 0,85 | Фіолетова | Яскраво-фіолетова | А  Б | Сіро-зелений |
| Хлорогенова кислота  (5-О-кофеїл-D-хінна  кислота) | Трава буркуну, бруньки берези, плоди софори, листя шавлії | 0,62 | 0,7 | 0,8 | Блакитна | Зелено-блакитна | А  Б | Коричневий  Сіро-зелений |
| Неохлорогенова кислота  (3-О-кофеїл-D-хінна  кислота) | Трава буркуну, бруньки берези, плоди софори, листя шавлії, квітки ромашки | 0,64 | 0,75 | 0,7 | Блакитна | Зелено-блакитна | А  Б | Коричневий  Сіро-зелений |

|  |  |
| --- | --- |
| ***Системи розчинників:***  1 – н-бутанол–кислота оцтова–вода (4:1:2);  2 – 15 % кислота оцтова;  6 – етилацетат–кислота мурашина–кислота оцтова льодяна–вода (14:1:1:1). | ***Реактиви проявлення:***  А – 1 % розчин заліза хлориду окисного;  Б – діазореактив. |

Оскільки кумарини забезпечують спазмолітичну дію, яка суттєво впливає на загальний терапевтичний ефект настойки складної «Простатофіт», то при проведенні стандартизації препарату потрібно проводити ідентифікацію кумаринів та контролювати їх кількісний вміст (табл. 4.21).

*Таблиця 4.21*

**Похідні кумарину, ідентифіковані в індивідуальних настойках   
лікарських рослин**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Речовина** | **Джерело визначення сполуки** | **Значення Rf у системах розчинників** | | **Флуоресценція в УФ-світлі** | |
| **3** | **4** | **без обробки** | **обробка розчином лугу** |
| Кумарин | Трава буркуну лікарського | ‒‒ | 0,75 | Блідо-блакитна | Яскраво-блакитна |
| Умбеліферон  (7-гідрокси-кумарин) | Корені кропиви, кореневища аїру, квітки ромашки, трава буркуну, чистотілу, кропиви собачої, бруньки берези | 0,36 | 0,7 | Блакитна | Яскраво-блакитна |
| Скополетин  (6-метоки-7-гідроксикумарин) | Корені кропиви, квітки ромашки, трава буркуну | 0,58 | 0,6 | Яскраво-блакитна | Зелено-блакитна |
| Дафноретин  (2-метокси-6-окси-3,7'-дикумари-новий ефір) | Квітки ромашки, корені кропиви, плоди софори | 0,85 | 0,4 | Зелено-блакитна | Посилення забарвлення |

***Системи розчинників:***

3 – хлороформ (формамід 25 %);

4 – бензол–етилацетат (3:2).

***Флавоноїди.*** Наявність цієї групи речовин визначали у спирто-водних настойках за допомогою загальновідомих якісних реакцій: ціанідиновою пробою за Бріантом, реакцією з 3 % розчином хлориду заліза. За результатами реакцій робили висновок про присутність глікозидів флавоноїдної природи.

Крім того, речовини флавоноїдної природи виявляли ПХ (методика досліджень детально наведена у настойці складній «Бронхофіт»). Встановлено, що у настойках міститься не менше 4 сполук флавоноїдної природи . Це найбільш вірогідно рутин, кверцетин, кемпферол та гіперозид.

Флавоноїди, ідентифіковані у індивідуальних настойках лікарських рослин «Простатофіту» наведено у табл. 4.22.

***Алкалоїди.*** Наявність цієї групи БАР визначали методом ТШХ етилацетатних фракцій настойок. Склад алкалоїдів у настойці складній «Простатофіт» є подібним складу «Гінекофіту» через наявність чистотілу.

Методика досліджень детально наведена у настойці складній «Гінекофіт».

Ідентифікацію алкалоїдів чистотілу проводили, враховуючи їх фармакологічну активність, зокрема судинорозширювальну і спазмолітичну дію. Алкалоїди чистотілу переходять у настойки, що дає підстави сподіватись на наявність спазмолітичного ефекту.

Таким чином, попередні хімічні дослідження показали, що настойка складна «Простатофіт» містить полісахариди, флавоноїди, кумарини, гідроксикоричні кислоти та алкалоїди.

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

*Таблиця 4.22*

**Флавоноїди, ідентифіковані в індивідуальних настойках лікарських рослин**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Речовина** | **Джерело визначення  сполуки** | **Значення Rf у системах розчинників** | | | | **Флуоресценція в  УФ-світлі** | | **Реактив проявлення** | **Колір** |
| **1** | **2** | **5** | **6** | **до обробки** | **в парах аміаку** |
| **1** | **2** | **3** | **4** | **5** | **6** | **7** | **8** | **9** | **10** |
| ***Флавони*** | | | | | | | | | |
| Лютеолін (5,7,3’,4’-тетраідроксифлавон) | Корені кропиви, квітки ромашки, листя шавлії, трава буркуну, чистотілу | 0,67 | 0,41 | - | - | Жовта | Яскраво-жовта | А | Зелений |
| ***Флавоноли*** | | | | | | | | | |
| Кемпферол (3,5,7,4'-тетрагідроксифлавон) | Квітки ромашки, листя шавлії, трава кропиви собачої, бруньки берези, плоди софори | 0,79 | 0,10 | 0,55 | - | Жовта | Яскраво-жовта | А | Зелений |
| Кверцетин  (3,5,7,3',4'-пентагідроксифлавон) | Квітки ромашки, листя шавлії, трава кропиви собачої, чистотілу, бруньки берези, плоди софори, кореневища аїру | 0,71 | 0,44 | 0,32 | - | Жовта | Яскраво-жовта | А | Зелений |
| ***Глікозиди кверцетину*** | | | | | | | | | |
| Ізокверцитрин (кверцетин-3-О-β-D-глюкопіранозид) | Квітки ромашки, листя шавлії, бруньки берези, трава кропиви собачої | 0,63 | 0,39 | - | 0,5 | Темно-коричнева | Яскаво-жовта | А | Зелений |
| Рутин (кверцетин-3-О-β-D-рутинозид) | Квітки ромашки, трава буркуну, плоди софори | 0,55 | 0,43 | - | 0,3 | Яскраво-жовта | Жовта | А | Жовтий |

*Продовж. табл. 4.22*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1** | **2** | **3** | **4** | **5** | **6** | **7** | **8** | **9** | **10** |
| Гіперозид (кверцетин-3-О-β-D-галактопіранозид) | Бруньки берези, трава кропиви собачої, чистотілу | 0,68 | 0,23 | - | 0,6 | Темна | Яскраво-жовта | А | Яскраво-жовтий |
| ***Глікозиди кемпферолу*** | | | | | | | | | |
| Астрагалін (кемпферол-3-О-β-D-глюкопіранозид) | Квітки ромашки, корені кропиви, листя шавлії, трава буркуну | 0,81 | 0,38 | - | 0,75 | Жовта | Жовто-коричнева | А | Жовтий |

|  |  |
| --- | --- |
| ***Системи розчинників:***  1 – н-бутанол–кислота оцтова–вода (4:1:2);  2 – 15 % кислота оцтова;  5 – хлороформ–кислота оцтова–вода (13:6:2);  6 – етилацетат–кислота мурашина–кислота оцтова льодяна–вода (14:1:1:1). | ***Реактиви проявлення:***  А – 1 % розчин заліза хлориду окисного. |

### 4.2.2. Дослідження впливу часу екстрагування на вивільнення БАР з розроблених препаратів

Процес екстрагування біологічно активних речовин з лікарської рослинної сировини визначається в основному швидкістю масопередачі екстрагованих речовин усередині часток рослинного матеріалу, опором дифузійного шару на поверхні часточки і конвективним опором у екстрагенті. Змінюючи гідродинамічні умови процесу екстрагування, співвідношення сировини та екстрагенту, швидкість руху розчинника, можна керувати дифузійним та конвективним опором шару.

Однак вирішальний вплив на процес екстракції виявляє масопередача всередині рослинної сировини. У зв’язку з цим виникає необхідність вивчення кінетичних закономірностей процесу екстрагування, які дають уявлення про швидкість вилучення біологічно активних речовин з лікарської рослинної сировини. З метою визначення швидкості вилучення біологічно активних речовин сумішей лікарської рослинної сировини «Бронхофіту», «Гінекофіту» та «Простатофіту» ми проводили екстрагування комбінованим методом: настоюванням з періодичним перемішуванням для «Бронхофіту» 40% етиловим спиртом, а для «Гінекофіту» та «Простатофіту» - 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, к сировині 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 настойку «Бронхофіт» у 10-кратному об’ємі відносно маси сировини, а настойки «Гінекофіт» та «Простатофіт» в 5-кратному об’ємі до маси сировини. За експериментальними даними (табл. 4.23 - 4.25) будували графіки кінетичних закономірностей (рис. 4.11).

Рис. 4.11. Графічні залежності кінетики екстрагування БАР із фітокомпозицій ЛРС «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт»

Нами були визначені коефіцієнти поглинання екстрагенту сировиною та вміст екстрактивних речовин для фітокомпозицій «Бронхофіт», «Гінекофіт» і «Простатофіт».

Коефіцієнт поглинання екстрагенту розраховували як співвідношення маси сировини після набухання (m3) до маси сухої сировини (m1). Отримані результати наведені в табл. 4.23.

Як видно з даних табл. 4.23, середнє значення коефіцієнта поглинання екстрагенту для сумішей рослинної сировини «Бронхофіт» становить 3,71, «Гінекофіт» - 2,97, «Простатофіт» - 2,73.

Аналізуючи графічні залежності виходу екстрактивних речовин від часу екстрагування (рис. 4.11), можна виділити два періоди процесу. Перший період – швидкої екстракції, тривалість якого складає близько 7 год для першого та 3-5 годин другого настоювання, протягом якого процес перебігає з найбільшою швидкістю, і другий період – повільної екстракції, швидкість якого значно менша. Період швидкої екстракції характеризується вилученням екстрактивних речовин, які знаходяться на поверхні подрібненої сировини. Другий період є більш тривалим і характеризується витягненням екстрактивних речовин з мікрокапілярів та середини незруйнованих клітин сировини, тобто внутрішньою дифузією у твердій фазі.

*Таблиця 4.23*

**Коефіцієнти поглинання екстрагенту сумішшю рослинної сировини   
для настойок «Бронхофіт», «Гінекофіт», «Простатофіт»**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **m1** | **«Бронхофіт»** | | | **«Гінекофіт»** | | | **«Простатофіт»** | | |
| **m2** | **m3** | **КП** | **m2** | **m3** | **КП** | **m2** | **m3** | **КП** |
| 10,0 | 44,91 | 37,96 | 3,79 | 35,25 | 28,23 | 2,82 | 34,26 | 27,34 | 2,73 |
| 10,0 | 44,23 | 36,80 | 3,68 | 37,82 | 30,71 | 3,07 | 35,56 | 27,30 | 2,73 |
| 10,0 | 44,18 | 37,54 | 3,75 | 36,07 | 29,25 | 2,92 | 33,41 | 26,37 | 2,63 |
| 10,0 | 44,51 | 36,95 | 3,69 | 37,15 | 29,91 | 2,99 | 36,15 | 27,63 | 2,76 |
| 10,0 | 44,05 | 36,46 | 3,64 | 38,12 | 30,88 | 3,08 | 35,82 | 28,04 | 2,80 |

*Примітка: m1- наважка сухої сировини;*

*m2- маса сировини після 5 годин настоювання;*

*m3 – маса сировини після видалення залишку екстрагенту.*

*Таблиця 4.24*

**Вихід екстрактивних речовин при отриманні настойки «Бронхофіт»**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **№ з/п** | **Тривалість  екстракції, год** | **Сухий залишок, %** | |
| **I екстракція** | **II екстракція** |
| 1 | 1 | 1,05±0,04 | 0,77±0,03 |
| 2 | 3 | 2,27±0,05 | 1,55±0,03 |
| 3 | 5 | 3,22±0,05 | 1,61±0,04 |
| 4 | 7 | 3,55±0,05 | 1,66±0,03 |
| 5 | 9 | 3,60±0,06 | 1,70±0,02 |
| 6 | 11 | 3,67±0,05 | 1,75±0,03 |
| 7 | 20 | 3,92±0,06 | 1,79±0,04 |
| 8 | 22 | 3,95±0,06 | 1,81±0,04 |
| 9 | 24 | 3,99±0,05 | 1,81±0,03 |

*Таблиця 4.25*

**Вихід екстрактивних речовин при отриманні настойки «Гінекофіт»**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **№ з/п** | **Тривалість  екстракції, год** | **Сухий залишок, %** | |
| **I екстракція** | **II екстракція** |
| 1 | 1 | 0,93±0,05 | 0,85±0,04 |
| 2 | 3 | 2,25±0,06 | 1,95±0,04 |
| 3 | 5 | 2,69±0,06 | 2,25±0,05 |
| 4 | 7 | 3,12±0,05 | 2,34±0,03 |
| 5 | 9 | 3,18±0,07 | 2,40±0,04 |
| 6 | 11 | 3,25±0,05 | 2,42±0,03 |
| 7 | 20 | 3,35±0,04 | 2,47±0,04 |
| 8 | 22 | 3,38±0,04 | 2,49±0,04 |
| 9 | 24 | 3,37±0,05 | 2,48±0,04 |

*Таблиця 4.26*

**Вихід екстрактивних речовин при отриманні настойки «Простатофіт»**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **№ з/п** | **Тривалість  екстракції, год** | **Сухий залишок, %** | |
| **I екстракція** | **II екстракція** |
| 1 | 1 | 1,68±0,05 | 1,21±0,04 |
| 2 | 3 | 2,95±0,04 | 2,37±0,04 |
| 3 | 5 | 3,61±0,05 | 2,55±0,03 |
| 4 | 7 | 3,95±0,05 | 2,61±0,03 |
| 5 | 9 | 4,07±0,04 | 2,68±0,04 |
| 6 | 11 | 4,18±0,06 | 2,71±0,03 |
| 7 | 20 | 4,42±0,05 | 2,78±0,03 |
| 8 | 22 | 4,45±0,05 | 2,81±0,03 |
| 9 | 24 | 4,47±0,05 | 2,79±0,04 |

З метою порівняльного вивчення кінетики екстрагування екстрактивних і біологічно активних речовин нами були проведенні дослідження з вилучення їх із фітокомпозицій «Бронхофіту», «Гінекофіту» та «Простатофіту» у дослідно-промислових умовах. Для цього в умовах ТОВ НВФК «Ейм» під час дослідно-промислового виробництва настойок відбирались проби екстрактів у процесі I настоювання з циркуляцією екстрагенту через певні проміжки часу, в яких визначали вміст екстрактивних речовин для усіх настойок, вміст суми полісахаридів та суми флавоноїдів - для настойки «Бронхофіт», суми гідроксикоричних кислот і суми флавоноїдів - для настойки «Гінекофіт», а також ефірної олії і суми кумаринів - для настойки «Простатофіт». Результати досліджень наведені у табл. 4.27, 4.28, 4.29.

Графічні залежності кінетики екстрагування екстрактивних речовин, суми полісахаридів, суми флавоноїдів, суми гідроксикоричних кислот, ефірної олії і суми кумаринів залежно від тривалості процесу наведені на рис. 4.12 та 4.13.

*Таблиця 4.27*

**Вихід екстрактивних речовин, суми полісахаридів та суми флавоноїдів залежно від часу екстракції з настойки складної «Бронхофіт»**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **№ з/п** | **Тривалість  екстракції, год** | **Сухий залишок, %** | **Сума  полісахаридів, %** | **Сума  флавоноїдів, %** |
| 1 | 1 | 0,37±0,03 | 0,091±0,003 | 0,008±0,001 |
| 2 | 3 | 1,35±0,04 | 0,248±0,005 | 0,015±0,001 |
| 3 | 5 | 2,07±0,04 | 0,364±0,005 | 0,025±0,001 |
| 4 | 7 | 2,42±0,05 | 0,401±0,004 | 0,029±0,001 |
| 5 | 9 | 2,52±0,05 | 0,407±0,006 | 0,031±0,001 |
| 6 | 11 | 2,59±0,04 | 0,417±0,006 | 0,032±0,001 |
| 7 | 13 | 2,85±0,05 | 0,421±0,007 | 0,032±0,001 |
| 8 | 22 | 2,85±0,03 | 0,435±0,005 | 0,035±0,001 |
| 9 | 24 | 2,91±0,04 | 0,441±0,005 | 0,036±0,001 |
| 10 | 26 | 2,94±0,05 | 0,443±0,006 | 0,036±0,001 |

*Таблиця 4.28*

**Вихід екстрактивних речовин, суми гідроксикоричних кислот та суми флавоноїдів залежно від часу екстракції з настойки   
складної «Гінекофіт»**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **№ з/п** | **Тривалість  екстракції, год** | **Сухий залишок, %** | **Сума гідроксикоричних  кислот, %** | **Сума  флавоноїдів, %** |
| 1 | 1 | 0,68±0,04 | 0,150±0,003 | 0,021±0,001 |
| 2 | 3 | 1,52±0,05 | 0,349±0,004 | 0,051±0,001 |
| 3 | 5 | 2,70±0,07 | 0,390±0,005 | 0,069±0,001 |
| 4 | 7 | 3,14±0,06 | 0,429±0,006 | 0,081±0,001 |
| 5 | 9 | 3,29±0,08 | 0,437±0,007 | 0,084±0,001 |
| 6 | 11 | 3,34±0,06 | 0,441±0,007 | 0,088±0,002 |
| 7 | 13 | 3,38±0,07 | 0,448±0,006 | 0,092±0,002 |
| 8 | 22 | 3,65±0,07 | 0,461±0,005 | 0,097±0,002 |
| 9 | 24 | 3,70±0,06 | 0,464±0,005 | 0,099±0,002 |
| 10 | 26 | 3,69±0,06 | 0,465±0,005 | 0,098±0,002 |

*Таблиця 4.29*

**Вихід екстрактивних речовин, суми кумаринів та ефірної олії залежно від часу екстракції для настойки складної «Простатофіт»**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **№ з/п** | **Тривалість  екстракції, год** | **Сухий залишок, %** | **Сума кумаринів, %** | **Ефірна олія, %** |
| 1 | 1 | 0,79±0,03 | 0,034±0,001 | 0,032±0,001 |
| 2 | 3 | 1,83±0,04 | 0,084±0,001 | 0,095±0,001 |
| 3 | 5 | 2,98±0,06 | 0,101±0,002 | 0,122±0,002 |
| 4 | 7 | 3,35±0,05 | 0,118±0,002 | 0,131±0,002 |
| 5 | 9 | 3,49±0,06 | 0,122±0,002 | 0,140±0,002 |
| 6 | 11 | 3,58±0,05 | 0,125±0,002 | 0,142±0,002 |
| 7 | 13 | 3,67±0,05 | 0,129±0,002 | 0,147±0,002 |
| 8 | 22 | 3,86±0,06 | 0,140±0,002 | 0,157±0,002 |
| 9 | 24 | 3,89±0,05 | 0,143±0,002 | 0,159±0,002 |
| 10 | 26 | 3,92±0,05 | 0,144±0,002 | 0,160±0,002 |

Рис. 5.12. Вміст екстрактивних речовин у настойках складних «Бронхофіт», «Гінекофіт», «Простатофіт» в залежності від часу екстракції

Рис. 4.13. Вихід БАР залежно від часу екстракції для настойок складних «Бронхофіт», «Гінекофіт», «Простатофіт»

Порівнюючи графічні залежності кінетики екстрагування на рис. 4.12 та 4.13, можна зробити висновок, що в лабораторних та дослідно-промислових умовах виділяється два періоди екстракції: першої - швидкої та другої – повільної. Слід відмітити, що графічні залежності є схожими для усіх досліджуваних БАР настойок: суми полісахаридів, суми флавоноїдів, суми гідроксикоричних кислот, ефірної олії та суми кумаринів. Оскільки перший період екстрагування може бути керованим за рахунок більшого ступеня подрібнення сировини, збільшення поверхні стикання твердої та рідкої фаз і створення інтенсивних гідродинамічних умов (пульсації, циркуляції), то підвищення швидкості процесу в другому 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 сумішей лікарської рослинної сировини «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт». Процес екстракції біологічно активних речовин із лікарської рослинної сировини описується диференційним рівнянням нестаціонарної дифузії Фіка:

 (1)

Одним із рішень його є рівняння [175] типу:

 , (2)

де Сі та Со – поточна та початкова концентрація екстрактивних речовин та БАР в сировині, %;

А і В – константи (А = 0,81, В = 2,46 – для пластинчастої форми,   
А = 0,607; В = 9,87 – для кулеподібної форми і А = 0,694; В = 5,76 – для циліндричної форми);

D – коефіцієнт дифузії;

R – геометричний розмір частки сировини (половина товщини пластини або радіуса циліндра чи кулі);

τ – час екстракції, с.

При логарифмуванні рівняння (2) отримуємо кінцеве рівняння:

,

звідки можна визначити коефіцієнти дифузії:

 або  (3)

Для визначення коефіцієнтів дифузії екстрактивних речовин із сумішей лікарської рослинної сировини «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт» попередньо розраховували початкові і поточні концентрації в сировині, тобто Со , Сі , Сі /Со , потім складали таблиці, використовуючи експериментальні дані табл. 4.30 та рис. 4.14.

*Таблиця 4.30*

**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. 5.20, будували графічні залежності зміни вмісту екстрактивних речовин у сировині від тривалості екстрагування.

Рис. 4.14. Вміст екстрактивних речовин в сировині залежно від тривалості екстракції

Як видно з рис. 4.17, Сі /Со=f (τ) після 7 год екстрагування графічні залежності набувають вигляду прямої лінії, тобто залежать від молекулярної дифузії всередині часток лікарської рослинної сировини. Тому для розрахунку коефіцієнтів дифузії фітокомпозицій «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт» нами були використані дані, які належать до фрагмента прямої лінії. Розрахунки коефіцієнтів дифузії проводили за формулою (3). Виходячи з того, що збори сировини являють собою частки різної форми, нами були проведені розрахунки коефіцієнтів дифузії для умовних форм часток: циліндричної, кулеподібної і пластинчастої. Розрахункові дані наведені у табл. 4.31 та табл. 4.32.

*Таблиця 4.31*

**Коефіцієнт дифузії екстрактивних речовин у сумішах лікарської  
рослинної сировини «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт»**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Час, с** | **Фітокомпозиція  «Бронхофіт»** | | | **Фітокомпозиція  «Гінекофіт»** | | | **Фітокомпозиція «Простатофіт»** | | |
| ***Коефіцієнти дифузії D⋅10-8, для часток форми:*** | | | | | | | | |
| **циліндричної** | **кулеподібної** | **пластинчастої** | **циліндричної** | **кулеподібної** | **пластинчастої** | **циліндричної** | **кулеподібної** | **пластинчастої** |
| 25200 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 32400 | 5,008 | 1,258 | 7,085 | 1,261 | 0,500 | 4,040 | 2,306 | 1,067 | 6,681 |
| 39600 | 4,442 | 1,131 | 6,201 | 1,070 | 0,432 | 3,369 | 2,244 | 1,082 | 6,305 |
| 68400 | 3,171 | 0,835 | 4,316 | 0,695 | 0,294 | 2,141 | 1,397 | 0,684 | 3,879 |
| 86400 | 2,727 | 0,726 | 3,677 | 0,582 | 0,251 | 1,769 | 1,174 | 0,581 | 3,230 |
| **Середнє арифме-тичне значення** | **3,837** | **0,988** | **5,319** | **0,902** | **0,369** | **2,830** | **1,780** | **0,854** | **5,024** |

*Таблиця 4.32*

**Результати усереднених розрахункових коефіцієнтів дифузії для   
фітокомпозицій «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт»**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Найменування** | **Фітокомпозиція «Бронхофіт»** | **Фітокомпозиція «Гінекофіт»** | **Фітокомпозиція «Простатофіт»** |
| Усереднений коефіцієнт  дифузії | Dсер. = 3,381⋅10-8 | Dсер. = 1,367⋅10-8 | Dсер. = 2,553⋅10-8 |

Результати табл. 4.32 вказують на те, що найбільші значення коефіцієнтів дифузії набувають у випадку, коли як вихідний матеріал взята форма часток у вигляді пластини, дещо нижче значення коефіцієнта дифузії є для часток кулеподібної форми. Чим менше значення коефіцієнта дифузії, тим повільніше відбувається процес витягнення екстрактивних та індивідуальних біологічно активних речовин з лікарської рослинної сировини. При цьому в усіх випадках 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, тобто фітокомпозиції «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт».

Експериментальні дані, наведені у табл. 4.33-4.34 та на графічних залежностях, указують на те, що 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. При цьому доцільно проводити процес екстрагування для фітокомпозицій «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт» методом ремацерації з періодичною циркуляцією.

Таким чином, результати досліджень біологічно активних речовин розроблених настойок «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт» довели, що протягом досліджуваного часу екстрагування в них забезпечує наявність усіх груп основних діючих компонентів. Крім того, у результаті проведеного експерименту, нами було доведено, що при сумісному екстрагуванні усіх видів ЛРС вилучаються всі БАР, що і з кожної рослини, настоюваної окремо.

## 4.3. Дослідження специфічної активності розроблених складних настойок

Вивчення *противокашльової дії* настойки складної «Бронхофіт» проводили на моделі гострого експериментального бронхіту у мурчаків. Тваринам дослідних груп профілактично вводили «Бронхофіт» та препарат порівняння «Бронхікум» (еліксир, виробництва фірми «Nattermann» (Німеччина) протягом 7 днів до експерименту в дозах 0,1 мл/кг, 0,5 мл/кг і 1,0 мл/кг. Для отримання контрольних даних про кількість кашльових рухів за 1 хв, тварин поміщали до закритої камери, у якій распилявся 7% розчин аміаку, через годину мурчакам вводили досліджуваний препарат і препарат порівняння у дозах 0,1 мл/кг, 0,5 мл/кг та 1 мл/кг; через 30 хв знову діяли аерозолем аміаку [19, 52, 85. 105]. Основним показником протикашльової дії препарату служила кількість кашльових рухів, виражена у відсотках від початкової величини.

Експериментальний матеріал обробляли методом варіаційної статистики з використанням критерія Стьюдента і Манна-Уітні [206].

Аналіз отриманих результатів на моделі гострого бронхіту у мурчаків (табл. 4.33) свідчить про високу протикашльову активність настойки складної «Бронхофіт» та еліксиру «Бронхікум».

*Таблиця 4.33*

**Результати досліджень протикашльової активності настойки складної «Бронхофіт», n=6**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Препарат** | **Доза, мг/кг** | **Кількість кашльових рухів (М±sx)** | | **% зменшення кількості кашльових рухів** |
| **до введення препарату** | **після введення препарату** |
| «Бронхофіт» | 0,1 | 29,7 ± 2,39 | 24,3 ± 1,96 | 18 |
| 0,5 | 27,7 ± 2,11 | 19,5 ± 1,73\* | 30 |
| 1,0 | 34,8 ± 3,61 | 18,0 ± 2,34\* | 53 |
| «Бронхікум» ("Nattermann", Німеччина) | 0,1 | 38,8 ± 2,02 | 32,7 ± 2,20 | 16 |
| 0,5 | 34,0 ± 2,21 | 24,2 ± 2,09\* | 28 |
| 1,0 | 31,7 ± 3,84 | 19,0 ± 2,50\* | 49 |

*Примітка: \* – відхилення, вірогідне щодо контрольної патології, р ≤ ,05;*

*n – кількість тварин у групі.*

Результати наведених досліджень показали, що інгаляція аерозолю 7 % розчину аміаку викликає виражений кашель у мурчаків, який складає в середньому 28-39 кашльових рухів за хв. Обидва досліджуваних препарати викликають дозозалежне зменшення кількості кашльових рухів. Розроблений препарат - настойка складна «Бронхофіт» у дозі 0,1 мл/кг пригнічує кашльовий рефлекс на 18%, при збільшенні дози до 0,5 мл/кг - на 30%, у дозі 1,0 мл/кг - на 53%. Препарат порівняння еліксир «Бронхікум» пригнічує кашльовий рефлекс на 16% у дозі 0,1 мл/кг, при збільшенні дози до 0,5 мл/кг 28% і на 49% у дозі 1,0 мл/кг.

Встановлено, що інгаляція пилу волокон хризотилазбесту призводить до розвитку безлічі осередків мультифокального запалення респіраторного відділу легень за типом альвеоліту, обумовленого підвищенням активності макрофагів, надлишковою продукцією активних радикалів кисню, посиленням перекисного окислення ліпідів та стимуляцією біосинтезу ейказоноїдів.

Однією із ранніх та найхарактерніших патоморфологічних ознак даної форми силікозу є порушення мікроциркуляції, пов'язане зі збільшенням концентрації гістаміну, брадикініну, простацикліну, що призводить до розвитку інтерстиціального набряку і виходу макрофагів до внутрішньоальвеолярного простору. Біохімічні і патоморфологічні зміни свідчать про імунозапальний патогенез даної патології. Враховуючи наявність у «Бронхофіту» антиоксидантних і протизапальних властивостей, ми вважали доцільним дослідити пневмопротекторні властивості препарату в умовах моделі альвеоліту, викликаного у щурів (110±20 г) одноразовою інтратрахеальною інстиляцією суспензії волокон хризотил азбесту.

*Дослідження пневмопротекторних властивостей.* «Бронхофіт» та препарат порівняння «Бронхікум» вводили внутрішньошлунково щурам 4 дослідних груп у дозах 0,5 і 1 мл/кг один раз на добу у лікувально-профілактичному режимі протягом 14 днів [64, 96]. Щурам групи позитивного контролю інтратрахеально інстилювали суспензію хризотилазбесту, тварини негативного контролю отримували 0,9% розчин натрію хлориду в еквівалентному об'ємі. На 7 добу після моделювання патології тварин виводили з експерименту, визначали абсолютну та відносну масу легень з послідуючим обчисленням коефіцієнта маси легень (К), у гомогенаті тканини визначали рівень ПОЛ за рівнем МДА.

Результати експериментальних досліджень показали, що інстиляція суспензії хризотилазбесту на 7 добу експерименту викликає приріст маси легень на 68%, що свідчить по вираженій запально–ексудативній реакції легень. Отримані нами дані погоджуються з даними літератури. Лікувально-профілактичне застосування «Бронхофіту» у дозі 0,5 та 1,0 мл/кг викликає статистично достовірне зниження вагових показників легень (на 16% і 34% відповідно). У тварин, яким вводився «Бронхікум» у аналогічних дозах, вага легень зменшилась на 4% та 30%. Результати досліду наведені у табл. 4.34.

*Таблиця 4.34*

**Результати дослідження пневмопротекторних властивостей настойки складної «Бронхофіт»,** **n=6**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Група тварин** | **Доза, мл/кг** | **АМЛ, г** | **К х 10-2** |
| Негативний контроль | – | 1,60 ± 0,05 | 0,70 ± 0,02 |
| Позитивний контроль | – | 2,69 ± 0,11\* | 1,22 ± 0,06\* |
| «Бронхофіт» | 0,5 | 2,28 ± 0,11\*\* | 1,03 ± ±0,05\*\* |
| 1,0 | 1,77 ± 0,07\*\* | 0,82 ± ±0,04\*,\*\* |
| «Бронхікум» | 0,5 | 2,58 ± 0,16\*\* | 1,17 ± ±0,08\*\* |
| 1,0 | 1,86 ±0,08\*\* | 0,84 ± ±0,04\*,\*\* |

*Примітка: \* – статистично достовірна різниця з позитивним контролем при рівні значимості р≤0,05;*

*\*\* – статистично достовірна різниця з негативним контролем при рівні значимості р≤0,05.*

Було встановлено, що у тварин з альвеолітом, викликаним інстиляцією хризотилазбесту, пероксидація ліпідів, яка визначається за рівнем МДА була збільшена в плазмі крові та гомогенаті легень. Рівень МДА підвищувався у сироватці крові в середньому в 2 рази, і гомогенаті легень більше, ніж в 1,5 рази у порівнянні з такими у інтактного контролю. Ці дані свідчать про активацію процесів ПОЛ. Результати досліду наведені у табл. 4.35.

*Таблиця 4.35*

**Результати дослідження настойки складної «Бронхофіт» на вміст МДА, n=6**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Группа тварин** | **Доза, мл/кг** | **МДА у сироватці крові, мкмоль/л** | **МДА у тканині  легень, нмоль/г** |
| Негативний контроль | – | 3,7 ±0,50 | 24,4 ± 1,28 |
| Позитивний контроль | – | 7,4 ± 0,56 \* | 40,0 ± 1,28 \* |
| «Бронхофіт» | 0,5 | 5,8 ± 0,98\*,\*\* | 33,8 ± 2,08\*,\*\* |
| 1,0 | 4,5 ± 0,66 \*\* | 27,3 ± 1,79 \*\* |
| «Бронхікум» | 0,5 | 6,4 ± 0,49\* | 38,3 ± 1,47\* |
| 1,0 | 5,6 ± 0,52 \*,\*\* | 32,5 ± 2,45\* |

*Примітка: \* – статистично достовірна різниця з позитивним контролем при рівні значимості р≤0,05;*

*\*\* – статистично достовірна різниця з негативним контролем при рівні значимості р≤0,05.*

Результати досліджень показали, що найбільш виражену інгібуючу ПОЛ дію з двох досліджуваних препаратів має «Бронхофіт». У тварин з лікувально-профілактичним застосуванням його у дозах 0,5 мл/кг та 1,0 мл/кг рівень МДА в сироватці крові понижувався у середньому на 21% і 38% та в тканині легень на 15% і 31% у порівнянні з позитивним контролем. У той час як у щурів, що отримували «Бронхікум», зменшення рівня ПОЛ було декілька меншим (доза 0,5 мл/кг виявилась неефективною). У сироватці крові спостерігалось зниження концентрації МДА в середньому на 13% та 23%; у гомогенаті легень у серед-ньому на 4% та 18% у порівнянні з позитивним контролем. Зміна рівня МДА у тварин, що отримували «Бронхікум» в дозі 0,5 мл/кг статистично не достовірні у порівнянні з позитивним контролем.

Отримані дані свідчать про виражену дозозалежну протизапальну (антиексудативну) і антиоксидантну дії досліджуваних препаратів. За ефективністю «Бронхофіт» перевершує препарат порівняння.

*Репаративну активність* *настойки складної* *«Гінекофіт»* вивчали на моделі лінійних шкірних ран у щурів. Досліди проводили на статевозрілих щурах-самках масою 180-200 г, які були розділені на 4 групи: 1 та 2 групи – тваринам на рани відразу після операції і потім щодня двічі на добу протягом 7 днів наносили «Гінекофіт» та референтний препарат «Рекутан» відповідно, тварини цих груп також одержували внутрішньошлунково зазначені засоби у дозі 1 мл/кг профілактично протягом 7 днів до нанесення ран і потім 1 раз на добу протягом усього періоду спостереження; 3 група - спиртовий контроль (контроль на вплив розчину спирту етилового при зовнішньому застосуванні та введенні внутрішньошлунково у дозі 1 мл/кг; 70% етиловий спирт розводили водою у співвідношенні 1:10); 4 група - позитивний контроль. Репаративну активність досліджуваних засобів оцінювали за різницею міцності раневого рубця у тварин дослідних та контрольних груп [18]. Результати досліду наведені у таблиці 4.36.

*Таблиця 4.36*

**Оцінка репаративної активності настойки складної «Гінекофіт», n=6**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Експериментальні групи** | **Міцність рубця, г/см** | **Збільшення міцності, % до контролю** |
| «Гінекофіт» | 299±8,4\* | 31 |
| «Рекутан» | 285±9,1\* | 25 |
| Позитивний контроль | 228±9,6 | - |
| Спиртовий контроль | 239±12,3 | - |

*Примітка: \* – статистично достовірні відмінності у порівнянні з контрольними значеннями при р0,05.*

Наведені дані свідчать про те, що «Гінекофіт» виявляє виражену репаративну активність, збільшуючи міцність раневого рубця, в результаті чого максимальне навантаження для його розриву збільшилось у середньому в 1,31 рази у порівнянні з позитивним контролем. За репаративною активністю «Гінекофіт» не поступається препарату порівняння «Рекутан», який обумовлює збільшення максимального навантаження розриву раневого рубця у середньому в 1,25 рази. Етиловий спирт не виявив істотного впливу на загоювання ран.

*Гемостатичну активність настойки «Гінекофіт»* вивчали за стандартною методикою на моделі паренхіматозної кровотечі. Досліди проводили на половозрілих щурах-самках масою 230-250 г. Тварини були поділені на 5 груп: 1 та 2 групи – тварини отримували «Гінекофіт» внутрішньошлунково у дозах 0,5 та 1,0 мл/кг профілактично протягом 3-х днів, а в день проведення експерименту – за 30 хв до нанесення різаних ран печінки; 3 група – препарат порівняння Рекутан у дозі 1 мл/кг; 4 група - спиртовий контроль (тварини отримували всередину адекватну кількість спирту етилового 70%, розведеного водою у співвідношенні 1:10); 5 група - позитивний контроль. Для кожної дослідної групи n=6. Гемостатичну активність препаратів оцінювали за часом зупинки кровотечі, а також за масою крові, яка виділилась (шляхом зважування серветок до нанесення на рану та після) у порівнянні з інтактним контролем. Результати досліду наведені у таблиці 4.37.

*Таблиця 4.37*

**Вивчення гемостатичної активності настойки складної «Гінекофіт», n=6**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Експериментальна  група** | **Кількість крові, що  виділилась, мг** | **Час кровотечі, с** |
| «Гінекофіт», 1мл/кг | 342,5±70,42\* | 465,8±32,36\*,\*\* |
| «Гінекофіт», 0,5 мл/кг | 399,6±61,74\* | 771,7±63,56 |
| «Рекутан», 1 мл/кг | 430,8±132,91 | 943,3±142,53 |
| Спиртовий контроль | 450,8±35,03\* | 947,5±120,57 |
| Інтактний контроль | 135,8±28,62 | 865,8±44,93 |

*Примітка: \* – р≤0,05 у порівнянні з групою інтактного контролю*

*\*\* – р≤0,05 у порівнянні з групою спиртового контролю.*

Результати дослідів в умовах паренхіматозної кровотечі, наведені в табл. 5.26 свідчать про те, що у тварин інтактного контролю тривалість кровотечі склала в середньому 865,8±44,93 с, при цьому виділилось 135,8±28,62 мл крові. У групі спиртового контролю відмічалось значне збільшення часу кровотечі і кількості крові, що виділилась (на 9,4% та 231,9% відповідно у порівнянні з інтактним контролем). «Гінекофіт» у дозі 1 мл/кг проявив виражену гемостатичну дію, скорочуючи на 50,8% час кровотечі у порівнянні зі спиртовим котролем і на 46,19% - у порівнянні з інтактним контролем. При цьому в 1,24 рази зменшилась маса крові, що виділилась у порівнянні з групою спиртового контролю. За гемостатичною активністю «Гінекофіт» перевершив препарат порівняння «Рекутан». Дослідним шляхом доведено, що «Гінекофіт» проявляє виражену гемостатичну дію в умовах паренхіматозної кровотечі.

Фармакологічна активність настойки складної «Простатофіт» вивчалась на кафедрі фармакології НФаУ здобувачем Чистяковим О.Г. під керівництвом проф. Дроговоз С.М. У результаті проведених досліджень по вивченню 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 настойка складна «Простатофіт» виявляє виражену спазмолітичну дію на тонус сечового міхура та сечоточників в умовах їх гіпертонусу, викликаного ВаСl2 та має помірну антиандрогенну активність, яка проявляється в умовах підвищеної концентрації тестостерону в організмі самців щурів і є відсутньою при фізіологічному рівні андрогенів. Це дозволяє розглядати настойку складну «Простатофіт» як перспективний препарат для використання у комплексній терапії хворих доброякісною гіперплазією передміхурової залози I-II стадій [190, 233].

## 4.4. Мікробіологічні дослідження настойок складних «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт»

Методика випробування відповідає вимогам ДФУ (2.6.12, 2.6.13) [56].

Перевірку придатності методики проводили згідно з вимогами ДФУ (2.6.13) на двох серіях препарату [56].

Для перевірки придатності методики використовували такі штами тест-мікроорганізмів:

*Bacillus cereus ATCC 10702;*

*Escherichia coli ATCC 25922;*

*Salmonella typhimurium 55;*

*Staphylococcus аureus ATCC 6538;*

*Pseudomonas аeruginosa ATCC 9027;*

*Candida albicans ATCC 885-653;*

*Aspergillus niger BKПГf-156/7813.*

Препарат в умовах випробування на мікробіологічну чистоту, зазначених в ДФУ (висівання на живильні середовища з розведення препарату 1:10 у фосфатному буферному розчині з натрію хлоридом і пептоном рН 7,0), виявляє антимікробну дію по відношенню до тест-мікроорганізму Bacillus cereus ATCC 10702 (на живильному середовищі № 1) і не виявляє антимікробну дію до Staphylococcus aureus ATCC 6538 і Escherichia coli ATCC 25922 (на живильному середовищі № 1), Candida albicans ATCC 885-653 і Aspergillus niger ВКПГ-156/7813 (на живильному середовищі № 2), Escherichia coli ATCC 25922 і Salmonella typhimurium 55 (на живильному середовищі № 3), Salmonella typhimurium 55 (на живильному середовищі № 3), Staphylococcus aureus ATCC 6538 і Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027 (на живильному середовищі № 8).

Для нейтралізації антимікробної дії препарату був використаний метод інактивації за допомогою неспецифічного інактиватора полісорбат-80.

Для перевірки придатності методики випробування готували зразок препарату, як зазначено в методиці, але для підготовки зразка використовували 5-фосфатний буферний розчин, який містив від 10 до 100 КУО/мл кожного з тест-мікроорганізмів.

Для перевірки придатності методики висівання на густі середовища використовували буферний розчин, контамінований монокультурами тест-мікроорганізмів; для перевірки придатності методики висівання на рідкі середовища використовували буферний розчин, який містив суміш тест-мікроорганізмів згідно з вимогами ДФУ. Підготовлені зразки висівали на живильні середовища, як зазначено в методиці. Проводили інкубацію посівів, після чого підраховували число колоній тест-мікроорганізмів на чашках Петрі та проводили ідентифікацію тест-мікроорганізмів, які виросли на рідких живильних середовищах. Результати перевірки придатності методики висівання на середовища № 1 і № 2 наведені у таблиці 6.18.

Як видно з табл. 4.38, для всіх тест-мікроорганізмів результати, одержані при підрахунку кожного з тест-мікроорганізмів у присутності та відсутності випробовуваного зразка, відрізняються не більш ніж у 5 разів, що свідчить про придатність методики випробування на загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів.

Результати перевірки придатності методики висівання настойок складних «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт» на середовища № 3 і № 8 наведені у табл. 4.39.

Результати перевірки придатності методики висівання на середовища № 3 і № 8 (табл. 4.39) показали, що в умовах випробування, зазначених в АНД, у присутності випробовуваного зразка спостерігається ріст тест-мікроорганізмів на рідких живильних середовищах і при висіванні на відповідні густі середовища. Для кожного з тест-мікроорганізмів у присутності випробовуваного зразка були отримані позитивні результати ідентифікаційних тестів, що свідчить про придатність методики випробування на окремі види мікроорганізмів.

Нормування мікробіологічної чистоти препарату встановлено відповідно до національної частини розділу 5.1.4 ДФУ, як для готових лікарських засобів категорії 3А [56].

*Таблиця 4.38*

**Результати перевірки придатності методики висівання на   
густі середовища**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Об’єкт дослідження** | **Середнє число КУО в перерахунку на 1 мл зразка** | | | | |
| **Bacillus cereus ATCC 10702** | **Staphylococcus аureus ATCC 6538** | **Escherichia coli ATCC 25922** | **Candida albicans ATCC 885-653** | **Aspergillus niger BKПГf-156/7813** |
| ***Настойка складна «Бронхофіт»*** | | | | | |
| Зразок с. 041102 | 80 | 64 | 55 | 50 | 65 |
| Зразок с. 051102 | 82 | 64 | 46 | 51 | 71 |
| Контроль | 75 | 59 | 62 | 59 | 69 |
| ***Настойка складна «Гінекофіт»*** | | | | | |
| Зразок с. 020803 | 62 | 64 | 46 | 56 | 62 |
| Зразок с. 030803 | 60 | 62 | 48 | 52 | 64 |
| Контроль | 75 | 59 | 58 | 59 | 69 |
| ***Настойка складна «Простатофіт»*** | | | | | |
| Зразок с. 020903 | 62 | 64 | 46 | 56 | 65 |
| Зразок с. 030903 | 64 | 61 | 47 | 54 | 65 |
| Контроль | 75 | 59 | 58 | 59 | 69 |

*Таблиця 4.39*

**Результати перевірки придатності методики висівання**  
**на середовища № 3 і № 8**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Тест- мікроорга- нізми** | **Використані живильні  середовища** | | **Наявність росту в присутності випробовуваного зразка** | | **Наявність росту в контролі** | | **Середнє число КУО в 1 мл робочої суспензії** |
| **рідкі** | **густі** | **рідких** | **густих** | **рідких** | **густих** |
| Е. соlі АТСС 25922 | № 3 | Ендо ВСА | + | +  + | + | + + | 38 |
| S. typhimurium  55 | № 3 | Ендо ВСА | + | +  + | + | + + | 39 |
| S. aureus АТСС 6538 | № 8 | № 10 | + | + | + | + | 47 |
| P.aeruginosa АТСС 9027 | № 8 | №9 | + | + | + | + | 50 |
| Е. соlі АТСС 25922 | № 3 | Ендо ВСА | + | +  + | + | + + | 38 |
| S.typhimurium  55 | № 3 | Ендо ВСА | + | +  + | + | + + | 39 |
| S. aureus АТСС 6538 | № 8 | № 10 | + | + | + | + | 47 |
| P.aeruginosa АТСС 9027 | № 8 | №9 | + | + | + | + | 50 |

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 в 1 мл.

Не допускається наявність Staphylococcus aureus в 1 мл.

Не допускається наявність Pseudomonas aeruginosa в 1 мл.

Результати досліджень мікробіологічної чистоти настойок складних «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт» наведені у табл. 4.40.

*Таблиця 4.40*

**Мікробіологічна чистота настойок складних «Бронхофіт»,   
«Гінекофіт» та «Простатофіт»**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показник** | **КУО в 1 мл** | | **Наявність бактерій род.  Enterobacteriaceae** | **Наявність Staphylococ-cus aureus** | **Наявність Pseudomonas aeruginosa** |
| **бактерій** | **грибів** |
| Норми за АНД | Не більше 103 | Не більше 102 | Не  допускається | Не  допускається | Не допускається |
| Настойка «Бронхофіт» с. 041102 | <10 | <10 | Не виявлено | Не виявлено | Не виявлено |
| Настойка «Гінекофіт»  с. 020803 | <10 | <10 | Не виявлено | Не виявлено | Не виявлено |
| Настойка «Простатофіт» с. 020903 | <10 | <10 | Не виявлено | Не виявлено | Не виявлено |

Таким чином, як видно з результатів табл. 6.16, усі препарати відповідають вимогам ДФУ та розробленого проекту АНД.

## Висновки

1. Проведені дослідження технологічних властивостей лікарської рослинної сировини, такої, як листя, квітки, бруньки, плоди, трава, корневища та корені, що входить до складу фітокомпозицій для настойок «Бронхофіт», «Гінекофіт», «Простатофіт». Визначені основні технологічні параметри сировини: вміст вологи, вміст екстрактивних речовин, питома, об′ємна та насипна маси, пористість, нарізність та вільний об’єм шару сировини. Проведено ситовий аналіз фітокомпозицій, визначено середньозважений розмір часток та їх поверхня, кут природного укосу і плинність.
2. Досліджено вплив концентрації етанолу на вихід екстрактивних та різних груп біологічно активних речовин (полісахаридів, флавоноїдів, гідроксикоричних кислот, кумаринів, ефірної олії) в настойках «Бронхофіт», «Гінекофіт», «Простатофіт». Оптимальною концентрацією спирту етилового для виготовлення складної настойки «Бронхофіт» є спирт етиловий 40%, складних настойок «Гінекофіт» і «Простатофіт» – 70%.
3. Вивчено якісний складу індивідуальних настойок окремих видів рослинної сировини та складних настойок «Бронхофіт», «Гінекофіт», «Простатофіт». Хроматографічними методами та якісними реакціями доведена їх відповідність за основними групами БАР.
4. Вивчені кінетичні закономірності процесу витягнення екстрактивних та індивідуальних біологічно активних речовин для досліджуваних фітокомпозицій. Процес екстрагування має 2 періоди: 1- швидкої екстракції і 2 – повільної екстракції. Визначальним є процес молекулярної дифузії всередині часточки лікарської рослинної сировини.
5. Визначені коефіцієнти молекулярної дифузії фітокомпозицій для настойок «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт». Установлено, що коефіцієнти дифузії змінюються в часі у бік зменшення, що може свідчити про анізотропний розподіл у сировині речовин, які екстрагуються.
6. Запропоновано проводити процес екстрагування фітокомпозицій для отримання настойок складних «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт» методом ремацерації з періодичним примусовою циркуляцією екстрагенту.
7. Фармакологічними дослідженнями доведено, що настойка складна «Бронхофіт» виявляє виражену дозозалежну протикашльову, протизапальну (антиексудативну) і антиоксидантну дії, що доводить присутність біологічно активних речовин, які відповідають за запрограмованими нами терапевтичними ефектами.
8. Експериментально доведено, що настойка складна «Гінекофіт» має виражену репаративну та гемостатичну активність, що підтверджує наявність усіх передбачуваних нами класів біологічно активних речовин, відповідальних за певні фармакотерапевтичні ефекти.
9. Досліджено мікробіологічну чистоту настойок складних «Бронхофіт», «Гінекофіт», «Простатофіт» і доведено, що вони відповідають вимогам ДФУ.

# РОЗДІЛ 5

# РОЗРОБКА МЕТОДИК СТАНДАРТИЗАЦІЇ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН У НАСТОЙКАХ «БРОНХОФІТ», «ГІНЕКОФІТ» ТА «ПРОСТАТОФІТ»

За століття багато речовин з рослинної лікарської сировини було виділено, вивчено, синтезовано, але з численної групи рослин якихось діючих елементів, які б повністю відповідали за ефект комплексного препарату, виділити не вдається. Дослідження такого роду дозволяють визначати об’єкти стандартизації фітопрепарату як необхідного компонента нормативно-технічної документації [150, 168, 263, 266, 270]. Цю роль і виконує речовина (або група речовин), яка найбільш близька за ефективністю до комплексного фітопрепарату. Важливо враховувати, що активність фітопрепарату не завжди корелює з концентрацією біологічно активних речовин у ньому [2, 10, 288, 306, 437]. Крім того, дуже висока хімічна мінливість рослин у різних ситуаціях, іноді бувають 1,5-7-кратними.

Залежність ефективності від місця зростання рослини була помічена ще в давнину. Тому можна зробити два висновки: по-перше, в нормативно-технічній документації потрібно передбачити досить широкий (але обґрунтований) інтервал концентрацій речовин, які складають об’єкт стандартизації; по-друге, все більш очевидною стає необхідність біологічного контролю за ефективністю комплексних фітопрепаратів, які випускаються [90, 93-95, 164, 165, 428]. Критерії стандартизації для настойок визначали за ДФУ 1-го 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 [40, 56, 57, 58, 148, 149, 192].

Тому при розробці аналітичної нормативної документації на розроблені лікарські препарати нами було використано саме ці параметри.

## 5.1. Розробка методик аналізу якісного та кількісного складу настойки складної «Бронхофіт»

До складу настойки «Бронхофіт» входять кореневища аїру, корені алтеї, квітки липи, квітки бузини чорної, кореневища з коренями оману, квітки нагідок, листя кропиви, листя м’яти перцевої, квітки ромашки, корені солодки, трава чебрецю, листя шавлії та етиловий спирт. Зовні настойка є прозорою рідиною від жовто-коричневого до червоно-коричневого кольору, зі специфічним запахом. У настойці «Бронхофіт» допускається наявність осаду.

Виходячи зі складу лікарської рослинної сировини настойки складної «Бронхофіт» та попередніх хімічних досліджень, можливо, сухий залишок повинен містити полісахариди, флавоноїди та терпеноїди [28, 307].

### 5.1.1. Розробка методик ідентифікації біологічно активних речовин

***Ідентифікація терпеноїдів.*** Склад рослин настойки зумовлює наявність в ній сполук які відносяться до терпеноїдів. Ці вуглеводні характерні тим, що у їхніх молекулах є багато ненасичених вуглецевих зв’язків, які обумовлюють високу хімічну активність цих речовин. Розрізняють монотерпени, сесквітерпени і дитерпени. Для прикладу: оман містить біциклічні сесквітерпенові лактони (алантолактон, ізолактон, алантол, прозулен і т.і.); ромашка містить сесквітерпенові вуглеводні фарназен і кадинен, сесквітерпеновий спирт бісаболол, аліфатичний терпен міоцен [24, 65, 83, 193, 277]. Методика хроматографічної ідентифікації терпеноїдів наведена в 2 розділі. На рис. 5.1 наведена схема хроматограми настойки складної «Бронхофіт».

Як видно з рис. 5.1, на хроматограмі випробовуваного розчину з настойки «Бронхофіт» виявилася зона темно-фіолетового кольору на рівні зони розчину порівняння оману з Rf близько 0,70 (сесквітерпеноїди оману), зона коричневого кольору на рівні зони розчину порівняння ромашки з Rf близько 0,80 (терпеноїди ромашки) та зона рожевого кольору з Rf близько 0,10 (тритерпеноїди солодки).

**1 2**

***лінія***

***фінішу***

***лінія старту***

**3 4**

Рис. 5.1. Схема хроматограми терпеноїдів настойки складної «Бронхофіт»:

1 – настойка складна «Бронхофіт»;

2 – розчин порівняння оману;

3 – розчин порівняння ромашки;

4 – розчин порівняння солодки.

Система розчинників: бензол–етилацетат–96% спирт (75:5:0,5)

***Ідентифікація флавоноїдів.*** На хроматограмі випробовуваного розчину в нижній і середній частинах виявляються три зони: одна зона жовтого кольору на рівні зони порівняння рутину, друга зона темно-жовтого кольору між зонами рутину і гіперозиду і зона жовтого кольору що вище зони на хроматограмі розчину порівняння гіперозиду (флавоноїди) [23, 207]. Приклад хроматограми наведено на рис. 5.2.

**1**

**3**

**2**

***лінія***

***фінішу***

***лінія старту***

Рис. 5.2. Схема хроматограми флавоноїдів настойки складної «Бронхофіт»:

1 – розчин порівняння (рутину);

2 – розчин порівняння (гіперозиду);

3 – настойка складна «Бронхофіт».

Система розчинників: етилацетат–кислота мурашина–оцтова льодяна– вода (14:1:1:1).

***Ідентифікація полісахаридів.*** Для ідентифікації комплексу полісахаридів у настойці складній «Бронхофіт» використовували якісну реакцію з етиловим спиртом 96% при нагріванні на водяній бані протягом 5 хв. У результаті реакції спостерігалося випадання аморфного об’ємного осаду [56, 425, 427].

### 5.1.2. Розробка методик кількісного визначення діючих речовин

На основі попередніх хімічних досліджень нами запропоновано контролювати кількісний вміст полісахаридів (не менше 0,12%), використовуючи гравіметричний метод, та флавоноїдів (не менше 0,02 %) спектрофотометричним методом у перерахунку на гіперозид згідно з Фармакопеєю Європи (монографія Calendula flower) [167, 301, 407, 410]. Як стандарт був обраний гіперозид, оскільки попередніми хроматографічними дослідженнями було доведено його значний вміст у настойці «Бронхофіт». Плями гіперозиду на хроматограмі виявлялись найбільш інтенсивно.

#### Розробка методики кількісного визначення вмісту полісахаридів

Полісахариди – це природні полімери моносахаридів, сполучені глікозидними зв’язками в лінійні або розгалужені ланцюги. Для кількісного визначення полісахаридів використовували ваговий метод, заснований на гравіметричному визначенні після реакції з етиловим спиртом.

#### Розробка методики кількісного визначення вмісту суми флавоноїдів у перерахунку на гіперозид

Для кількісного визначення флавоноїдів у настойці складній «Бронхофіт» у перерахунку на гіперозид використовували метод УФ-спектрофотометрії при довжині хвилі 425 нм [397-399, 401, 405, 423].

Для розрахунку суми флавоноїдів використовували питомий показник поглинання комплексу гіперозиду з алюмінієм хлоридом при довжині хвилі 425 нм.

Спектр поглинання для настойки складної «Бронхофіт» наведено на рис. 5.3.

Вміст суми флавоноїдів у препараті в перерахунку на гіперозид складає 0,028 %. Метрологічна характеристика методики наведена у табл. 5.1.

Таким чином, виходячи з кількісного вмісту вказаних класів сполук за інтенсивністю плям та їх впливом на загальний фармакологічний ефект препарату, ми запропонували проводити ідентифікацію настойки складної «Бронхофіт» за наявністю терпеноїдів, флавоноїдів та полісахаридів, а кількісне визначення – за сумою полісахаридів і сумою флавоноїдів у перерахунку на гіперозид.

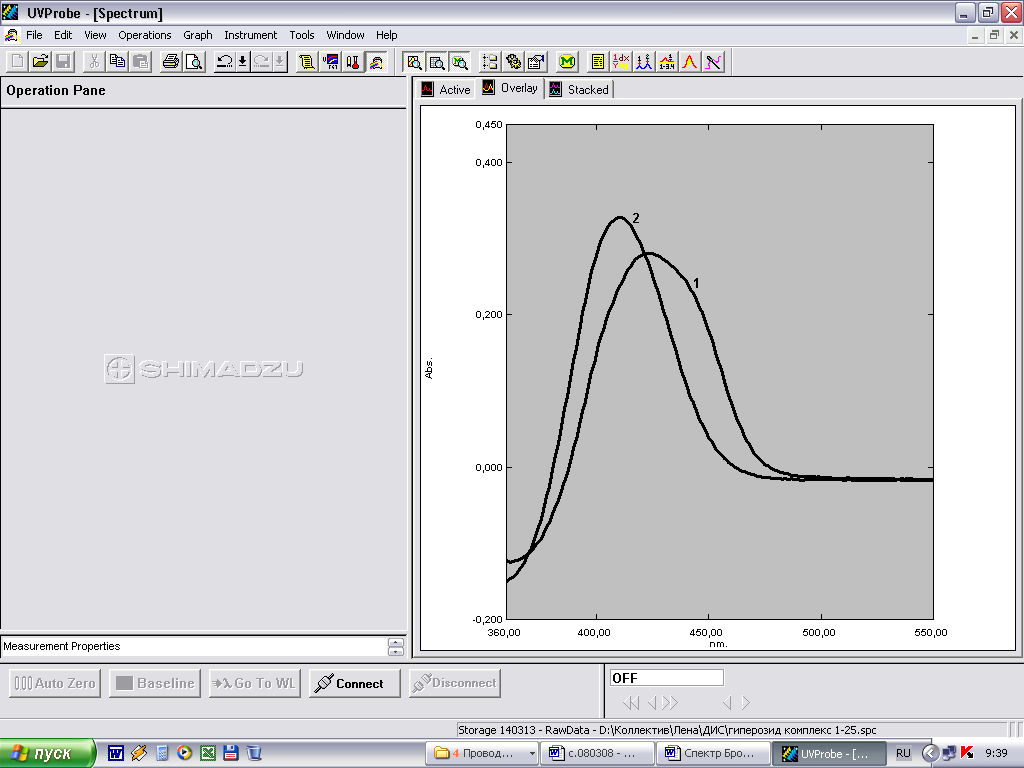


Рис. 5.3. Спектри поглинання комплексів флавоноїдів з алюмінію хлоридом: 1- настойки складної «Бронхофіт»; 2 - розчину стандартного зразку гіперозиду

*Таблиця 5.1*

**Метрологічні характеристики методики кількісного визначення  
суми флавоноїдів у «Бронхофіті»**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Х, %** | **f** | **Х, %** | **S2** | **S** | **P, %** | **t (P, f)** | **ΔX** | **ε, %** |
| 0,0281 | 4 | 0,0281 | 1,33·10-7 | 0,000365 | 95 | 2,78 | 0,001 | 3,61 |
| 0,0285 |
| 0,0278 |
| 0,0276 |
| 0,0283 |

### 

### 5.1.3. Результати валідації методики кількісного визначення вмісту суми флавоноїдів настойки «Бронхофіт»

Відповідно до вимог Державної фармакопеї України методики кількісного визначення лікарських засобів, що включені до аналітичної нормативної документації, повинні бути валідовані [56, 57, 58].

Створення національних стандартів якості лікарських засобів на основі об’єктивних методів є гарантією ефективності та безпечності ЛЗ. Установлення відповідності якості ЛЗ рекомендованим нормам передбачає застосування різних аналітичних методів. При цьому остаточний висновок про якість ЛЗ значною мірою залежить від якості самого методу, який повинен відповідати певним вимогам. Загальноприйняті у світі рекомендації з виробництва ліків у вигляді GMP-правил містять вимоги до методів випробувань, які використовуються для оцінки відповідності фармацевтичної продукції установленим специфікаціям стосовно точності та достовірності. Тому необхідно оцінити придатність тих чи інших аналітичних методів для передбачуваного їх застосування в оцінці якості ЛЗ [356, 360, 419, 422].

Процес лабораторного вивчення ступеня придатності аналітичних методів отримав назву «валідація» (validation). З’явились документи, які регламентують цей процес: загальна фармакопейна стаття в USP, ОФС РФ «Валидация фармакопейных методов», ГОСТ РФ «Точность (правильность и прецизионность методов и результатов измерений)», ГОСТ Р ИСО 5725-1-1994), документи IUPAK (Міжнародний союз фундаментальної і прикладної хімії), ICN (Міжнародна конференція з гармонізації технічних вимог до реєстрації ліків для людини у країнах ЄС, Японії, США) та ін. [43, 49-51, 59, 128].

Мета валідації ― підтвердження обґрунтованості вибору методу для визначення показників та норм якості фармацевтичної продукції за кожним розділом нормативної документації. Валідації підлягають аналітичні методики і випробування, які застосовуються для: ідентифікації лікарської речовини, установлення граничного вмісту для контролю домішок споріднених сполук, важких металів, залишкових органічних розчинників, кількісного визначення лікарської речовини у складі лікарських форм, індивідуальних домішок, консервантів [38, 318, 322, 357, 368].

Валідація аналітичного методу передбачає його оцінку за такими характеристиками: правильність, точність (прецизійність) ― збіжність, внутрішньолабораторна точність, специфічність, межа виявлення, межа кількісного визначення, лінійність та діапазон застосування [39, 41, 50, 194, 205].

Багатокомпонентність складу настойки «Бронхофіт» обумовлює пошук оптимального способу аналізу і стандартизації його діючих речовин ― флавоноїдів. У практиці стандартизації лікарської рослинної сировини і препаратів рослинного походження широко використовується спектрофотометричний метод оцінки сумарного вмісту БАР, який є досить точним, не вимагає багато часу, дає можливість економно витрачати реактиви і досліджувані речовини, про що свідчить той факт, що цей метод аналізу включений до Міжнародної, Британської, Європейської, Німецької фармакопей [411-415, 417, 420, 381-383]. Здатність фенольних сполук поглинати в УФ-ділянках зумовлює використання цього методу для стандартизації лікарської рослинної сировини та препаратів на її основі. Як розчини порівняння використовують, як правило, розчини стандартних зразків. Відповідно до вмісту флавоноїдів (не менше 0,02%) у лікарській формі та з урахуванням вимог АНД (у нашому випадку ±10%) ми обрали діапазон застосування методики від 80 до 120%. Симетричні допуски вмісту згідно з ДФУ становлять ± 10 %.

Спочатку було проведено теоретичний розрахунок критеріїв прийнятності методики аналізу: максимально припустимої повної невизначеності методики, яка встановлює ∆=3,2, максимальної систематичної похибки ― maxδ = 1,024. Внесок плацебо у сумарну величину фонового поглинання є незначущим і ним можна знехтувати, коли виконується відношення δexc 0,5%, критичне значення 1,81%, критичне значення індексу кореляції Rc = 0,9299, критичне значення практичної невизначеності вільного члена лінійної залежності а = 5,12.

Для опрацювання методу нами було отримано та вивчено ультрафіолетовий спектр поглинання флавоноїдів. Флавони та флавоноли звичайно виявляють інтенсивні смуги поглинання при 320-380 нм (смуга І) і при 240-270 нм (смуга ІІ). При використанні спектрофотометрії в результаті реакції комплексоутворення з алюмінію хлоридом відбувається сильний батохромний зсув смуги І поглинання флавоноїдів, який дозволяє виключити вплив інших БАР фенольної групи, наприклад, фенолкарбонових кислот. Відсутність у розчині порівняння реактиву дозволяє виключити вплив забарвлених супутніх речовин досліджуваної настойки в області максимального поглинання комплексу алюмінію хлориду з сумою флавоноїдів.

Методом хроматографії у тонкому шарі сорбенту з використанням пластин «Sorbfil-ПТСХ-П-А-УФ» у системі етилацетат Р ─ кислота мурашина Р ─ кислота оцтова льодяна Р ─ вода Р (14:1:1:1) встановили, що головними компонентами суми флавоноїдів, наявними в настойці, є рутин і гіперозид з переважанням останнього. Домінуючу речовину, гіперозид, запропоновано використовувати як стандарт при кількісному аналізі настойки спектрофотометричним методом. На реєструвальному спектрофотометрі «Specord-200» знімали спектри поглинання випробовуваного розчину у діапазоні довжин хвиль 400-450 нм. Максимум поглинання забарвленого комплексу випробовуваного розчину з розчином алюмінію хлориду спостерігається при довжині хвилі 425 ± 2нм (рис. 5.4). Це дає можливість використовувати довжину хвилі 425 нм як аналітичну для даної настойки [53, 54, 324, 354, 355].

Перед початком експерименту з валідації аналітичної методики, по-перше, запропонований метод було випробувано на стандартній речовині, у нашому випадку ― гіперозид. Перевірили лінійність стандартного розчину в діапазоні застосування методики від 80 до 120% з рівномірним розкидом концентрацій (рис. 5.5).

Рис. 5.4. Ультрафіолетовий спектр поглинання розчину препарату з алюмінію хлоридом

Рис. 5.5. Графік залежності оптичної густини від концентрації гіперозиду в нормалізованих координатах

Отримані результати обробляли статистично методом найменших квадратів для прямої Y = b·x + a. Розрахували статистичні величини b = 1,0031; Sb = 0,0033; a = 0,0001; Sa = 0,0006; Sr = 0,0006 та r = 0,9999. Вимоги лінійності виконуються на усьому діапазоні застосування методики.

На основі отриманих результатів дійшли висновку, що даною методикою можна визначати вміст флавоноїдів у настойці складній «Бронхофіт».

Далі за цією методикою ми визначали вміст флавоноїдів методом спектрофотометрії. Оцінку лінійної залежності проводили на всьому діапазоні застосування методики за методом питомого показника поглинання. Вивчення характеру залежності оптичної густини від концентрації проводили, використовуючи 5 модельних розчинів для аналізу з рівномірним розкидом концентрацій на всьому діапазоні застосування методики (80, 90, 100, 110, 120%). Значення оптичної густини вимірювалося для кожної концентрації по 3 рази.

Розраховані статистичні величини b, Sb, a, Sa, Sr (остаточне стандартне відхилення) та r (коефіцієнт кореляції) наведено у табл. 5.2.

*Таблиця 5.2*

**Результати вивченя лінійності модельних розчинів**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **№ модельного розчину** | **Об’єм аліквоти, мл** | **Уведено** | **Оптичні густини** | **Знайдено** | **Значення** |  |
| 1 | 4,8 | 0,016 | 0,156 | 0,016 |  | 0,0162 |
| 2 | 0,156 | 0,016 |  | 0,0162 |
| 3 | 0,156 | 0,016 |  | 0,0162 |
| 4 | 5,4 | 0,018 | 0,178 | 0,019 |  | 0,0183 |
| 5 | 0,177 | 0,018 |  | 0,0183 |
| 6 | 0,176 | 0,018 |  | 0,0183 |
| 7 | 6 | 0,02 | 0,193 | 0,020 |  | 0,0203 |
| 8 | 0,195 | 0,020 |  | 0,0203 |
| 9 | 0,193 | 0,020 |  | 0,0203 |
| 10 | 6,6 | 0,022 | 0,212 | 0,022 |  | 0,0224 |
| 11 | 0,214 | 0,022 |  | 0,0224 |
| 12 | 0,216 | 0,023 |  | 0,0224 |
| 13 | 7,2 | 0,024 | 0,234 | 0,024 |  | 0,0244 |
| 14 | 0,232 | 0,024 |  | 0,0244 |
| 15 | 0,239 | 0,025 |  | 0,0244 |
| Кутовий коефіцієнт лінійної залежності b | | | | | 1,0217 | |
|  | | | | | 0,0187 | |
| Вільний член лінійної залежності a | | | | | -0,0001 | |
|  | | | | | 0,0004 | |
| Критичне значення для вільного члена лінійної залежності | | | | | 5,12 | |
| Залишкове стандартне відхилення Srest | | | | | 0,0002 | |
| Критичне значення залишкового стандартного відхилення RSDo | | | | | 1,0029 | |
| Коефіцієнт кореляції методики r | | | | | 0,9978 | |
| Критерій лінійного коефіцієнта кореляції Rc | | | | | 0,9299 | |

Отримані результати були статистично оброблені методом найменших квадратів згідно з вимогами ДФУ. Калібрувальний графік будували в нормалізованих координатах (рис. 5.6). Для кожного з п’яти розчинів зразка розраховували середні значення оптичної густини (). Одержані результати обробляли методом найменших квадратів для прямої Y = b·x + a.

Рис. 5.6. Графік залежності оптичної густини від концентрації флавоноїдів у нормалізованих координатах

Вимоги до параметрів лінійної залежності в нашому випадку виконуються на всьому діапазоні застосування методики (80-120%).

Перевірку стабільності аналітичного розчину проводили протягом години, починаючи відлік часу через 30 хв після приготування. Раціональною є пропозиція вимірювати оптичну густину через 45 хв після приготування розчину. Отримані результати наведені в табл. 5.3. Розчин є стабільним протягом 1 години. Статистична оцінка впливу часу на аналізований розчин відповідає критеріям прийнятості. Для проведення вимірів та розрахунку метрологічної оцінки збіжності та правильності методики було одержано 15 значень оптичних густин модельних розчинів за схемою, наведеною в роботі. Розраховували фактичні величини (), відношення середніх значень оптичних густин для кожного з 15-ти розчинів до показника поглинання  (метод МПП). Величина є знайденою концентрацією у відсотках до введеної. Результати розрахунків наведені в табл. 5.4.

*Таблиця 5.3*

**Стабільність досліджуваного розчину в часі**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Розчин\*** | **Термін дослідження стабільності nt, хв** | | | | | **Середнє** | **RSD, %** | **∆, %** | **maxδ,%** |
| **30** | **45** | **60** | **75** | **90** |
| Ai | 0,1937 | 0,1869 | 0,1874 | 0,1875 | 0,188 | 0,188 | 1,4878 | 3,1718 | 1,024 |
| Ai |  | 0,1869 | 0,1874 | 0,1875 | 0,188 | 0,1875 | 0,2406 | 0,566 | 1,024 |

*Примітка. \* Значення оптичної густини є середнім значенням трьох вимірювань розчину*

*Таблиця 5.4*

**Результати аналізу модельних розчинів та їх статистична обробка**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **№ модельного розчину** | **Уведено (xi, %)  (Xi факт.%)** | **Оптичні густини Аі** | **yi% (Yi%)** | **Знайдено у % до введеного Zi=100(Yi/Xi)** |
| 1 | 0,016 | 0,156 | 0,016 | 101,25 |
| 2 | 0,016 | 0,156 | 0,016 | 100,63 |
| 3 | 0,016 | 0,156 | 0,016 | 101,25 |
| 4 | 0,018 | 0,178 | 0,019 | 102,78 |
| 5 | 0,018 | 0,177 | 0,018 | 100,56 |
| 6 | 0,018 | 0,176 | 0,018 | 100,56 |
| 7 | 0,02 | 0,193 | 0,020 | 100,50 |
| 8 | 0,02 | 0,195 | 0,020 | 101,50 |
| 9 | 0,02 | 0,193 | 0,020 | 100,50 |
| 10 | 0,022 | 0,212 | 0,022 | 100,45 |
| 11 | 0,022 | 0,214 | 0,022 | 101,36 |
| 12 | 0,022 | 0,216 | 0,023 | 102,27 |
| 13 | 0,024 | 0,234 | 0,024 | 101,42 |
| 14 | 0,024 | 0,232 | 0,024 | 100,42 |
| 15 | 0,024 | 0,239 | 0,025 | 100,00 |
| Середнє Z% | | | 100,96 | |
| Відносне стандартне відхилення, Sz % | | | 0,7690 | |
| Відносний довірчий інтервал, ∆as% | | | 1,6494 | |
| Критичне значення для збіжності результатів, ∆as% | | | 3,2 | |
| Систематична похибка, δ | | | 0,96 | |
| Критерій невизначеності систематичної похибки | | | 0,264 | |
| Загальний висновок про методику | | | Коректна | |

Експериментальні результати збіжності характеризуються припустимим розкиданням відносно середнього та, відповідно, низьким стандартним відхиленням Sz % (Sz % = 0,7690 ≤ 3,2) на всьому діапазоні концентрацій (80-120%), що свідчить про якість роботи аналітика та методики, що застосовувалась.

Систематична похибка методики МПП становить δ% = 0,96, що характеризує достатню близькість середнього результату отриманої оптичної густини до його номінального значення (0,96 ≤ maxδ = 1,024).

Щоб дослідити відтворюваність методики МПП в умовах іншої лабораторії, були проведені вимірювання оптичної густини розчинів однієї аналітичної серії на іншому обладнанні, в різні дні, у двох різних лабораторіях, різними аналітиками. Отримані результати являють собою результати порівняння статистичних відхилень двох різних вимірювань і свідчать, що ця методика може бути коректно відтворена в іншій лабораторії та характеризується відносним довірчим інтервалом одиничного значення 100 ± 0,4457 % з вірогідністю 95 %. Величина  = 0,4457 ≤ 3,2. Вимоги виконуються.

Результати дослідження відтворюваності методики наведені у табл. 5.5.

Спектрофотометричне кількісне визначення флавоноїдів у настойці складній «Бронхофіт» методом питомого показника поглинання проводили за допомогою вимірювання оптичної густини  розчину випробовуваного зразка за обраною аналітичною довжиною хвилі 425 нм. Симетричні допуски вмісту становлять ± 10%. Діапазон застосування аналітичної методики   
± 20%. Для роботи використовувалось аналітичне обладнання: спектрофотометр «Specord-200», ваги METTLER TOLEDO, pH-метр «Іономер І-130»; реактиви та мірний посуд класу А (першого класу), який відповідає вимогам ДФУ.

Вимірювання проводили з використанням кювети довжиною 1 см при температурі (20±1) ºС за однакових умов з мінімальним інтервалом у часі.

Статистичну обробку експериментальних даних проводили відповідно до статі ДФУ «Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту».

*Таблиця 5.5*

**Результати дослідження відтворюваності методики**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **№ випробовуваного розчину** | **Величини Zi** | |
| 1 | 101,25 | 101,23 |
| 2 | 101,88 | 101,86 |
| 3 | 101,25 | 101,22 |
| 4 | 102,78 | 102,15 |
| 5 | 102,22 | 102,23 |
| 6 | 101,67 | 101,63 |
| 7 | 100,50 | 100,45 |
| 8 | 101,50 | 101,48 |
| 9 | 100,50 | 100,5 |
| 10 | 100,45 | 100,42 |
| 11 | 101,36 | 101,34 |
| 12 | 102,27 | 102,24 |
| 13 | 101,67 | 101,64 |
| 14 | 100,83 | 100,8 |
| 15 | 103,75 | 103,7 |
| Середнє | 101,59 | 101,53 |
| Об’єднане середнє | 101,56 | |
|  | 0,9096 | 0,8633 |
|  | 0,8865 | |
| Міжлабораторна систематична похибка δ | 1,559 | |
| Відносний довірчий інтервал | 0,4457 | |

## 5.2. Розробка методик аналізу якісного та кількісного складу настойки складної «Гінекофіт»

Розглядаючи фармакологічну дію препарату «Гінекофіт» та кількісний вміст БАР, які відповідають за фармакологічний ефект розробленого препарату, для стандартизації були відібрані такі групи сполук: ідентифікація – оксикоричні кислоти (володіють протизапальною та протигрибковою дією), флавоноїди (діють на капіляри, підвищуючи міцність кровоносних судин, володіють гемостатичною активністю), алкалоїди (володіють протизапальною, болетамувальною, протиспазмолітичною дією); кількісне визначення – сума флавоноїдів, у перерахунку на гіперозид; сума оксикоричних кислот, у перерахунку на хлорогенову кислоту [21, 337-339].

### 5.2.1. Розробка методик ідентифікації біологічно активних речовин

***Ідентифікація гідроксикоричних кислот та флавоноїдів.*** Наявність оксикоричних кислот визначали одночасно з флавоноїдами методом тонкошарової хроматографії (ДФУ, 1 вид., 2.2.27) [29, 55, 63, 64] Методика представлена в 2 розділі.

Схема хроматограми наведена на рис. 5.7.

**1**

**3**

**2**

***лінія фінішу***

***лінія старту***

**4**

Рис. 5.7. Схема хроматограми настойки складної «Гінекофіт»:

1 – розчин порівняння рутину; 3 – хлорогенова кислота;

2 – розчин порівняння гіперозиду; 4 – настойка складна «Гінекофіт»

Система розчинників: етилацетат–кислота мурашина–оцтова льодяна– вода (41:3:3:3).

Як видно з рис. 5.7, на хроматограмі досліджуваного розчину виявлені та ідентифіковані 3 зони: зона жовто-коричневого кольору на рівні зони на хроматограмі розчину порівняння рутину (рутин), зона світло-блакитного кольору вище зони на хроматограмі розчину порівняння рутину (хлорогенова кислота), зона жовто-брунатного кольору на рівні зони на хроматограмі розчину порівняння гіперозиду (гіперозид).

***Ідентифікація алкалоїдів.*** Ідентифікацію алкалоїдів у настойці складній «Гінекофіт» проводили реакцією осадження з попереднім кислотним вилученням алкалоїдів у вигляді солей. Алкалоїди є нітрогенвмісними основами, які зустрічаються у різних частинах рослин. Більшість їх містить молекули гетероциклічного ядра піролу, піридину, хіноліну та ізохіноліну. Загальні реакції, що застосовуються для ідентифікації алкалоїдів, розподіляються на кольорові та осадження.

Згідно з вимогами ДФУ для ідентифікації алкалоїдів використовують реакцію з розчином калію тетрайодвісмутату в кислому середовищі, що й було використано нами у роботі.

У результаті реакції утворювалося помаранчеве забарвлення (рис. 5.8).



Рис. 5.8. Копія хроматограми на папері, отриманої при ідентифікації алкалоїдів

### 5.2.2. Розробка методик кількісного визначення біологічно активних речовин

На основі попередніх хімічних досліджень нами запропоновано контролювати кількісний вміст гідроксикоричних кислот (не менше 0,2%) спектрофотометричним методом у перерахунку на кислоту хлорогенову за методикою, описаною в ЄФ (монографія Fraxini folium) та флавоноїдів (не менше 0,04 %) спектрофотометричним методом у перерахунку на гіперозид за методикою, описаною в ЄФ (монографія Calendula flower).

***Розробка методики кількісного визначення вмісту суми  
гідроксикоричних кислот***

Оксикоричні кислоти належать до групи фенольних сполук. Володіють протизапальною дією. Як представник хлорогенова кислота є димером (псевдопепсидом) кавової та хінної кислот, дуже поширена в рослинах і бере активну участь у фітоімунітеті, зокрема в підвищенні стійкості до грибкових захворювань. Спектри поглинання досліджуваних розчинів при кількісному визначенні суми гідроксикоричних кислот у препараті «Гінекофіт» наведені на рис. 5.9. Вміст суми оксикоричних кислот у препараті, в перерахунку на хлорогенову кислоту, становить 0,32 %.

Метрологічна характеристика методики наведена у табл. 5.6

*Таблиця 5.6*

**Метрологічні характеристики методики кількісного визначення  
суми гідроксикоричних кислот у «Гінекофіті»**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Х, %** | **f** | **Х, %** | **S2** | **S** | **P, %** | **t (P, f)** | **ΔX** | **ε, %** |
| 0,325 | 4 | 0,321 | 9,7·10-6 | 0,003114 | 95 | 2,78 | 0,008 | 2,69 |
| 0,318 |
| 0,323 |
| 0,324 |
| 0,319 |

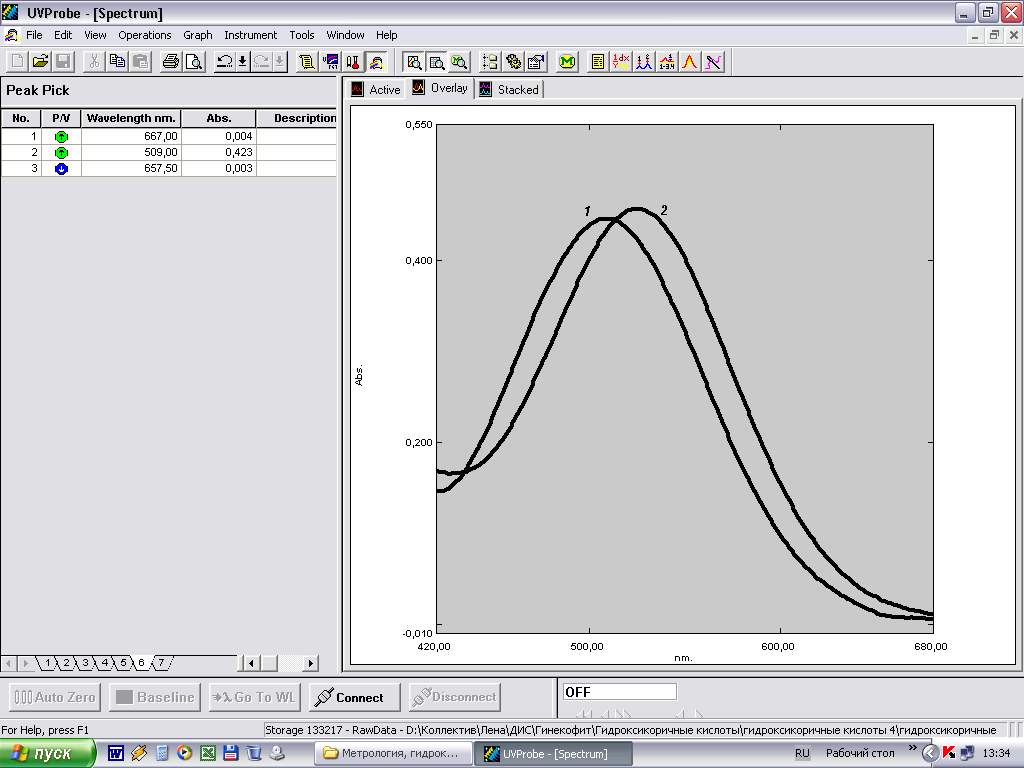


Рис. 5.9. Спектри поглинання:

1 – випробовуваного розчину настойки складної «Гінекофіт»;

2 – розчину стандартного зразку хлорогенової кислоти

***Розробка методики кількісного визначення  
вмісту флавоноїдів***

Кількісне визначення флавоноїді, в УФ- і видимій області спектрів засноване на вимірюванні оптичної густини при довжині хвилі у максимумах поглинання як розчинів речовин, що аналізуються, так і розчинів їх забарвлених комплексів.

Однією із характерних особливостей флавоноїдних глікозидів є їх здатність до кислотного та ферментативного гідролізу, що ми і використали при пробопідготовці в кількісному визначенні вмісту суми флавоноїдів у настойці складній «Гінекофіт». Вміст суми флавоноїдів у препараті, в перерахунку на гіперозид, складає 0,08 %. УФ-спектри поглинання розчину препарату, отриманий при визначенні, наведений на рис. 5.10.

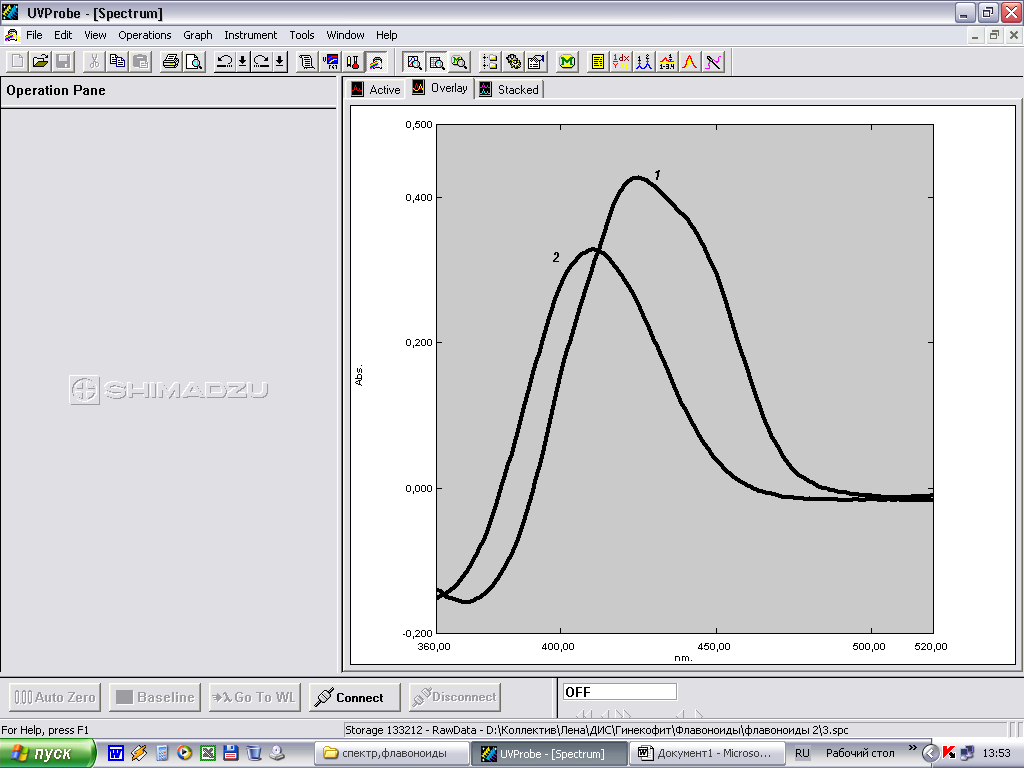


Рис. 5.10. Спектри поглинання комплексів флавоноїдів з алюмінію

хлоридом:

* 1. випробовуваного розчину настойки складної «Гінекофіт»;
  2. розчину стандартного зразку гіперозиду

Метрологічна характеристика методики наведена у табл. 5.7

*Таблиця 5.7*

**Метрологічні характеристики методики кількісного визначення  
суми флавоноїдів у «Гінекофіті»**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Х, %** | **f** | **Х, %** | **S2** | **S** | **P, %** | **t (P, f)** | **ΔX** | **ε, %** |
| 0,081 | 4 | 0,080 | 3·10-7 | 0,000894 | 95 | 2,78 | 0,002 | 3,09 |
| 0,081 |
| 0,079 |
| 0,080 |
| 0,081 |

### 5.2.3. Результати валідації методики кількісного визначення вмісту суми флавоноїдів настоянки «Гінекофіт»

Відповідно до вмісту флавоноїдів (не менше 0,04%) у лікарській формі та з урахуванням вимог АНД (у нашому випадку ±10%) ми обрали діапазон застосування методики від 80 до 120%. Симетричні допуски вмісту згідно з ДФУ становлять ± 10% [22, 67, 195, 196, 245].

Спочатку було проведено теоретичний розрахунок критеріїв прийнятності методики аналізу: максимально припустимої повної невизначеності методики, яка встановлює ∆=3,2, максимальної систематичної похибки maxδ = 1,024. Внесок плацебо у сумарну величину фонового поглинання є незначущим і ним можна знехтувати, коли виконується відношення δexc  0,5%, критичне значення 1,81%, критичне значення індексу кореляції Rc = 0,9236, критичне значення практичної невизначеності вільного члена лінійної залежності а = 5,12.

Максимум поглинання забарвленого комплексу випробовуваного розчину з розчином алюмінію хлориду спостерігається при довжині хвилі 425 ± 2 нм (рис. 5.11). Це дає можливість використовувати довжину хвилі 425 нм як аналітичну для даної настойки [22, 66, 315, 435].

Рис. 5.11. Ультрафіолетовий спектр поглинання розчину препарату з алюмінію хлоридом

Перед початком експерименту з валідації аналітичної методики, по-перше, запропонований метод було випробувано на стандартній речовині, у нашому випадку ― гіперозид. Перевірили лінійність стандартного розчину в діапазоні застосування методики від 80 до 120% з рівномірним розкидом концентрацій.

Отримані результати обробляли статистично методом найменших квадратів для прямої Y = b·x + a. Розрахували статистичні величини b = 0,9731; Sb = 0,0204; a = 0,0015; Sa = 0,0008; Sr = 0,0004 та r = 0,9972. Вимоги лінійності виконуються на усьому діапазоні застосування методики.

На основі отриманих результатів дійшли висновку, що даною методикою можна визначати вміст флавоноїдів у складній настойці «Гінекофіт».

Далі за цією методикою ми визначали вміст флавоноїдів методом спектрофотометрії. Оцінку лінійної залежності проводили на всьому діапазоні застосування методики за методом питомого показника поглинання. Вивчення характеру залежності оптичної густини від концентрації проводили, використовуючи 5 модельних розчинів для аналізу з рівномірним розкидом концентрацій на всьому діапазоні застосування методики (80, 90, 100, 110, 120%). Значення оптичної густини вимірювалося для кожної концентрації по 3 рази. Отримані результати були статистично оброблені методом найменших квадратів згідно з вимогами ДФУ. Калібрувальний графік будували в нормалізованих координатах (рис. 5.12). Для кожного з п’яти розчинів зразка розраховували середні значення оптичної густини (). Одержані результати обробляли методом найменших квадратів для прямої Y = b·x + a.

Розраховані статистичні величини b, Sb, a, Sa, Sr (остаточне стандартне відхилення) та r (коефіцієнт кореляції) наведено у табл. 5.8.

Вимоги до параметрів лінійної залежності в нашому випадку виконуються на всьому діапазоні застосування методики (80-120%).

Рис. 5.12. Графік залежності оптичної густини від концентрації   
гіперозиду в нормалізованих координатах

*Таблиця 5.8*

**Результати вивченя лінійності модельних розчинів та отримані   
параметри лінійної залежності**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **№ модельного розчину** | **Об’єм  аліквоти, мл** | **Уведено** | **Оптичні густини** | **Знайдено** | **Значення** |  |
| 1 | 2,4 | 0,032 | 0,158 | 0,033 |  | 0,0326 |
| 2 | 0,158 | 0,033 |  | 0,0326 |
| 3 | 0,158 | 0,033 |  | 0,0326 |
| 4 | 2,7 | 0,036 | 0,173 | 0,036 |  | 0,0365 |
| 5 | 0,173 | 0,036 |  | 0,0365 |
| 6 | 0,173 | 0,036 |  | 0,0365 |
| 7 | 3,0 | 0,04 | 0,197 | 0,041 |  | 0,0404 |
| 8 | 0,197 | 0,041 |  | 0,0404 |
| 9 | 0,197 | 0,041 |  | 0,0404 |
| 10 | 3,3 | 0,044 | 0,211 | 0,044 |  | 0,0443 |
| 11 | 0,211 | 0,044 |  | 0,0443 |
| 12 | 0,211 | 0,044 |  | 0,0443 |
| 13 | 3,6 | 0,048 | 0,230 | 0,048 |  | 0,0482 |
| 14 | 0,230 | 0,048 |  | 0,0482 |
| 15 | 0,230 | 0,048 |  | 0,0482 |
| Кутовий коефіцієнт лінійної залежності b | | | | | 0,9731 | |
|  | | | | | 0,0204 | |
| Вільний член лінійної залежності a | | | | | 0,0015 | |
|  | | | | | 0,0008 | |
| Критичне значення для вільного члена лінійної залежності | | | | | 5,12 | |
| Залишкове стандартне відхилення Srest | | | | | 0,0004 | |
| Критичне значення залишкового стандартного відхилення RSDo | | | | | 0,0059 | |
| Коефіцієнт кореляції методики r | | | | | 0,9972 | |
| Критерій лінійного коефіцієнта кореляції Rc | | | | | 0,9236 | |

Побудову калібрувального графіку проводили у нормалізованих координатах (рис. 5.13).

Рис. 5.13. Графік залежності оптичної густини від концентрації флавоноїдів у нормалізованих координатах

Для проведення вимірів та розрахунку метрологічної оцінки збіжності та правильності методики було одержано 15 значень оптичних густин модельних розчинів за схемою, наведеною в роботі. Розраховували фактичні величини (), відношення середніх значень оптичних густин для кожного з 15-ти розчинів до показника поглинання . Величина є знайденою концентрацією у відсотках до введеної. Результати розрахунків наведені в табл. 5.9.

Експериментальні результати збіжності характеризуються припустимим розкиданням відносно середнього та, відповідно, низьким стандартним відхиленням Sz % (Sz % = 1,269 ≤ 3,2) на всьому діапазоні концентрацій (80-120%), що свідчить про якість роботи аналітика та методики, що застосовувалась.

Систематична похибка методики МПП становить δ% = 1,02, що характеризує достатню близькість середнього результату отриманої оптичної густини до його номінального значення (1,02 ≤ maxδ = 1,024).

*Таблиця 5.9*

**Результати аналізу модельних розчинів та їх статистична обробка**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **№  модельного розчину** | **Уведено  (xi, %)  (Xi факт.%)** | **Оптичні  густини Аі** | **yi% (Yi%)** | **Знайдено у % до введеного Zi=100(Yi/Xi)** |
| 1 | 0,032 | 0,158 | 0,033 | 102,15 |
| 2 | 0,158 | 0,033 | 102,99 |
| 3 | 0,158 | 0,033 | 102,29 |
| 4 | 0,036 | 0,173 | 0,036 | 99,86 |
| 5 | 0,173 | 0,036 | 99,62 |
| 6 | 0,173 | 0,036 | 99,69 |
| 7 | 0,04 | 0,197 | 0,041 | 102,40 |
| 8 | 0,197 | 0,041 | 102,40 |
| 9 | 0,197 | 0,041 | 102,40 |
| 10 | 0,044 | 0,211 | 0,044 | 100,88 |
| 11 | 0,211 | 0,044 | 100,32 |
| 12 | 0,211 | 0,044 | 99,25 |
| 13 | 0,048 | 0,230 | 0,048 | 100,37 |
| 14 | 0,230 | 0,048 | 100,33 |
| 15 | 0,230 | 0,048 | 100,37 |
| Середнє Z% | | | 101,02 | |
| Відносне стандартне відхилення, Sz % | | | 1,269 | |
| Відносний довірчий інтервал, ∆as% | | | 2,722 | |
| Критичне значення для збіжності результатів, ∆as% | | | 3,2 | |
| Систематична похибка, δ | | | 1,02 | |
| Критерій невизначеності систематичної похибки | | | 0,264 | |
| Загальний висновок про методику | | | Коректна | |

Перевірку стабільності аналітичного розчину проводили протягом години, починаючи відлік часу через 30 хв після приготування. Раціональною є пропозиція вимірювати оптичну густину через 45 хв після приготування розчину. Отримані результати наведені в табл. 5.10.

*Таблиця 5.10*

**Стабільність досліджуваного розчину в часі**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Розчин\*** | **Термін дослідження стабільності nt, хв** | | | | | **Середнє** | **RSD, %** | **∆, %** | **max δ, %** |
| **30** | **45** | **60** | **75** | **90** |
| Ai | 0,2025 | 0,1964 | 0,1970 | 0,1971 | 0,1976 | 0,1981 | 1,2545 | 2,1991 | 1,024 |
| Ai |  | 0,1964 | 0,1970 | 0,1971 | 0,1976 | 0,1970 | 0,2499 | 0,4381 | 1,024 |

*Примітка. \* Значення оптичної густини є середнім трьох вимірювань розчину*

Як видно з даних табл. 5.10, розчин є стабільним протягом 1 години. Статистична оцінка впливу часу на аналізований розчин відповідає критеріям прийнятності.

Щоб дослідити відтворюваність методики МПП в умовах іншої лабораторії, були проведені вимірювання оптичної густини розчинів однієї аналітичної серії на іншому обладнанні, в різні дні, у двох різних лабораторіях, різними аналітиками. Отримані результати є результатами порівняння статистичних відхилень двох різних вимірювань і свідчать, що дана методика може бути коректно відтворена в іншій лабораторії та характеризується відносним довірчим інтервалом одиничного значення 100 ± 0,4868% з вірогідністю 95%. Величина  = 0,4868 ≤ 3,2. Вимоги виконуються [56].

Спектрофотометричне кількісне визначення флавоноїдів у настойці складній «Гінекофіт» методом питомого показника поглинання проводили за допомогою вимірювання оптичної густини  розчину випробовуваного зразка за обраною аналітичною довжиною хвилі 425 нм. Симетричні допуски вмісту становлять ± 10%. Діапазон застосування аналітичної методики ± 20%.

Вимірювання проводили з використанням кювети довжиною 1 см при температурі (20±1) ºС за однакових умов з мінімальним інтервалом у часі.

Результати дослідження відтворюваності методики наведено у табл. 5.11.

*Таблиця 5.11*

**Результати дослідження відтворюваності методики**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **№ випробовуваного розчину** | **Величини Zi** | |
| 1 | 102,15 | 102,1 |
| 2 | 102,99 | 102,1 |
| 3 | 102,29 | 102,0 |
| 4 | 99,86 | 100,1 |
| 5 | 99,62 | 100,1 |
| 6 | 99,69 | 99,99 |
| 7 | 102,40 | 101,9 |
| 8 | 102,40 | 101,9 |
| 9 | 102,40 | 101,9 |
| 10 | 100,88 | 100,0 |
| 11 | 100,32 | 98,98 |
| 12 | 99,25 | 101,35 |
| 13 | 100,37 | 101,22 |
| 14 | 100,33 | 100,68 |
| 15 | 100,37 | 100,22 |
| Середнє | 101,02 | 100,97 |
| Об’єднане середнє | 100,99 | |
|  | 1,27 | 1,02 |
|  | 1,14 | |
| Міжлабораторна систематична похибка δ | 0,9953 | |
| Відносний довірчий інтервал | 0,4868 | |

Таким чином, у результаті проведеної роботи вивчені валідаційні характеристики (лінійність, правильність та збіжність, стабільність і внутрішньолабораторну точність) методики кількісного вивчення суми флавоноїдів настойки складної «Гінекофіт».

## 5.3. Розробка методик аналізу якісного та кількісного складу настойки складної «Простатофіт»

### 5.3.1. Визначення якісного вмісту біологічно активних речовин

З огляду на фармакологічну дію препарату для ідентифікації нами були обрані кумарини та алкалоїди, які забезпечують судинорозширювальну та спазмолітичну дії.

***Ідентифікація алкалоїдів.*** Зазвичай наявність алкалоїдів визначають загальноосадовими реакціями, внаслідок яких утворюються важкорозчині у воді осади, та реакціями забарвлення з концентрованими неорганічними кислотами [25, 91, 92, 166]. Для настойки «Простатофіт» нами також були випробувані загальноалколоїдні реактиви. Результати досліджень наведені у табл. 5.12.

*Таблиця 5.12*

**Результати взаємодії алкалоїдів у настойці «Простатофіт»   
із загальноалкалоїдними реактивами**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **№ з/п** | **Назва реактиву** | **Забарвлення зразків настойки складної «Простатофіт»** |
| 1 | Калію йодовісмутат розчин Р | Яскраво-жовте |
| 2 | Пікринова кислота | Світло-коричневе |
| 3 | Розчин таніну | Осад, розчин жовто-зеленого кольору |
| 4 | Амонію ванадат у концентрованій сірчаній кислоті | Осад, розчин помаранчевого  кольору |
| 5 | Розчин калію йодиду йодований | Жовтий |
| 6 | Реактив Фреде | Осад, розчин зеленого кольору |
| 7 | Розчин ваніліну у концентрованій сірчаній кислоті | Коричневе |
| 8 | Молібдено-ванадієвий реактив | Жовтувате |
| 9 | Розчин формальдегіду в концентрованій сірчаній кислоті | Осад, розчин червоно-коричневого кольору |

Як видно із даних табл. 5.11, усі реактиви можуть служити для ідентифікації алкалоїдів у настойці, оскільки дають специфічні осади чи забарвлення. Але для розробки АНД нами була обрана фармакопейна реакція на алкалоїди в якій реактивом є калію йодовісмутат розчин Р [56]. Оскільки реакція дозволяє встановити наявність алкалоїдів навіть при їх незначному вмісті, для максимального візуального ефекту її проводять на папері. Результатом реакції є поява помаранчового забарвлення.

***Ідентифікація кумаринів.*** Для виявлення кумаринів використовують метод тонкошарової хроматографії [57].

Кумарини — кисневмісні гетероциклічні сполуки, в основі яких лежить лактон цис-орто-оксикоричної кислоти. Для виявлення кумаринів використовують їх лактонні властивості, здатність флуоресціювати в УФ-світлі.

Для виділення кумаринів з рослинної сировини звичайно застосовуються різні розчинники: метиловий і етиловий спирти, бензол, хлороформ. Найкраща екстракція як вільних, так і зв’язаних (глікозидів) кумаринів досягається етиловим спиртом, тому розчини порівняння для ТШХ готують шляхом витягнення похідних кумарину 70% етиловим спиртом з трави буркуну і коренів кропиви. При розробці методики в якості маркерів також використовували стандартні зразки скополетину і умбеліферону.

Як сорбент при хроматографуванні кумаринів використовується силікагель. Добре розділення кумаринів у тонкому шарі було досягнуто при застосуванні системи розчинників етилацетат—бензол (2:3). Пластинка для ТШХ повинна відповідати умовам, описаним у розділі «4.1.1. Реактивы» ДФУ (1 вид., доповнення 1), тобто перед початком роботи обов’язково перевіряється пластинка для ТШХ на хроматографічну розподілювальну здатність і відтвореність значень Rf.

На хроматограмі досліджуваного розчину мають виявлятися не менше двох флуоресціюючих зон блакитного кольору, одна з яких розташована на рівні зони на хроматограмі розчину порівняння кропиви (похідні α-пірону, кумарини).

Схема хроматограми наведена на рис. 5.14.



Рис. 5.14. Схема тонкошарової хроматограми ідентифікації   
кумаринів у настойці складній «Простатофіт»:

1 – витяг з коренів кропиви;

2 – витяг з настойки складної «Простатофіт»;

3 – розчин скополетину (зона розташована нижче), умбеліферону.

Система розчинників: бензол Р – етилацетат Р (3:2).

***Ідентифікація поліфенольних сполук.*** Для визначеня наявності класу поліфенольних сполук використовували загальну якісну реакцію на поліфеноли із розчином *заліза (III) хлориду Р*; має з’являтися зеленкувато-буре забарвлення. Для максимального візуального ефекту реакцію проводили на папері [283].

### 5.3.2. Розробка методик кількісного визначення біологічно активних речовин

***Кількісне визначення похідних кумарину***

Вміст суми похідних кумарину в препараті, у перерахунку на кумарин, повинен бути не меншим за 0,035%.

Диференційний спектр поглинання суми похідних кумаринів настойки кладної «Простатофіт» і розчину стандартного зразку (РСЗ) кумарину наведений на рис. 5.15.

λ, нм

Рис. 5.15. Диференційний спектр поглинання суми похідних кумарину настойки складної «Простатофіт» (1) і РСЗ кумарину (2)

Метрологічна характеристика методики наведена у табл. 5.13.

*Таблиця 5.13*

***Метрологічні характеристики методики кількісного визначення   
кумаринів у настойці складній «Простатофіт»***

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Х, %** | **f** | **Х, %** | **S2** | **S** | **P, %** | **t (P, f)** | **ΔX** | **ε, %** |
| 0,0832 | 4 | 0,0835 | 3,12·10-7 | 0,000559 | 95 | 2,78 | 0,0015 | 1,86 |
| 0,0839 |
| 0,0827 |
| 0,0841 |
| 0,0835 |

***Кількісне визначення ефірної олії***

Ефірні олії є складними сумішами різних летких духмяних органічних сполук. Їх основну масу складають речовини ізопреноїдної структури — монотерпени та сесквітерпени. В ефірних оліях із ароматичних сполук переважно містяться кисневі похідні. Також у них можуть бути присутніми аліфатичні сполуки.

Ефірні олії розчиняються в багатьох легко летких органічних розчинниках. Ця властивість використовується, коли компоненти ефірних олій термолабільні та піддаються деструкції при переганянні з водяною парою. При якісному визначенні вмісту ефірних олій у настойці «Простатофіт» використовується саме ця їх властивість.

Вміст ефірної олії у препараті повинен бути не меншим за 0,08%.

Метрологічна характеристика методики наведена у табл. 5.14.

Таблиця 5.14

**Метрологічні характеристики методики кількісного визначення  
ефірної олії у настойці складній «Простатофіт»**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Х, %** | **f** | **Х, %** | **S2** | **S** | **P, %** | **t (P, f)** | **ΔX** | **ε, %** |
| 0,132 | 4 | 0,130 | 3,3·10-6 | 0,001817 | 95 | 2,78 | 0,005 | 3,87 |
| 0,129 |
| 0,130 |
| 0,129 |
| 0,133 |

### 5.3.3. Результати валідації методики кількісного визначення кумаринів

Мета нашої роботи полягала у розробці уніфікованої методики одночасного аналізу лікарських рослин і отримання доказів її валідності на основі вивчення валідаційних характеристик [57, 255, 279, 286].

Багатокомпонентність складу настойки «Простатофіт» обумовлює пошук оптимального способу аналізу і стандартизації його діючих речовин ― кумаринів. Спектрофотометричний метод в УФ-області спектра застосовується для кількісного визначення похідних кумарину, де береться до уваги зміна оптичної густини розчинів кумарину за довжини хвилі максимуму поглинання в УФ-області спектру того чи іншого кумарину залежно від його концентрації на основі питомих показників поглинання.

Відповідно до вмісту кумаринів (не менше 0,035%) у лікарській формі та з урахуванням вимог АНД (у нашому випадку ±10%) ми обрали діапазон застосування методики від 80 до 120%. Симетричні допуски вмісту згідно з ДФУ становлять ± 10 %.

Кількісне визначення кумаринів у препараті проводили за власним поглинанням. Практично всі похідні кумаринів розчинні в органічних розчинниках: хлороформі, етиловому спирті, етиловому ефірі. Тому на етапі пробопідготовки ми проводили екстракцію хлороформом, при цьому витягуються супутні групи речовин, які не заважають подальшому визначенню. Для одержання стабільних результатів випробовуваний розчин готували у 96% спирті етиловому. Хлороформні витяжки об’єднували, випарювали, а залишок розчиняли у 96% спирті етиловому.

Як розчин порівняння використовували спирт етиловий 96%.

Для кількісного визначення вмісту суми похідних кумарину в настойці «Простатофіт» (%), у перерахунку на кумарин, використовували метод спектрофотометрії в УФ-області спектра за довжини хвилі 272 нм. Для розрахунку суми похідних кумарину використовували питомий показник поглинання кумарину за довжини хвилі 272 нм ( Епит.= 734).

Спочатку ми провели теоретичний розрахунок критеріїв прийнятності методики аналізу: максимально припустимої повної невизначеності методики, яка встановлює ∆=3,2, максимальної систематичної похибки maxδ = 1,024. Внесок плацебо у сумарну величину фонового поглинання є незначущим і ним можна знехтувати, коли виконується відношення δexc  0,5%, критичне значення 1,81% , критичне значення індексу кореляції Rc = 0,9593, критичне значення практичної невизначеності вільного члена лінійної залежності а = 5,12 [56].

Перед початком експерименту з валідації аналітичної методики, запропонований метод було випробувано на стандартній речовині, у нашому випадку ― кумарин. Перевірили лінійність стандартного розчину в діапазоні застосування методики від 80 до 120% з рівномірним розкидом концентрацій.

Отримані результати обробляли статистично методом найменших квадратів для прямої Y = b·x + a. Розрахували статистичні величини b = 0,9867; Sb = 0,0324; a = 0,00001; Sa = 0,00004; Sr = 0,00018 та r = 0,9930. Вимоги лінійності виконуються на усьому діапазоні застосування методики (рис. 5.16).

Рис. 5.16. Графік залежності оптичної густини від концентрації кумарину в нормалізованих координатах

На основі отриманих результатів дійшли висновку, що даною методикою можна визначати вміст кумаринів у настойці складній «Простатофіт».

Далі за цією методикою ми визначали вміст кумаринів методом спектрофотометрії. Оцінку лінійної залежності проводили на всьому діапазоні застосування методики за методом питомого показника поглинання. Вивчення характеру залежності оптичної густини від концентрації проводили, використовуючи 5 модельних розчинів для аналізу з рівномірним розкидом концентрацій на всьому діапазоні застосування методики (80, 90, 100, 110, 120%). Значення оптичної густини вимірювалося для кожної концентрації по 3 рази.

Отримані результати були статистично оброблені методом найменших квадратів згідно з вимогами ДФУ. Калібрувальний графік будували в нормалізованих координатах. Для кожного з п’яти розчинів зразка розраховували середні значення оптичної густини (). Одержані результати обробляли методом найменших квадратів для прямої Y = b·x + a. Розраховані статистичні величини b, Sb, a, Sa, Sr (остаточне стандартне відхилення) та r (коефіцієнт кореляції) наведено у табл. 5.15.

Вимоги до параметрів лінійної залежності в нашому випадку виконуються на всьому діапазоні застосування методики (80-120%).

*Таблиця 5.15*

**Результати вивченя лінійності модельних розчинів та отримані   
параметри лінійної залежності**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **№ модельного розчину** | **Об’єм аліквоти, мл** | **Уведено** | **Оптичні густини** | **Знайдено** | **Значення** |  |
| 1 | 8 | 0,028 | 0,156 | 0,0280 |  | 0,0283 |
| 2 | 0,156 | 0,0286 |  | 0,0283 |
| 3 | 0,156 | 0,0284 |  | 0,0283 |
| 4 | 9 | 0,032 | 0,178 | 0,0315 |  | 0,0318 |
| 5 | 0,177 | 0,0320 |  | 0,0318 |
| 6 | 0,176 | 0,0320 |  | 0,0318 |
| 7 | 10 | 0,035 | 0,193 | 0,0351 |  | 0,0352 |
| 8 | 0,195 | 0,0352 |  | 0,0352 |
| 9 | 0,193 | 0,0351 |  | 0,0352 |
| 10 | 11 | 0,039 | 0,212 | 0,0386 |  | 0,0386 |
| 11 | 0,214 | 0,0385 |  | 0,0386 |
| 12 | 0,216 | 0,0384 |  | 0,0386 |
| 13 | 12 | 0,042 | 0,234 | 0,0420 |  | 0,0421 |
| 14 | 0,232 | 0,0423 |  | 0,0421 |
| 15 | 0,239 | 0,0423 |  | 0,0421 |
| Кутовий коефіцієнт лінійної залежності b | | | | | 0,9827 | |
|  | | | | | 0,0109 | |
| Вільний член лінійної залежності a | | | | | 0,0008 | |
|  | | | | | 0,0004 | |
| Критичне значення для вільного члена лінійної залежності | | | | | 5,12 | |
| Залишкове стандартне відхилення Srest | | | | | 0,0002 | |
| Критичне значення залишкового стандартного відхилення RSDo | | | | | 0,0051 | |
| Коефіцієнт кореляції методики r | | | | | 0,9992 | |
| Критерій лінійного коефіцієнта кореляції Rc | | | | | 0,9593 | |

На рис. 5.17 наведено графік залежності оптичної густини від концентрації кумаринів у нормалізованих координатах.

Рис. 5.17. Графік залежності оптичної густини від концентрації кумаринів у нормалізованих координатах

Перевірку стабільності аналітичного розчину проводили протягом 45 хв після приготування. Раціональною є пропозиція вимірювати оптичну густину протягом 30 хв з моменту приготування розчину. Отримані результати наведені у табл. 5.16. Розчин є стабільним протягом 30 хв. Статистична оцінка впливу часу на аналізований розчин відповідає критеріям прийнятості.

*Таблиця 5.16*

**Результати стабільності досліджуваного розчину**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Розчин\*** | **Термін дослідження стабільності nt, хв** | | | | **Середнє** | **RSD, %** | **∆, %** | **max δ,%** |
| **відразу** | **15** | **30** | **45** |
| Ai | 0,1933 | 0,1932 | 0,1941 | 0,2009 | 0,1954 | 1,899 | 4,0502 | 1,024 |
| Ai | 0,1933 | 0,1932 | 0,1941 |  | 0,1935 | 0,341 | 0,995 | 1,024 |

*Примітка. Значення оптичної густини є середнім трьох вимірювань розчину*

Для проведення вимірів та розрахунку метрологічної оцінки збіжності та правильності методики було одержано 15 значень оптичних густин модельних розчинів за схемою, наведеною в роботі. Розраховували фактичні величини (), відношення середніх значень оптичних густин для кожного з 15-ти розчинів до показника поглинання . Величина є знайденою концентрацією у відсотках до введеної. Результати розрахунків наведені в табл. 5.17.

*Таблиця 5.17*

**Результати аналізу модельних розчинів та їх статистична обробка**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **№  модельного  розчину** | **Уведено  (xi, %) (Xi факт.%)** | **Оптичні  густини Аі** | **yi% (Yi%)** | **Знайдено у % до введеного Zi=100(Yi/Xi)** |
| 1 | 0,028 | 0,156 | 0,0280 | 100,00 |
| 2 | 0,028 | 0,156 | 0,0286 | 102,14 |
| 3 | 0,028 | 0,156 | 0,0284 | 101,43 |
| 4 | 0,032 | 0,178 | 0,0315 | 98,44 |
| 5 | 0,032 | 0,177 | 0,0320 | 100,00 |
| 6 | 0,032 | 0,176 | 0,0320 | 100,00 |
| 7 | 0,035 | 0,193 | 0,0351 | 100,29 |
| 8 | 0,035 | 0,195 | 0,0352 | 100,57 |
| 9 | 0,035 | 0,193 | 0,0351 | 100,29 |
| 10 | 0,039 | 0,212 | 0,0386 | 98,97 |
| 11 | 0,039 | 0,214 | 0,0385 | 98,72 |
| 12 | 0,039 | 0,216 | 0,0384 | 98,46 |
| 13 | 0,042 | 0,234 | 0,0420 | 100,00 |
| 14 | 0,042 | 0,232 | 0,0423 | 100,71 |
| 15 | 0,042 | 0,239 | 0,0423 | 100,71 |
| Середнє Z% | | | 100,05 | |
| Відносне стандартне відхилення, Sz % | | | 1,056 | |
| Відносний довірчий інтервал, ∆as% | | | 2,26 | |
| Критичне значення для збіжності результатів, ∆as% | | | 3,2 | |
| Систематична похибка, δ | | | 0,05 | |
| Критерій невизначеності систематичної похибки | | | 0,264 | |
| Загальний висновок про методику | | | Коректна | |

Експериментальні результати збіжності характеризуються припустимим розкиданням відносно середнього та, відповідно, низьким стандартним відхиленням Sz % (Sz % = 1,056 ≤ 3,2) на всьому діапазоні концентрацій (80-120%), що свідчить про якість роботи аналітика та методики, що застосовувалась.

Систематична похибка методики МПП становить δ% = 0,05, що характеризує достатню близькість середнього результату отриманої оптичної густини до його номінального значення (0,05 ≤ maxδ = 1,024).

Щоб дослідити відтворюваність методики МПП в умовах іншої лабораторії, були проведені вимірювання оптичної густини розчинів однієї аналітичної серії на іншому обладнанні, в різні дні, у двох різних лабораторіях, різними аналітиками. Отримані результати є результати порівняння статистичних відхилень двох різних вимірювань і свідчать, що ця методика може бути коректно відтворена в іншій лабораторії та характеризується відносним довірчим інтервалом одиничного значення 100 ± 0,448% з вірогідністю 95%. Величина  = 0,448 ≤ 3,2 (табл. 5.17). Вимоги виконуються [56].

Спектрофотометричне кількісне визначення кумаринів у настойці складній «Простатофіт» методом питомого показника поглинання проводили за допомогою вимірювання оптичної густини  розчину випробовуваного зразка за обраною аналітичною довжиною хвилі 272 нм. Симетричні допуски вмісту становлять ± 10%. Діапазон застосування аналітичної методики ± 20%.

Вимірювання проводили з використанням кювети довжиною 1 см при температурі (20 ±1)ºС за однакових умов з мінімальним інтервалом у часі.

Таким чином, нами вивчено валідаційні характеристики спектрофотометричної методики за методом показника поглинання настойки «Простатофіт»: лінійність, правильність та збіжність, стабільність, внутрішньолабораторна точність. Вимірювання оптичної густини доцільно проводити протягом 30 хв з моменту приготування розчину, за власним поглинанням кумарину. Розчин є стабільним протягом 30 хв. Метрологічні характеристики даної методики не перевищують критичного значення похибки (3,2) і характеризуються якісними аналітичними показниками.

*Таблиця 5.18*

**Результати дослідження відтворюваності методики**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **№ випробовуваного розчину** | **Величини Zi** | |
| 1 | 100,00 | 101,23 |
| 2 | 102,14 | 101,65 |
| 3 | 101,43 | 102,01 |
| 4 | 98,44 | 99,65 |
| 5 | 100,00 | 99,68 |
| 6 | 100,00 | 99,68 |
| 7 | 100,29 | 100,3 |
| 8 | 100,57 | 101,22 |
| 9 | 100,29 | 100,25 |
| 10 | 98,97 | 99,56 |
| 11 | 98,72 | 99,34 |
| 12 | 98,46 | 101,02 |
| 13 | 100,00 | 100,31 |
| 14 | 100,71 | 100,44 |
| 15 | 100,71 | 100,5 |
| Середнє | 100,05 | 100,456 |
| Об’єднане середнє | 100,25 | |
|  | 1,055 | 0,817 |
|  | 0,936 | |
| Міжлабораторна систематична похибка δ | 0,252 | |
| Відносний довірчий інтервал | 0,448 | |

Таким чином, дана методика може бути коректно відтворена в умовах лабораторій.

## Висновки

1. Вивчені критерії стандартизації настойок складних «Бронхофіт», «Гінекофіт» і «Простатофіт», розроблені методики якісного та кількісного визначення діючих речовин у них.
2. Розроблена методика якісного визначення вмісту суми полісахаридів, суми флавоноїдів і суми терпеноїдів, а також кількісного визначення суми полісахаридів і суми флавоноїдів у перерахунку на гіперозид у настойці складній «Бронхофіт».
3. Розроблена методика якісного визначення вмісту гідроксикоричних кислот, флавоноїдів та алкалоїдів, а також методика кількісного визначення вмісту суми гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту спектрофотометричним методом у настойці складній «Гінекофіт».
4. Розроблена методика якісного визначення вмісту алкалоїдів, поліфенольних сполук та суми похідних кумарину та методика кількісного визначення спектрофотометричним методом вмісту суми похідних кумарину в перерахунку на кумарин у настойці складній «Простатофіт». Розроблена методика кількісного визначення ефірної олії у настойці складній «Простатофіт».
5. Проведена валідація кількісного визначення суми флавоноїдів у настойках складних «Бронхофіт», «Гінекофіт» та суми кумаринів у настойці складній «Простатофіт» методом спектрофотометрії (метод показника поглинання) та вивчено валідаційні характеристики: лінійність, правильність та збіжність, стабільність, внутрішньолабораторна точність.
6. Метрологічні характеристики цієї методики не перевищують критичного значення похибки (3,2) і характеризуються якісними аналітичними показниками. Ця методика може бути коректно відтворена в умовах різних лабораторій.

# РОЗДІЛ 6

# РОЗРОБКА ПРОМИСЛОВОЇ ТЕХНОЛОГІЇ СКЛАДНИХ НАСТОЙОК «БРОНХОФІТ», «ГІНЕКОФІТ» ТА «ПРОСТАТОФІТ», ВАЛІДАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ЇХ СТАБІЛЬНОСТІ

## 6.1. Дослідження стабільності настойок складних «Бронхофіт», «Гінекофіт», «Простатофіт»

Для визначення терміну, протягом якого зберігається придатність препаратів за АНД, визначення періоду переконтролю та вивчення умов зберігання ми заклали на зберігання 5 експериментальних серій препаратів - настойок складних «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт», які були напрацьовані за розробленною нами технологією, яка відповідає процесу виробництва в промислових умовах.

Враховуючи властивості діючих речовин (рослине походження) та лікарської форми (настоянка) довгострокові дослідження проводились проводились при температурі 25±2ºС і відносна вологість повітря 60±5% (звичайні умови). Оскільки вивчаємі умови повині відповідати не тільки умовам зберігання, а транспортування та подальшого застосування препаратів, нами були проведені проміжні дослідження при температурі 5±3ºС (зберігання у холодильнику).

Враховуючи щодо складу досліджуваних лікарських засобів входить спирт етиловий в концентрації 40% та 70% прискоренні випробування не проводились.

Дослідження стабільності мають включати випробування таких харктеристик готового лікарського засобу, які зазнають змін при зберіганні та можуть впливати на якість або безпеку (ефективність). Наші дослідження стабільності включали спостереження за такими показниками контроля якості лікарського засобу: «Опис», «Ідентифікація», «Сухий залишок», «Спирт етиловий», «Важкі метали», «Мікробіологічна чистота», «Кількісне визначення», які проводили відповідно з вимогами специфікації та методів контролю розробленого проекту АНД настоянок «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт».

Тестування показників якості досліджуваних препаратів ми проводили кожні 3 місяці протягом 27 місяців спостереження.

Результати досліджень, наведених у табл. 6.1 - 6.6 свідчать про стабільність препаратів протягом терміну спостереження при обох температурних режимах. Показники якості препаратів, які змінювались під впливом зовнішніх факторів протягом 27 місяців досліджень, були стійкими і їх зміни були незначними. Зміна кількісного вмісту спирту етилового та біологічноактивних речовин складних настоянок « Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт» знаходилась в межах 1,5-3 % на початку терміну спостереження і не перевищувала 5 % після двох років зберігання. За іншими досліджуваними показниками настойки відповідали вимогам проекту АНД, зміни які відбувались відносяться до незначних.

*Таблиця 6.1*

***Дослідження стабільності настойки складної «Бронхофіт» у процесі зберігання при температурі 25±2 ºС***

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Номер серії** | **Дата аналізу і переконтролю** | **Опис** | **Ідентифікація (тотожність, справжність)** | | | **Сухий залишок, %** | **Спирт етиловий, %** | **Важкі метали, %** | **Мікробіологічна чистота** | **Кількісне визначення** | | **Термін зберігання, міс.** | **Висновки** |
| **Терпеноїди (ТШХ)** | **Флавоноїди (ТШХ)** | **Полісахариди** | **Полісахариди, %** | **Флавоноїди, %** |
| **1** | **2** | **3** | **4** | **5** | **6** | **7** | **8** | **9** | **10** | **11** | **12** | **13** | **14** |
| **Вимоги проекту АНД** | | **Прозора рідина від жовто-брунатного до червоно-брунатного кольору зі специфічним запахом. Допускається наявність осаду.** | **Повинні виявитись: зона темно-фіолетового, брунатного та рожевого кольорів.** | **У нижній та середній частинах повинні виявитись не менше трьох зон від жовтого до темно-жовтого кольорів.** | **При додаванні до препарату надміру 96% спирту повинен випадати аморфний осад.** | **Не менше 1,5** | **Не менше 35,0** | **Не більше 0,001** | **Згідно вимог ДФУ** | **Не менше 0,12** | **Не менше 0,02 у перерахунку на гіпе-розид** | **24** |  |
| **041102** | **14.11.2002**  **24.02.2003**  **21.05.2003**  **26.08.2003**  **25.11.2003**  **21.02.2004**  **28.05.2004**  **21.08.2004**  **23.11.2004**  **22.02.2005** | **Прозора рідина жовто-брунатного кольору зі специфічним запахом.** | **Позитив.**  **Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив.**  **Позитив.** | **Позитив.**  **Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив.**  **Позитив.** | **Відпов.**  **Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов.**  **Відпов.** | **1,92±0,06**  **1,96±0,05**  **1,90±0,06**  **1,91±0,07**  **1,92±0,07**  **1,94±0,07**  **1,89±0,08**  **1,83±0,08**  **1,87±0,08**  **1,86±0,08** | **39,82±0,54**  **39,65±0,62**  **39,52±0,67**  **38,52±0,72**  **38,48±0,85**  **38,43±0,81**  **38,34±0,77**  **38,42±0,62**  **37,86±0,69**  **37,85±0,75** | **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001** | **Відпов.**  **Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов.**  **Відпов.**  **Відпов.** | **0,29±0,01**  **0,29±0,01**  **0,29±0,01**  **0,28±0,01**  **0,29±0,01**  **0,28±0,01**  **0,28±0,01**  **0,28±0,01**  **0,28±0,01**  **0,28±0,01** | **0,024±0,001**  **0,024±0,001**  **0,024±0,001**  **0,024±0,001**  **0,023±0,001**  **0,023±0,001**  **0,023±0,001**  **0,023±0,001**  **0,023±0,001**  **0,023±0,001** | **-**  **3**  **6**  **9**  **12**  **15**  **18**  **21**  **24**  **27** | **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна** |
| **051102** | **19.11.2002**  **24.02.2003**  **21.05.2003**  **26.08.2003**  **25.11.2003**  **21.02.2004**  **28.05.2004**  **21.08.2004**  **23.11.2004**  **22.02.2005** | **Прозора рідина жовто-брунатного кольору зі специфічним запахом.** | **Позитив.**  **Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив.**  **Позитив.** | **Позитив.**  **Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив.**  **Позитив.** | **Відпов.**  **Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов.**  **Відпов.** | **2,15±0,05**  **2,14±0,05**  **2,10±0,06**  **2,09±0,06**  **2,07±0,05**  **2,06±0,07**  **2,06±0,07**  **2,06±0,08**  **2,05±0,07**  **2,05±0,08** | **37,94±0,64**  **36,89±0,87**  **37,55±0,53**  **37,10±0,69**  **36,56±0,71**  **36,29±0,45**  **36,36±0,52**  **36,64±0,65**  **36,28±0,68**  **36,42±0,73** | **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001** | **Відпов.**  **Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов.  Відпов.**  **Відпов.** | **0,25±0,01**  **0,26±0,01**  **0,25±0,01**  **0,26±0,01**  **0,25±0,01**  **0,25±0,01**  **0,25±0,01**  **0,25±0,01**  **0,25±0,01**  **0,24±0,01** | **0,022±0,001**  **0,022±0,001**  **0,022±0,001**  **0,023±0,001**  **0,021±0,001**  **0,022±0,001**  **0,022±0,001**  **0,021±0,001**  **0,021±0,001**  **0,021±0,001** | **-**  **3**  **6**  **9**  **12**  **15**  **18**  **21**  **24**  **27** | **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна** |

*Продовж. табл. 6.1*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1** | **2** | **3** | **4** | **5** | **6** | **7** | **8** | **9** | **10** | **11** | **12** | **13** | **14** |
| **061102** | **22.11.2002**  **24.02.2003**  **21.05.2003**  **26.08.2003**  **25.11.2003**  **21.02.2004**  **28.05.2004**  **21.08.2004**  **23.11.2004**  **22.02.2005** | **Прозора рідина жовто-брунатного кольору зі специфічним запахом.** | **Позитив.**  **Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив.**  **Позитив.** | **Позитив.**  **Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив.**  **Позитив.** | **Відпов.**  **Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов.**  **Відпов.** | **2,11±0,04**  **2,15±0,04**  **2,09±0,05**  **2,13±0,04**  **2,11±0,05**  **2,09±0,05**  **2,08±0,05**  **2,06±0,06**  **2,06±0,06**  **2,06±0,06** | **39,50±0,45**  **39,39±0,55**  **38,95±0,39**  **38,81±0,48**  **38,62±0,37**  **38,39±0,52**  **38,25±0,63**  **38,14±0,68**  **38,07±0,57**  **37,93±0,62** | **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001** | **Відпов.**  **Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов.**  **Відпов.**  **Відпов.** | **0,21±0,01**  **0,21±0,01**  **0,21±0,01**  **0,21±0,01**  **0,21±0,01**  **0,20±0,01**  **0,20±0,01**  **0,20±0,01**  **0,20±0,01**  **0,20±0,01** | **0,023±0,001**  **0,023±0,001**  **0,023±0,001**  **0,023±0,001**  **0,022±0,001**  **0,022±0,001**  **0,022±0,001**  **0,022±0,001**  **0,022±0,001**  **0,022±0,001** | **-**  **3**  **6**  **9**  **12**  **15**  **18**  **21**  **24**  **27** | **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна** |
| **071102** | **27.11.2002**  **24.02.2003**  **21.05.2003**  **26.08.2003**  **25.11.2003**  **21.02.2004**  **28.05.2004**  **21.08.2004**  **23.11.2004**  **22.02.2005** | **Прозора рідина червоно-брунатного кольору зі специфічним запахом.** | **Позитив.**  **Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив.**  **Позитив.** | **Позитив.**  **Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив.**  **Позитив.** | **Відпов.**  **Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов.**  **Відпов.** | **1,92±0,05**  **1,90±0,06**  **2,01±0,07**  **1,91±0,06**  **1,87±0,06**  **1,94±0,06**  **1,89±0,06**  **1,93±0,06**  **1,89±0,06**  **1,88±0,07** | **39,82±0,39**  **39,73±0,41**  **39,45±0,52**  **38,96±0,43**  **39,18±0,47**  **38,89±0,57**  **38,65±0,59**  **38,77±0,61**  **38,54±0,51**  **38,61±0,55** | **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001** | **Відпов.**  **Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов.  Відпов.**  **Відпов.** | **0,29±0,01**  **0,29±0,01**  **0,28±0,01**  **0,29±0,01**  **0,28±0,01**  **0,28±0,01**  **0,28±0,01**  **0,28±0,01**  **0,28±0,01**  **0,28±0,01** | **0,024±0,001**  **0,024±0,001**  **0,023±0,001**  **0,022±0,001**  **0,023±0,001**  **0,023±0,001**  **0,023±0,001**  **0,023±0,001**  **0,023±0,001**  **0,022±0,001** | **-**  **3**  **6**  **9**  **12**  **15**  **18**  **21**  **24**  **27** | **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна** |
| **081102** | **01.12.2002**  **24.02.2003**  **21.05.2003**  **26.08.2003**  **25.11.2003**  **21.02.2004**  **28.05.2004**  **21.08.2004**  **23.11.2004**  **22.02.2005** | **Прозора рідина жовто-брунатно-го кольору зі специфічним запахом.** | **Позитив.**  **Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив.**  **Позитив.** | **Позитив.**  **Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив.**  **Позитив.** | **Відпов.**  **Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов.**  **Відпов.** | **1,98±0,04**  **1,93±0,05**  **1,93±0,06**  **1,92±0,05**  **1,92±0,06**  **1,91±0,07**  **1,90±0,07**  **1,89±0,07**  **1,89±0,07**  **1,88±0,06** | **38,84±0,43**  **39,03±0,47**  **38,48±0,37**  **38,52±0,35**  **38,47±0,47**  **38,29±0,52**  **38,15±0,51**  **37,90±0,59**  **37,80±0,66**  **37,82±0,79** | **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001** | **Відпов.**  **Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов.  Відпов.**  **Відпов.** | **0,23±0,01**  **0,24±0,01**  **0,24±0,01**  **0,23±0,01**  **0,23±0,01**  **0,22±0,01**  **0,22±0,01**  **0,22±0,01**  **0,22±0,01**  **0,22±0,01** | **0,023±0,001**  **0,023±0,001**  **0,022±0,001**  **0,022±0,001**  **0,022±0,001**  **0,022±0,001**  **0,022±0,001**  **0,022±0,001**  **0,022±0,001**  **0,022±0,001** | **-**  **3**  **6**  **9**  **12**  **15**  **18**  **21**  **24**  **27** | **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна** |

*Таблиця 6.2*

***Дослідження стабільності настойки складної «Бронхофіт» у процесі зберігання при температурі 5±3 ºС***

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Номер серії** | **Дата аналізу і переконтролю** | **Опис** | **Ідентифікація (тотожність, справжність)** | | | **Сухий залишок, %** | **Спирт етиловий, %** | **Важкі метали, %** | **Мікробіологічна чистота** | **Кількісне визначення** | | **Термін зберігання, міс.** | **Висновки** |
| **Терпеноїди (ТШХ)** | **Флавоноїди (ТШХ)** | **Полісахариди** | **Полісахариди, %** | **Флавоноїди, %** |
| **1** | **2** | **3** | **4** | **5** | **6** | **7** | **8** | **9** | **10** | **11** | **12** | **13** | **14** |
| **Вимоги проекту АНД** | | **Прозора рідина від жовто-брунатного до червоно-брунатного кольору зі специфічним запахом. Допускається наявність осаду.** | **Повинні виявитись: зона темно-фіолетового, брунатного та рожевого кольорів.** | **У нижній та середній частинах повинні виявитись не менше трьох зон від жовтого до темно-жовтого кольорів.** | **При додаванні до препарату надміру 96% спирту повинен випадати аморфний осад.** | **Не менше 1,5** | **Не менше 35,0** | **Не більше 0,001** | **Згідно вимог ДФУ** | **Не менше 0,12** | **Не менше 0,02 у перерахунку на гіпе-розид** | **24** |  |
| **041102** | **14.11.2002**  **24.02.2003**  **21.05.2003**  **26.08.2003**  **25.11.2003**  **21.02.2004**  **28.05.2004**  **21.08.2004**  **23.11.2004**  **22.02.2005** | **Прозора рідина жовто-брунатного кольору зі специфічним запахом.** | **Позитив.**  **Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив.**  **Позитив.** | **Позитив.**  **Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив.**  **Позитив.** | **Відпов.**  **Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов.**  **Відпов.** | **1,92±0,06**  **1,92±0,05**  **1,90±0,06**  **1,91±0,07**  **1,92±0,07**  **1,91±0,07**  **1,91±0,08**  **1,90±0,08**  **1,88±0,08**  **1,87±0,08** | **39,82±0,54**  **39,65±0,62**  **39,52±0,67**  **39,42±0,72**  **39,18±0,85**  **39,13±0,81**  **38,94±0,77**  **38,62±0,62**  **38,56±0,69**  **38,55±0,75** | **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001** | **Відпов.**  **Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов.**  **Відпов.**  **Відпов.** | **0,29±0,01**  **0,28±0,01**  **0,28±0,01**  **0,28±0,01**  **0,29±0,01**  **0,28±0,01**  **0,28±0,01**  **0,28±0,01**  **0,28±0,01**  **0,28±0,01** | **0,024±0,001**  **0,024±0,001**  **0,023±0,001**  **0,023±0,001**  **0,023±0,001**  **0,023±0,001**  **0,023±0,001**  **0,023±0,001**  **0,023±0,001**  **0,023±0,001** | **-**  **3**  **6**  **9**  **12**  **15**  **18**  **21**  **24**  **27** | **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна** |
| **051102** | **19.11.2002**  **24.02.2003**  **21.05.2003**  **26.08.2003**  **25.11.2003**  **21.02.2004**  **28.05.2004**  **21.08.2004**  **23.11.2004**  **22.02.2005** | **Прозора рідина жовто-брунатного кольору зі специфічним запахом.** | **Позитив.**  **Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив.**  **Позитив.** | **Позитив.**  **Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив.**  **Позитив.** | **Відпов.**  **Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов.**  **Відпов.** | **2,15±0,05**  **2,12±0,05**  **2,10±0,06**  **2,09±0,06**  **2,10±0,05**  **2,09±0,07**  **2,08±0,07**  **2,08±0,08**  **2,07±0,07**  **2,07±0,08** | **37,94±0,64**  **37,89±0,87**  **37,55±0,53**  **37,10±0,69**  **36,96±0,71**  **36,89±0,45**  **36,86±0,52**  **36,74±0,65**  **36,68±0,68**  **36,62±0,73** | **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001** | **Відпов.**  **Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов.  Відпов.**  **Відпов.** | **0,25±0,01**  **0,26±0,01**  **0,25±0,01**  **0,26±0,01**  **0,25±0,01**  **0,25±0,01**  **0,25±0,01**  **0,25±0,01**  **0,25±0,01**  **0,24±0,01** | **0,022±0,001**  **0,022±0,001**  **0,022±0,001**  **0,023±0,001**  **0,021±0,001**  **0,022±0,001**  **0,022±0,001**  **0,021±0,001**  **0,021±0,001**  **0,021±0,001** | **-**  **3**  **6**  **9**  **12**  **15**  **18**  **21**  **24**  **27** | **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна** |

*Продовж. табл. 6.2*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1** | **2** | **3** | **4** | **5** | **6** | **7** | **8** | **9** | **10** | **11** | **12** | **13** | **14** |
| **061102** | **22.11.2002**  **24.02.2003**  **21.05.2003**  **26.08.2003**  **25.11.2003**  **21.02.2004**  **28.05.2004**  **21.08.2004**  **23.11.2004**  **22.02.2005** | **Прозора рідина жовто-брунатного кольору зі специфічним запахом.** | **Позитив.**  **Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив.**  **Позитив.** | **Позитив.**  **Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив.**  **Позитив.** | **Відпов.**  **Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов.**  **Відпов.** | **2,11±0,04**  **2,11±0,04**  **2,09±0,05**  **2,08±0,04**  **2,09±0,05**  **2,06±0,05**  **2,06±0,05**  **2,05±0,06**  **2,05±0,06**  **2,04±0,06** | **39,50±0,45**  **39,39±0,55**  **39,15±0,39**  **38,81±0,48**  **38,62±0,37**  **38,59±0,52**  **38,55±0,63**  **38,44±0,68**  **38,37±0,57**  **38,35±0,62** | **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001** | **Відпов.**  **Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов.**  **Відпов.**  **Відпов.** | **0,21±0,01**  **0,21±0,01**  **0,20±0,01**  **0,20±0,01**  **0,21±0,01**  **0,21±0,01**  **0,20±0,01**  **0,20±0,01**  **0,20±0,01**  **0,20±0,01** | **0,023±0,001**  **0,023±0,001**  **0,023±0,001**  **0,023±0,001**  **0,022±0,001**  **0,022±0,001**  **0,022±0,001**  **0,022±0,001**  **0,022±0,001**  **0,022±0,001** | **-**  **3**  **6**  **9**  **12**  **15**  **18**  **21**  **24**  **27** | **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна** |
| **071102** | **27.11.2002**  **24.02.2003**  **21.05.2003**  **26.08.2003**  **25.11.2003**  **21.02.2004**  **28.05.2004**  **21.08.2004**  **23.11.2004**  **22.02.2005** | **Прозора рідина червоно-брунатного кольору зі специфічним запахом.** | **Позитив.**  **Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив.**  **Позитив.** | **Позитив.**  **Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив.**  **Позитив.** | **Відпов.**  **Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов.**  **Відпов.** | **1,92±0,05**  **1,90±0,06**  **1,89±0,07**  **1,91±0,06**  **1,88±0,06**  **1,87±0,06**  **1,86±0,06**  **1,86±0,06**  **1,86±0,06**  **1,86±0,07** | **39,82±0,39**  **39,73±0,41**  **39,45±0,52**  **38,96±0,43**  **39,18±0,47**  **38,89±0,57**  **38,75±0,59**  **38,77±0,61**  **38,64±0,51**  **38,61±0,55** | **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001** | **Відпов.**  **Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов.  Відпов.**  **Відпов.** | **0,29±0,01**  **0,29±0,01**  **0,29±0,01**  **0,29±0,01**  **0,28±0,01**  **0,28±0,01**  **0,28±0,01**  **0,28±0,01**  **0,28±0,01**  **0,28±0,01** | **0,024±0,001**  **0,024±0,001**  **0,023±0,001**  **0,023±0,001**  **0,023±0,001**  **0,023±0,001**  **0,023±0,001**  **0,023±0,001**  **0,023±0,001**  **0,023±0,001** | **-**  **3**  **6**  **9**  **12**  **15**  **18**  **21**  **24**  **27** | **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна** |
| **081102** | **01.12.2002**  **24.02.2003**  **21.05.2003**  **26.08.2003**  **25.11.2003**  **21.02.2004**  **28.05.2004**  **21.08.2004**  **23.11.2004**  **22.02.2005** | **Прозора рідина жовто-брунатно-го кольору зі специфічним запахом.** | **Позитив.**  **Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив.**  **Позитив.** | **Позитив.**  **Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив.**  **Позитив.** | **Відпов.**  **Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов.**  **Відпов.** | **1,98±0,04**  **1,93±0,05**  **1,93±0,06**  **1,92±0,05**  **1,91±0,06**  **1,91±0,07**  **1,90±0,07**  **1,90±0,07**  **1,89±0,07**  **1,89±0,06** | **38,84±0,43**  **38,73±0,47**  **38,48±0,37**  **38,52±0,35**  **38,47±0,47**  **38,29±0,52**  **38,15±0,51**  **38,05±0,59**  **37,90±0,66**  **37,82±0,79** | **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001** | **Відпов.**  **Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов.  Відпов.**  **Відпов.** | **0,24±0,01**  **0,24±0,01**  **0,24±0,01**  **0,23±0,01**  **0,23±0,01**  **0,23±0,01**  **0,23±0,01**  **0,23±0,01**  **0,23±0,01**  **0,23±0,01** | **0,023±0,001**  **0,023±0,001**  **0,022±0,001**  **0,022±0,001**  **0,023±0,001**  **0,022±0,001**  **0,022±0,001**  **0,022±0,001**  **0,022±0,001**  **0,022±0,001** | **-**  **3**  **6**  **9**  **12**  **15**  **18**  **21**  **24**  **27** | **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна** |

*Таблиця 6.3*

***Дослідження стабільності настойки «Гінекофіт» у процесі зберігання при температурі 25±2 ºС***

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Номер серії** | **Дата аналізу і переконтролю** | **Опис** | **Ідентифікація (тотожність, справжність)** | | | **Сухий залишок, %** | **Спирт етиловий, %** | **Важкі метали, %** | **Мікробіологічна чистота** | **Кількісне визначення** | | **Термін зберіган-ня, міс.** | **Висновки** |
| **Гідроксикоричні кислоти (ТШХ)** | **Флавоноїди (ТШХ)** | **Алкалоїди** | **Гідроксикоричні кислоти, %** | **Флавоноїди, %** |
| **1** | **2** | **3** | **4** | **5** | **6** | **7** | **8** | **9** | **10** | **11** | **12** | **13** | **14** |
| **Вимоги проекту АНД** | | **Прозора рідина зеленувато-брунатного кольору зі специфічним запахом. Допускається наявність осаду.** | **Повинні виявитись: зона жовто-брунатного (рутин) та світло-блакитного (хлорогенова кислота) кольорів.** | **повинна виявитись зона від жовто-брунатного кольору на рівні зони розчину порівняння гіперозиду.** | **При обробці досліджуваного розчину, нанесеного на фільтрувальний папір, калію йодовісмутату розчином Р, повинно появитись помаранчове забарвлення.** | **Не менше 2,5** | **Не менше 65,0** | **Не більше 0,001** | **Згідно вимог ДФУ, стор.** | **Не менше 0,2 у перерахунку на хлорогенову кислоту** | **Не менше 0,04 у перерахунку на гіперозид** |  |  |
| **020803** | **13.08.2003**  **12.11.2003**  **11.02.2004**  **16.05.2004**  **15.08.2004**  **12.11.2004**  **13.02.2005**  **11.05.2005**  **13.08.2005**  **13.11.2005** | **Прозора рідина зеленувато-брунатного кольору зі специфічним запахом.** | **Позитив.**  **Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив.**  **Позитив.** | **Позитив.**  **Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив.**  **Позитив.** | **Відпов.**  **Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов.**  **Відпов.**  **Відпов.** | **4,26±0,09**  **4,18±0,08**  **4,19±0,09**  **4,14±0,10**  **4,15±0,11**  **4,12±0,09**  **4,09±0,08**  **4,08±0,12**  **4,10±0,09**  **4,10±0,10** | **66,15±0,56**  **66,12±0,47**  **65,82±0,58**  **65,78±0,46**  **65,73±0,65**  **65,54±0,58**  **65,32±0,75**  **65,29±0,64**  **65,24±0,57**  **65,22±0,57** | **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001** | **Відпов.**  **Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов.**  **Відпов.** | **0,33±0,01**  **0,33±0,01**  **0,32±0,01**  **0,32±0,01**  **0,32±0,01**  **0,32±0,01**  **0,31±0,01**  **0,31±0,01**  **0,31±0,01**  **0,31±0,01** | **0,091±0,003**  **0,091±0,003**  **0,091±0,002**  **0,090±0,002**  **0,091±0,003**  **0,091±0,004**  **0,091±0,003**  **0,090±0,003**  **0,089±0,003**  **0,089±0,003** | **-**  **3**  **6**  **9**  **12**  **15**  **18**  **21**  **24**  **27** | **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна** |
| **030803** | **17.08.2003**  **12.11.2003**  **11.02.2004**  **16.05.2004**  **15.08.2004**  **12.11.2004**  **13.02.2005**  **11.05.2005**  **13.08.2005**  **13.11.2005** | **Прозора рідина зеленувато-брунатного кольору зі специфічним запахом.** | **Позитив.**  **Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив.**  **Позитив.** | **Позитив.**  **Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив.**  **Позитив.** | **Відпов.**  **Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов.**  **Відпов.**  **Відпов.** | **3,18±0,07**  **3,17±0,09**  **3,17±0,07**  **3,12±0,06**  **3,11±0,08**  **3,09±0,13**  **3,09±0,11**  **3,08±0,11**  **3,08±0,09**  **3,06±0,10** | **66,41±0,51**  **66,35±0,39**  **66,22±0,64**  **66,32±0,49**  **66,38±0,43**  **66,23±0,51**  **66,04±0,59**  **65,78±0,66**  **65,69±0,62**  **65,75±0,58** | **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001** | **Відпов.**  **Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов.**  **Відпов.** | **0,31±0,01**  **0,31±0,01**  **0,31±0,01**  **0,31±0,01**  **0,30±0,01**  **0,30±0,01**  **0,30±0,01**  **0,30±0,01**  **0,30±0,01**  **0,30±0,01** | **0,079±0,002**  **0,077±0,002**  **0,077±0,002**  **0,078±0,003**  **0,075±0,004**  **0,075±0,003**  **0,074±0,003**  **0,073±0,004**  **0,072±0,003**  **0,072±0,004** | **-**  **3**  **6**  **9**  **12**  **15**  **18**  **21**  **24**  **27** | **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна** |

*Продовж. табл. 6.3*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1** | **2** | **3** | **4** | **5** | **6** | **7** | **8** | **9** | **10** | **11** | **12** | **13** | **14** |
| **040803** | **22.08.2003**  **12.11.2003**  **11.02.2004**  **16.05.2004**  **15.08.2004**  **12.11.2004**  **13.02.2005**  **11.05.2005**  **13.08.2005**  **13.11.2005** | **Прозора рідина зеленувато-брунатного кольору зі специфічним запахом.** | **Позитив.**  **Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив.**  **Позитив.** | **Позитив.**  **Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив.**  **Позитив.** | **Відпов.**  **Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов.**  **Відпов.**  **Відпов.** | **2,91±0,08**  **2,90±0,11**  **2,88±0,09**  **2,83±0,11**  **2,81±0,10**  **2,83±0,08**  **2,81±0,08**  **2,79±0,09**  **2,79±0,10**  **2,79±0,09** | **65,95±0,55**  **65,87±0,45**  **65,72±0,65**  **65,74±0,53**  **65,58±0,51**  **65,44±0,57**  **65,53±0,48**  **65,41±0,67**  **65,30±0,69**  **65,29±0,55** | **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001** | **Відпов.**  **Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов.**  **Відпов.** | **0,29±0,01**  **0,29±0,01**  **0,28±0,01**  **0,28±0,01**  **0,28±0,02**  **0,28±0,01**  **0,28±0,01**  **0,28±0,01**  **0,28±0,01**  **0,27±0,01** | **0,083±0,002**  **0,083±0,003**  **0,082±0,003**  **0,081±0,003**  **0,081±0,002**  **0,081±0,003**  **0,081±0,003**  **0,080±0,002**  **0,080±0,003**  **0,079±0,003** | **-**  **3**  **6**  **9**  **12**  **15**  **18**  **21**  **24**  **27** | **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна** |
| **050803** | **26.08.2003**  **12.11.2003**  **11.02.2004**  **16.05.2004**  **15.08.2004**  **12.11.2004**  **13.02.2005**  **11.05.2005**  **13.08.2005**  **13.11.2005** | **Прозора рідина зеленувато-брунатного кольору зі специфічним запахом.** | **Позитив.**  **Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив.**  **Позитив.** | **Позитив.**  **Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив.**  **Позитив.** | **Відпов.**  **Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов.**  **Відпов.**  **Відпов.** | **4,12±0,11**  **4,10±0,12**  **4,11±0,14**  **4,09±0,12**  **4,08±0,10**  **4,07±0,15**  **4,07±0,11**  **4,05±0,12**  **4,03±0,12**  **4,03±0,12** | **66,52±0,38**  **66,35±0,42**  **66,32±0,49**  **66,28±0,56**  **66,17±0,37**  **65,89±0,65**  **66,04±0,55**  **65,92±0,43**  **65,79±0,65**  **65,70±0,61** | **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001** | **Відпов.**  **Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов.**  **Відпов.** | **0,32±0,01**  **0,32±0,01**  **0,32±0,01**  **0,32±0,01**  **0,31±0,01**  **0,31±0,01**  **0,31±0,01**  **0,31±0,01**  **0,31±0,01**  **0,31±0,01** | **0,094±0,003**  **0,094±0,005**  **0,093±0,003**  **0,092±0,003**  **0,092±0,002**  **0,091±0,003**  **0,091±0,004**  **0,090±0,003**  **0,089±0,003**  **0,089±0,003** | **-**  **3**  **6**  **9**  **12**  **15**  **18**  **21**  **24**  **27** | **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна** |
| **060803** | **29.08.2003**  **12.11.2003**  **11.02.2004**  **16.05.2004**  **15.08.2004**  **12.11.2004**  **13.02.2005**  **11.05.2005**  **13.08.2005**  **13.11.2005** | **Прозора рідина зеленувато-брунатного кольору зі специфічним запахом.** | **Позитив.**  **Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив.**  **Позитив.** | **Позитив.**  **Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив.**  **Позитив.** | **Відпов.**  **Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов.**  **Відпов.**  **Відпов.** | **3,48±0,09**  **3,39±0,10**  **3,35±0,12**  **3,38±0,10**  **3,34±0,11**  **3,33±0,15**  **3,32±0,12**  **3,29±0,12**  **3,28±0,14**  **3,28±0,14** | **66,10±0,54**  **66,15±0,42**  **66,12±0,56**  **65,91±0,37**  **65,89±0,67**  **65,83±0,38**  **65,71±0,59**  **65,60±0,69**  **65,67±0,55**  **65,59±0,65** | **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001** | **Відпов.**  **Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов.**  **Відпов.** | **0,34±0,01**  **0,34±0,01**  **0,34±0,01**  **0,33±0,01**  **0,33±0,02**  **0,33±0,01**  **0,33±0,01**  **0,32±0,01**  **0,32±0,01**  **0,32±0,01** | **0,092±0,002**  **0,090±0,003**  **0,091±0,003**  **0,091±0,003**  **0,090±0,003**  **0,090±0,002**  **0,090±0,003**  **0,090±0,003**  **0,090±0,002**  **0,089±0,003** | **-**  **3**  **6**  **9**  **12**  **15**  **18**  **21**  **24**  **27** | **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна** |

*Таблиця 6.4*

***Дослідження стабільності настойки «Гінекофіт» у процесі зберігання при температурі 5±3 ºС***

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Номер серії** | **Дата аналізу і переконтролю** | **Опис** | **Ідентифікація (тотожність, справжність)** | | | **Сухий залишок, %** | **Спирт етиловий, %** | **Важкі метали, %** | **Мікробіологічна чистота** | **Кількісне визначення** | | **Термін зберіган-ня, міс.** | **Висновки** |
| **Гідроксикоричні кислоти (ТШХ)** | **Флавоноїди (ТШХ)** | **Алкалоїди** | **Гідроксикоричні кислоти, %** | **Флавоноїди, %** |
| **1** | **2** | **3** | **4** | **5** | **6** | **7** | **8** | **9** | **10** | **11** | **12** | **13** | **14** |
| **Вимоги проекту АНД** | | **Прозора рідина зеленувато-брунатного кольору зі специфічним запахом. Допускається наявність осаду.** | **Повинні виявитись: зона жовто-брунатного (рутин) та світло-блакитного (хлорогенова кислота) кольорів.** | **повинна виявитись зона від жовто-брунатного кольору на рівні зони розчину порівняння гіперозиду.** | **При обробці досліджуваного розчину, нанесеного на фільтрувальний папір, калію йодовісмутату розчином Р, повинно появитись помаранчове забарвлення.** | **Не менше 2,5** | **Не менше 65,0** | **Не більше 0,001** | **Згідно вимог ДФУ, стор.** | **Не менше 0,2 у перерахунку на хлорогенову кислоту** | **Не менше 0,04 у перерахунку на гіпе-розид** |  |  |
| **020803** | **13.08.2003**  **12.11.2003**  **11.02.2004**  **16.05.2004**  **15.08.2004**  **12.11.2004**  **13.02.2005**  **11.05.2005**  **13.08.2005**  **13.11.2005** | **Прозора рідина зеленувато-брунатного кольору зі специфічним запахом.** | **Позитив.**  **Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив.**  **Позитив.** | **Позитив.**  **Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив.**  **Позитив.** | **Відпов.**  **Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов.**  **Відпов.**  **Відпов.** | **4,26±0,09**  **4,23±0,08**  **4,19±0,09**  **4,18±0,10**  **4,15±0,11**  **4,14±0,09**  **4,14±0,08**  **4,12±0,12**  **4,12±0,09**  **4,10±0,10** | **66,15±0,56**  **66,12±0,47**  **65,82±0,58**  **65,98±0,46**  **65,93±0,65**  **65,54±0,58**  **65,32±0,75**  **65,29±0,64**  **65,24±0,57** | **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001** | **Відпов.**  **Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов.**  **Відпов.** | **0,33±0,01**  **0,33±0,01**  **0,33±0,01**  **0,33±0,01**  **0,32±0,01**  **0,32±0,01**  **0,31±0,01**  **0,31±0,01**  **0,31±0,01** | **0,091±0,003**  **0,091±0,003**  **0,091±0,002**  **0,091±0,002**  **0,091±0,003**  **0,090±0,004**  **0,090±0,003**  **0,090±0,003**  **0,089±0,003** | **-**  **3**  **6**  **9**  **12**  **15**  **18**  **21**  **24**  **27** | **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна** |
| **030803** | **17.08.2003**  **12.11.2003**  **11.02.2004**  **16.05.2004**  **15.08.2004**  **12.11.2004**  **13.02.2005**  **11.05.2005**  **13.08.2005**  **13.11.2005** | **Прозора рідина зеленувато-брунатного кольору зі специфічним запахом.** | **Позитив.**  **Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив.**  **Позитив.** | **Позитив.**  **Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив.**  **Позитив.** | **Відпов.**  **Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов.**  **Відпов.**  **Відпов.** | **3,18±0,07**  **3,18±0,09**  **3,17±0,07**  **3,15±0,06**  **3,15±0,08**  **3,11±0,13**  **3,09±0,11**  **3,10±0,11**  **3,10±0,09**  **3,10±0,10** | **66,41±0,51**  **66,35±0,39**  **66,22±0,64**  **66,32±0,49**  **66,38±0,43**  **66,23±0,51**  **66,04±0,59**  **65,98±0,66**  **65,89±0,62**  **65,85±0,58** | **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001** | **Відпов.**  **Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов.**  **Відпов.** | **0,31±0,01**  **0,31±0,01**  **0,31±0,01**  **0,30±0,01**  **0,30±0,01**  **0,30±0,01**  **0,30±0,01**  **0,30±0,01**  **0,29±0,01**  **0,29±0,01** | **0,083±0,002**  **0,082±0,002**  **0,082±0,002**  **0,081±0,003**  **0,081±0,004**  **0,079±0,003**  **0,079±0,003**  **0,079±0,004**  **0,079±0,003**  **0,079±0,004** | **-**  **3**  **6**  **9**  **12**  **15**  **18**  **21**  **24**  **27** | **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна** |

*Продовж табл. 6.4*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1** | **2** | **3** | **4** | **5** | **6** | **7** | **8** | **9** | **10** | **11** | **12** | **13** | **14** |
| **040803** | **22.08.2003**  **12.11.2003**  **11.02.2004**  **16.05.2004**  **15.08.2004**  **12.11.2004**  **13.02.2005**  **11.05.2005**  **13.08.2005**  **13.11.2005** | **Прозора рідина зеленувато-брунатного кольору зі специфічним запахом.** | **Позитив.**  **Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив.**  **Позитив.** | **Позитив.**  **Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив.**  **Позитив.** | **Відпов.**  **Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов.**  **Відпов.**  **Відпов.** | **2,91±0,08**  **2,90±0,11**  **2,88±0,09**  **2,91±0,11**  **2,88±0,10**  **2,83±0,08**  **2,81±0,08**  **2,82±0,09**  **2,82±0,10**  **2,81±0,09** | **65,95±0,55**  **65,87±0,45**  **65,72±0,65**  **65,74±0,53**  **65,58±0,51**  **65,44±0,57**  **65,53±0,48**  **65,41±0,67**  **65,30±0,69**  **65,39±0,55** | **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001** | **Відпов.**  **Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов.**  **Відпов.** | **0,29±0,01**  **0,29±0,01**  **0,29±0,01**  **0,28±0,01**  **0,28±0,02**  **0,28±0,01**  **0,28±0,01**  **0,28±0,01**  **0,28±0,01**  **0,27±0,01** | **0,084±0,002**  **0,084±0,003**  **0,082±0,003**  **0,082±0,003**  **0,082±0,002**  **0,082±0,003**  **0,082±0,003**  **0,080±0,002**  **0,080±0,003**  **0,079±0,003** | **-**  **3**  **6**  **9**  **12**  **15**  **18**  **21**  **24**  **27** | **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна** |
| **050803** | **26.08.2003**  **12.11.2003**  **11.02.2004**  **16.05.2004**  **15.08.2004**  **12.11.2004**  **13.02.2005**  **11.05.2005**  **13.08.2005**  **13.11.2005** | **Прозора рідина зеленувато-брунатного кольору зі специфічним запахом.** | **Позитив.**  **Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив.**  **Позитив.** | **Позитив.**  **Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив.**  **Позитив.** | **Відпов.**  **Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов.**  **Відпов.**  **Відпов.** | **4,12±0,11**  **4,10±0,12**  **4,13±0,14**  **4,12±0,12**  **4,12±0,10**  **4,11±0,15**  **4,09±0,11**  **4,09±0,17**  **4,08±0,12**  **4,05±0,16** | **66,52±0,38**  **66,35±0,42**  **66,32±0,49**  **66,28±0,56**  **66,17±0,37**  **65,89±0,65**  **66,04±0,55**  **65,92±0,43**  **65,79±0,65**  **65,50±0,61** | **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001** | **Відпов.**  **Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов.**  **Відпов.** | **0,32±0,01**  **0,32±0,01**  **0,32±0,01**  **0,31±0,01**  **0,31±0,01**  **0,31±0,01**  **0,31±0,01**  **0,30±0,01**  **0,30±0,01**  **0,30±0,01** | **0,094±0,003**  **0,094±0,005**  **0,093±0,003**  **0,092±0,003**  **0,092±0,002**  **0,091±0,003**  **0,091±0,004**  **0,090±0,003**  **0,090±0,003**  **0,090±0,003** | **-**  **3**  **6**  **9**  **12**  **15**  **18**  **21**  **24**  **27** | **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна** |
| **060803** | **29.08.2003**  **12.11.2003**  **11.02.2004**  **16.05.2004**  **15.08.2004**  **12.11.2004**  **13.02.2005**  **11.05.2005**  **13.08.2005**  **13.11.2005** | **Прозора рідина зеленувато-брунатного кольору зі специфічним запахом.** | **Позитив.**  **Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив.**  **Позитив.** | **Позитив.**  **Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив.**  **Позитив.** | **Відпов.**  **Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов.**  **Відпов.**  **Відпов.** | **3,48±0,09**  **3,46±0,10**  **3,45±0,12**  **3,38±0,10**  **3,35±0,11**  **3,33±0,15**  **3,32±0,12**  **3,32±0,12**  **3,31±0,14**  **3,31±0,14** | **66,10±0,54**  **66,15±0,42**  **66,12±0,56**  **65,91±0,37**  **65,89±0,67**  **65,83±0,38**  **65,71±0,59**  **65,60±0,69**  **65,67±0,55**  **65,59±0,65** | **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001** | **Відпов.**  **Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов.**  **Відпов.** | **0,34±0,01**  **0,34±0,01**  **0,34±0,01**  **0,33±0,01**  **0,33±0,02**  **0,31±0,01**  **0,30±0,01**  **0,30±0,01**  **0,30±0,01**  **0,30±0,01** | **0,092±0,002**  **0,090±0,003**  **0,091±0,003**  **0,091±0,003**  **0,090±0,003**  **0,090±0,002**  **0,089±0,003**  **0,089±0,003**  **0,089±0,002**  **0,088±0,003** | **-**  **3**  **6**  **9**  **12**  **15**  **18**  **21**  **24**  **27** | **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна**  **Придатна** |

*Таблиця 6.5*

***Дослідження стабільності настойки «Простатофіт» у процесі зберігання при температурі 25±2 ºС***

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Номер серії** | **Дата аналізу і переконтролю** | **Опис** | **Ідентифікація (тотожність, справжність)** | | | **Сухий залишок, %** | **Спирт етиловий, %** | **Важкі метали, %** | **Мікробіологічна чистота** | **Кількісне визначення** | | **Термін зберігання, міс.** | **Висновки** |
| **Кумарини (ТШХ)** | **Поліфенольні сполуки** | **Алкалоїди** | **Вмісту суми похідних кумарина, %** | **Ефірні олії, %** |
| **1** | **2** | **3** | **4** | **5** | **6** | **7** | **8** | **9** | **10** | **11** | **12** | **13** | **14** |
| **Вимоги проекту АНД** | | **Прозора рідина бурого кольору зі специфічним запахом. Допускається наявність осаду.** | **Повинні виявитись: зона (донник) та (кропива) кольорів.** | **При обробці препарату, нанесеного на фільтрувальний папір, заліза (III) хлориду розчином Р3, повинно появлятись зеленувато-буре забарвлення .** | **При обробці препарату, нанесеного на фільтрувальний папір, розчином калію йодовісмутату, повинно появитись помаранчове забарвлення.** | **Не менше 2,5** | **Не менше 65,0** | **Не більше 0,001** | **Згідно вимог ДФУ, стор.** | **Не менше 0,035 у перерахунку на кумарин.** | **Не менше 0,08.** |  |  |
| **020903** | **15.09.2003**  **19.12.2003**  **18.03.2004**  **16.06.2004**  **15.09.2004**  **16.12.2004**  **15.03.2005**  **17.06.2005**  **18.02.2005**  **17.12.2005** | **Прозора рідина бурого кольору зі специфічним запахом.** | **Позитив.**  **Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив**  **Позитив.** | **Позитив.**  **Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив.**  **Позитив.** | **Відпов.**  **Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов.**  **Відпов.** | **4,39±0,12**  **4,33±0,09**  **4,32±0,11**  **4,31±0,13**  **4,26±0,14**  **4,25±0,11**  **4,25±0,12**  **4,22±0,15**  **4,21±0,14**  **4,21±0,14** | **65,99±0,32**  **65,76±0,42**  **65,52±0,33**  **65,42±0,35**  **65,38±0,42**  **65,35±0,45**  **65,31±0,47**  **65,32±0,38**  **65,32±0,54**  **65,31±0,38** | **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001** | **Відпов.**  **Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов.**  **Відпов.**  **Відпов.** | **0,083±0,002**  **0,082±0,002**  **0,082±0,003**  **0,082±0,002**  **0,082±0,002**  **0,080±0,003**  **0,080±0,003**  **0,080±0,003**  **0,079±0,003**  **0,079±0,003** | **0,132±0,003**  **0,131±0,002**  **0,129±0,003**  **0,129±0,003**  **0,129±0,004**  **0,128±0,003**  **0,128±0,004**  **0,128±0,004**  **0,128±0,004**  **0,128±0,004** | **-**  **3**  **6**  **9**  **12**  **15**  **18**  **21**  **24**  **27** | **Придатний**  **Придатний**  **Придатний**  **Придатний**  **Придатний**  **Придатний**  **Придатний**  **Придатний**  **Придатний** |
| **030903** | **19.09.2003**  **19.12.2003**  **18.03.2004**  **16.06.2004**  **15.09.2004**  **16.12.2004**  **15.03.2005**  **17.06.2005**  **18.02.2005**  **17.12.2005** | **Прозора рідина бурого кольору зі специфічним запахом.** | **Позитив.**  **Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив.**  **Позитив.** | **Позитив.**  **Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив.**  **Позитив.** | **Відпов.**  **Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов.**  **Відпов.** | **4,19±0,08**  **4,19±0,09**  **4,18±0,11**  **4,18±0,09**  **4,17±0,13**  **4,10±0,12**  **3,99±0,14**  **3,96±0,10**  **3,95±0,09**  **3,95±0,10** | **66,01±0,37**  **65,93±0,39**  **65,90±0,42**  **65,92±0,45**  **65,73±0,47**  **65,71±0,39**  **65,63±0,45**  **65,51±0,53**  **65,55±0,58**  **65,45±0,58** | **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001** | **Відпов.**  **Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов.**  **Відпов.** | **0,075±0,002**  **0,075±0,001**  **0,075±0,002**  **0,075±0,002**  **0,074±0,002**  **0,074±0,003**  **0,074±0,003**  **0,073±0,003**  **0,073±0,002**  **0,073±0,003** | **0,098±0,003**  **0,095±0,002**  **0,095±0,003**  **0,095±0,003**  **0,094±0,003**  **0,094±0,003**  **0,094±0,002**  **0,093±0,002**  **0,093±0,003**  **0,093±0,003** | **-**  **3**  **6**  **9**  **12**  **15**  **18**  **21**  **24**  **27** | **Придатний**  **Придатний**  **Придатний**  **Придатний**  **Придатний**  **Придатний**  **Придатний**  **Придатний** |

*Продовж. табл. 6.5*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1** | **2** | **3** | **4** | **5** | **6** | **7** | **8** | **9** | **10** | **11** | **12** | **13** | **14** |
| **040903** | **23.09.2003**  **19.12.2003**  **18.03.2004**  **16.06.2004**  **15.09.2004**  **16.12.2004**  **15.03.2005**  **17.06.2005**  **18.02.2005**  **17.12.2005** | **Прозора рідина бурого кольору зі специфічним запахом.** | **Позитив.**  **Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив.**  **Позитив.** | **Позитив.**  **Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив.**  **Позитив.** | **Відпов.**  **Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов.**  **Відпов.** | **3,97±0,08**  **3,95±0,13**  **3,95±0,09**  **3,91±0,12**  **3,90±0,11**  **3,88±0,11**  **3,88±0,12**  **3,85±0,11**  **3,84±0,15**  **3,83±0,18** | **65,95±0,29**  **65,92±0,36**  **65,91±0,45**  **65,84±0,41**  **65,72±0,28**  **65,64±0,34**  **65,53±0,38**  **65,51±0,45**  **65,42±0,41**  **65,42±0,51** | **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001** | **Відпов.**  **Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов.**  **Відпов.** | **0,079±0,002**  **0,079±0,002**  **0,078±0,001**  **0,078±0,002**  **0,078±0,002**  **0,077±0,002**  **0,077±0,002**  **0,077±0,002**  **0,077±0,002**  **0,077±0,002** | **0,116±0,004**  **0,114±0,003**  **0,114±0,004**  **0,114±0,003**  **0,113±0,003**  **0,112±0,005**  **0,112±0,004**  **0,112±0,004**  **0,112±0,005**  **0,112±0,004** | **-**  **3**  **6**  **9**  **12**  **15**  **18**  **21**  **24**  **27** | **Придатний**  **Придатний**  **Придатний**  **Придатний**  **Придатний**  **Придатний**  **Придатний**  **Придатний** |
| **050903** | **26.09.2003**  **19.12.2003**  **18.03.2004**  **16.06.2004**  **15.09.2004**  **16.12.2004**  **15.03.2005**  **17.06.2005**  **18.02.2005**  **17.12.2005** | **Прозора рідинабурого кольору зі специфічним запахом.** | **Позитив.**  **Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив.**  **Позитив.** | **Позитив.**  **Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив.**  **Позитив.** | **Відпов.**  **Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов.**  **Відпов.** | **4,32±0,09**  **4,30±0,06**  **4,30±0,08**  **4,21±0,09**  **4,17±0,11**  **4,19±0,12**  **4,17±0,16**  **4,15±0,011**  **4,15±0,12**  **4,12±0,11** | **66,02±0,44**  **65,85±0,45**  **65,72±0,36**  **65,68±0,38**  **65,67±0,39**  **65,59±0,42**  **65,54±0,45**  **65,42±0,47**  **65,48±0,41**  **65,42±0,37** | **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001** | **Відпов.**  **Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов.**  **Відпов.** | **0,082±0,002**  **0,082±0,002**  **0,082±0,002**  **0,081±0,002**  **0,081±0,002**  **0,081±0,002**  **0,080±0,003**  **0,080±0,002**  **0,080±0,003**  **0,079±0,003** | **0,136±0,005**  **0,134±0,005**  **0,134±0,004**  **0,133±0,005**  **0,133±0,004**  **0,132±0,004**  **0,132±0,005**  **0,132±0,004**  **0,131±0,004**  **0,131±0,005** | **-**  **3**  **6**  **9**  **12**  **15**  **18**  **21**  **24** | **Придатний**  **Придатний**  **Придатний**  **Придатний**  **Придатний**  **Придатний**  **Придатний**  **Придатний** |
| **060903** | **30.09.2003**  **19.12.2003**  **18.03.2004**  **16.06.2004**  **15.09.2004**  **16.12.2004**  **15.03.2005**  **17.06.2005**  **18.02.2005**  **17.12.2005** | **Прозора рідина бурого кольору зі специфічним запахом.** | **Позитив.**  **Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив.**  **Позитив.** | **Позитив.**  **Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив.**  **Позитив.** | **Відпов.**  **Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов.**  **Відпов.** | **4,22±0,15**  **4,17±0,12**  **4,15±0,14**  **4,11±0,12**  **4,12±0,11**  **4,12±0,12**  **4,05±0,14**  **4,10±0, 11**  **4,05±0,17**  **4,03±0,14** | **66,01±0,54**  **65,95±0,37**  **65,87±0,34**  **65,81±0,29**  **65,72±0,38**  **65,63±0,41**  **65,58±0,44**  **65,51±0,42**  **65,47±0,39**  **65,45±0,52** | **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001** | **Відпов.**  **Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов.**  **Відпов.** | **0,083±0,002**  **0,083±0,002**  **0,082±0,002**  **0,082±0,002**  **0,081±0,003**  **0,082±0,003**  **0,081±0,003**  **0,080±0,003**  **0,080±0,003**  **0,080±0,003** | **0,098±0,003**  **0,095±0,004**  **0,094±0,004**  **0,091±0,003**  **0,092±0,003**  **0,091±0,003**  **0,091±0,003**  **0,090±0,003**  **0,090±0,003**  **0,090±0,003** | **-**  **3**  **6**  **9**  **12**  **15**  **18**  **21**  **24** | **Придатний**  **Придатний**  **Придатний**  **Придатний**  **Придатний**  **Придатний**  **Придатний**  **Придатний** |

*Таблиця 6.6*

***Дослідження стабільності настойки «Простатофіт» у процесі зберігання при температурі 5±3 ºС***

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Номер серії** | **Дата аналізу і переконтролю** | **Опис** | **Ідентифікація (тотожність, справжність)** | | | **Сухий залишок, %** | **Спирт етиловий, %** | **Важкі метали, %** | **Мікробіологічна чистота** | **Кількісне визначення** | | **Термін зберігання, міс.** | **Висновки** |
| **Кумарини (ТШХ)** | **Поліфенольні сполуки** | **Алкалоїди** | **Вмісту суми похідних кумарина, %** | **Ефірні олії, %** |
| **1** | **2** | **3** | **4** | **5** | **6** | **7** | **8** | **9** | **10** | **11** | **12** | **13** | **14** |
| **Вимоги проекту АНД** | | **Прозора рідина бурого кольору зі специфічним запахом. Допускається наявність осаду.** | **Повинні виявитись: зона (донник) та (кропива) кольорів.** | **При обробці препарату, нанесеного на фільтрувальний папір, заліза (III) хлориду розчином Р3, повинно появлятись зеленувато-буре забарвлення .** | **При обробці препарату, нанесеного на фільтрувальний папір, розчином калію йодовісмутату, повинно появитись помаранчове забарвлення.** | **Не менше 2,5** | **Не менше 65,0** | **Не більше 0,001** | **Згідно вимог ДФУ, стор.** | **Не менше 0,035 у перерахунку на кумарин.** | **Не менше 0,08.** |  |  |
| **020903** | **15.09.2003**  **19.12.2003**  **18.03.2004**  **16.06.2004**  **15.09.2004**  **16.12.2004**  **15.03.2005**  **17.06.2005**  **18.02.2005**  **17.12.2005** | **Прозора рідина бурого кольору зі специфічним запахом.** | **Позитив.**  **Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив**  **Позитив.** | **Позитив.**  **Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив.**  **Позитив.** | **Відпов.**  **Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов.**  **Відпов.** | **4,39±0,12**  **4,38±0,09**  **4,37±0,11**  **4,31±0,13**  **4,29±0,14**  **4,29±0,11**  **4,27±0,12**  **4,27±0,15**  **4,27±0,14**  **4,26±0,14** | **65,99±0,32**  **65,86±0,42**  **65,72±0,33**  **65,62±0,35**  **65,58±0,42**  **65,55±0,45**  **65,61±0,47**  **65,62±0,38**  **65,62±0,54**  **65,61±0,38** | **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001** | **Відпов.**  **Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов.**  **Відпов.** | **0,083±0,002**  **0,082±0,002**  **0,082±0,003**  **0,081±0,002**  **0,081±0,002**  **0,081±0,003**  **0,080±0,003**  **0,080±0,003**  **0,080±0,003**  **0,080±0,003** | **0,132±0,003**  **0,131±0,002**  **0,131±0,003**  **0,129±0,003**  **0,127±0,004**  **0,127±0,003**  **0,126±0,004**  **0,126±0,004**  **0,126±0,004**  **0,125±0,004** | **-**  **3**  **6**  **9**  **12**  **15**  **18**  **21**  **24**  **27** | **Придатний**  **Придатний**  **Придатний**  **Придатний**  **Придатний**  **Придатний**  **Придатний**  **Придатний**  **Придатний** |
| **030903** | **19.09.2003**  **19.12.2003**  **18.03.2004**  **16.06.2004**  **15.09.2004**  **16.12.2004**  **15.03.2005**  **17.06.2005**  **18.02.2005**  **17.12.2005** | **Прозора рідина бурого кольору зі специфічним запахом.** | **Позитив.**  **Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив.**  **Позитив.** | **Позитив.**  **Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив.**  **Позитив.** | **Відпов.**  **Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов.**  **Відпов.** | **4,17±0,08**  **4,15±0,09**  **4,11±0,11**  **4,13±0,09**  **4,12±0,13**  **4,10±0,12**  **4,07±0,14**  **4,08±0,10**  **4,05±0,09**  **4,04±0,10** | **66,01±0,37**  **66,03±0,39**  **65,90±0,42**  **65,92±0,45**  **65,83±0,47**  **65,71±0,39**  **65,73±0,45**  **65,61±0,53**  **65,65±0,58**  **65,75±0,58** | **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001** | **Відпов.**  **Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов.**  **Відпов.** | **0,075±0,002**  **0,073±0,001**  **0,073±0,002**  **0,072±0,002**  **0,072±0,002**  **0,072±0,003**  **0,072±0,003**  **0,072±0,003**  **0,071±0,002**  **0,071±0,003** | **0,098±0,003**  **0,098±0,002**  **0,098±0,003**  **0,096±0,003**  **0,096±0,003**  **0,095±0,003**  **0,095±0,002**  **0,093±0,002**  **0,093±0,003**  **0,093±0,003** | **-**  **3**  **6**  **9**  **12**  **15**  **18**  **21**  **24**  **27** | **Придатний**  **Придатний**  **Придатний**  **Придатний**  **Придатний**  **Придатний**  **Придатний**  **Придатний** |

*Продовж. табл. 6.6*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1** | **2** | **3** | **4** | **5** | **6** | **7** | **8** | **9** | **10** | **11** | **12** | **13** | **14** |
| **040803** | **23.09.2003**  **19.12.2003**  **18.03.2004**  **16.06.2004**  **15.09.2004**  **16.12.2004**  **15.03.2005**  **17.06.2005**  **18.02.2005**  **17.12.2005** | **Прозора рідина бурого кольору зі специфічним запахом.** | **Позитив.**  **Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив.**  **Позитив.** | **Позитив.**  **Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив.**  **Позитив.** | **Відпов.**  **Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов.**  **Відпов.** | **3,97±0,08**  **3,95±0,13**  **3,93±0,09**  **3,88±0,12**  **3,87±0,11**  **3,88±0,11**  **3,85±0,12**  **3,83±0,11**  **3,83±0,15**  **3,82±0,18** | **65,95±0,29**  **65,91±0,36**  **65,89±0,45**  **65,84±0,41**  **65,72±0,28**  **65,74±0,34**  **65,63±0,38**  **65,71±0,45**  **65,62±0,41**  **65,72±0,51** | **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001** | **Відпов.**  **Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов.**  **Відпов.** | **0,079±0,002**  **0,079±0,002**  **0,079±0,001**  **0,078±0,002**  **0,078±0,002**  **0,077±0,002**  **0,076±0,002**  **0,075±0,002**  **0,075±0,002**  **0,075±0,002** | **0,116±0,004**  **0,114±0,003**  **0,112±0,004**  **0,112±0,003**  **0,113±0,003**  **0,111±0,005**  **0,112±0,004**  **0,112±0,004**  **0,112±0,005**  **0,112±0,004** | **-**  **3**  **6**  **9**  **12**  **15**  **18**  **21**  **24**  **27** | **Придатний**  **Придатний**  **Придатний**  **Придатний**  **Придатний**  **Придатний**  **Придатний**  **Придатний** |
| **050803** | **26.09.2003**  **19.12.2003**  **18.03.2004**  **16.06.2004**  **15.09.2004**  **16.12.2004**  **15.03.2005**  **17.06.2005**  **18.02.2005**  **17.12.2005** | **Прозора рідинабурого кольору зі специфічним запахом.** | **Позитив.**  **Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив.**  **Позитив.** | **Позитив.**  **Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив.**  **Позитив.** | **Відпов.**  **Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов.**  **Відпов.** | **4,32±0,09**  **4,30±0,06**  **4,28±0,08**  **4,27±0,09**  **4,22±0,11**  **4,19±0,12**  **4,17±0,16**  **4,15±0,11**  **4,15±0,12**  **4,14±0,11** | **66,02±0,44**  **65,85±0,45**  **65,82±0,36**  **65,88±0,38**  **65,77±0,39**  **65,89±0,42**  **65,84±0,45**  **65,72±0,47**  **65,72±0,41**  **65,71±0,37** | **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001** | **Відпов.**  **Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов.**  **Відпов.** | **0,082±0,002**  **0,081±0,002**  **0,081±0,002**  **0,081±0,002**  **0,081±0,002**  **0,081±0,002**  **0,080±0,003**  **0,079±0,002**  **0,079±0,003**  **0,079±0,003** | **0,136±0,005**  **0,134±0,005**  **0,134±0,004**  **0,133±0,005**  **0,131±0,004**  **0,131±0,004**  **0,131±0,005**  **0,130±0,004**  **0,130±0,004**  **0,130±0,005** | **-**  **3**  **6**  **9**  **12**  **15**  **18**  **21**  **24**  **27** | **Придатний**  **Придатний**  **Придатний**  **Придатний**  **Придатний**  **Придатний**  **Придатний**  **Придатний** |
| **060803** | **30.09.2003**  **19.12.2003**  **18.03.2004**  **16.06.2004**  **15.09.2004**  **16.12.2004**  **15.03.2005**  **17.06.2005**  **18.02.2005**  **17.12.2005** | **Прозора рідина бурого кольору зі специфічним запахом.** | **Позитив.**  **Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив.**  **Позитив.** | **Позитив.**  **Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив. Позитив.**  **Позитив.** | **Відпов.**  **Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов.**  **Відпов.** | **4,22±0,15**  **4,18±0,12**  **4,17±0,14**  **4,15±0,12**  **4,12±0,11**  **4,12±0,12**  **4,10±0,14**  **4,10±0, 11**  **4,08±0,17**  **4,07±0,14** | **66,01±0,54**  **65,91±0,37**  **65,87±0,34**  **65,85±0,29**  **65,82±0,38**  **65,83±0,41**  **65,81±0,44**  **65,78±0,42**  **65,77±0,39**  **65,75±0,52** | **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001**  **<0,001** | **Відпов.**  **Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов. Відпов.**  **Відпов.** | **0,083±0,002**  **0,083±0,002**  **0,082±0,002**  **0,082±0,002**  **0,081±0,003**  **0,082±0,003**  **0,081±0,003**  **0,080±0,003**  **0,080±0,003**  **0,080±0,003** | **0,098±0,003**  **0,098±0,004**  **0,097±0,004**  **0,097±0,003**  **0,096±0,003**  **0,095±0,003**  **0,095±0,003**  **0,095±0,003**  **0,094±0,003**  **0,094±0,003** | **-**  **3**  **6**  **9**  **12**  **15**  **18**  **21**  **24**  **27** | **Придатний**  **Придатний**  **Придатний**  **Придатний**  **Придатний**  **Придатний**  **Придатний**  **Придатний** |

### 6.1.1. Вивчення впливу виду упаковки, температури та терміну зберігання на стабільність складних настойок «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт»

Дослідження зі стабільності настоянок « Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт» також проводили з урахуванням впливу системи контейнер/закупорювальний елемент на контрольовані показники якості в процесі зберігання. Розроблені лікарські засоби планувалося випускати у декількох видах первинної упаковки: банки скляні типу БВ 100-В, банки полімерні типу БВП-115, флакони полімерні типу ФПР-125. Попередні дослідження з визначення впливу температури зберігання настоянок «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт» проводили в банках скляних БВ 100-В. Враховуючи отримані позитивні результати стабільності препаратів при двох температурних режимах, вплив матеріалу контейнера на показники якості вивчали тільки при температурі 25±2ºС і відносній вологісті повітря 60±5% (звичайні умови зберігання). Як закупорювальний елемент для полімерних контейнерів використовували кришку закупорювально-нагвинчувальну з контролем першого розкриття типу Р-25-КЗ.

Результати досліджень стабільності настойок при зберіганні їх в полімерній тарі наведені в таблицях 6.7-6.9.

Як свідчать отримані дані, складні настойки «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт» є стабільними протягом двох років (термін спостереження) при температурі 25±2ºС. Зміни показників якості які спостерігались є незначними.

Таким чином, пропонуємий срок придатності настойок «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт» в скляній та полімерній тарі складає 2 роки, при зберіганні в захищеному від світла місці при температурі не вище 25ºС.

*Таблиця 6.7*

***Дослідження стабільності настойки «Бронхофіт» у процесі зберігання при температурі 25±2 ºС***

***у флаконах полімерних світлозахисних ФПР-125***

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Номер серії** | **Дата аналізу** | | **Опис** | **Ідентифікація** | | | **Сухий залишок** | **Спирт етиловий** | **Важкі метали** | **Об’єм вмісту упаковки** | **Кількісне визначення** | | **Термін**  **придатності** | **Висновик** |
| **Терпеноїди** | **Флавоноїди** | **Полісахариди** | **Вміст полісахаридів** | **Вміст суми флавоноїдів, у перерахунку на гіперозид** |
| **Вимоги АНД** | | | **Прозора рідина від жовто- коричневого до червоно-коричневого кольору, зі специфічним запахом.  Допускається наявність осаду** | **На хр-мі дослідж. р-ну А повинні виявл. зона т.-фіолетового кольору на рівні зони на хр-мі р-ну порівняння оману з Rf біля 0,70 (сесквітерпеноїди оману), зона коричневого кольору з Rf біля 0,80 (терпеноїди ромашки), зона рожевого кольору з Rf біля 0,10 (тритерпеноїди солодки)** | **На хр-мі досл. р-ну Б повинні виявлятися: зона коричневого кольору на рівні зони на хр-мі розчину гіперозиду (гіперозид) і зона коричневого кольору на рівні зони на хроматограмі розчину рутину (рутин)** | **При додаванні препарату надлишку 96% спирту повинен випадати аморфний об’ємний осад** | **Не менше 1,5 %** | **Не менше 35,0 %** | **Не быльш 0,001 %** | **Від 97 мл до 103 мл** | **Не менше 0,12 %** | **Не менше 0,02 %** |
| **1** | | **2** | **3** | **4** | **5** | **6** | **7** | **8** | **9** | **10** | **11** | **12** | **13** | **14** |
| **010803** | | **01.08.03**  **05.02.04**  **02.07.04**  **12.12.04**  **07.08.05**  **22.10.05** | **Прозора рідина від жовто- коричневого до червоно-коричневого кольору, зі специфічним запахом** | **Відповідає**  **-«-**  **-«-**  **-«-**  **-«-**  **-«-** | **Відповідає**  **-«-**  **-«-**  **-«-**  **-«-**  **-«-** | **Відповідає**  **-«-**  **-«-**  **-«-**  **-«-**  **-«-** | **1,63**  **1,61**  **1,61**  **1,60**  **1,60**  **1,59** | **38,82**  **38,74**  **38,67**  **38,65**  **38,63**  **38,61** | **< 0,001**  **< 0,001**  **< 0,001**  **< 0,001**  **< 0,001**  **< 0,001** | **98**  **102**  **100**  **99**  **101**  **100** | **0,123**  **0,123**  **0,122**  **0,122**  **0,121**  **0,121** | **0,021**  **0,021**  **0,021**  **0,020**  **0,020**  **0,020** | **6 міс.**  **1 рік**  **1 р. 6 міс.**  **2 роки**  **2 р. 3 міс.** | **Відпов.**  **Відпов.**  **Відпов.**  **Відпов.**  **Відпов.**  **Відпов.** |
| **020803** | | **07.08.03**  **05.02.04**  **02.07.04**  **12.12.04**  **07.08.05**  **22.10.05** | **Прозора рідина від жовто- коричневого до червоно-коричневого кольору, зі специфічним запахом** | **Відповідає**  **-«-**  **-«-**  **-«-**  **-«-**  **-«-** | **Відповідає**  **-«-**  **-«-**  **-«-**  **-«-**  **-«-** | **Відповідає**  **-«-**  **-«-**  **-«-**  **-«-**  **-«-** | **1,94**  **1,93**  **1,92**  **1,93**  **1,91**  **1,91** | **37,06**  **37,03**  **36,94**  **36,81**  **36,78**  **36,73** | **< 0,001**  **< 0,001**  **< 0,001**  **< 0,001**  **< 0,001**  **< 0,001** | **100**  **100**  **101**  **101**  **100**  **102** | **0,156**  **0,155**  **0,155**  **0,154**  **0,154**  **0,153** | **0,023**  **0,023**  **0,022**  **0,022**  **0,022**  **0,022** | **6 міс.**  **1 рік**  **1 р. 6 міс.**  **2 роки**  **2 р. 3 міс.** | **Відпов.**  **Відпов.**  **Відпов.**  **Відпов.**  **Відпов.**  **Відпов.** |

*Продовж. табл. 6.7*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1** | **2** | **3** | **4** | **5** | **6** | **7** | **8** | **9** | **10** | **11** | **12** | **13** | **14** |
| **030803** | **11.08.03**  **05.02.04**  **02.07.04**  **12.12.04**  **07.08.05**  **22.10.05** | **Прозора рідина від жовто- коричневого до червоно-коричневого кольору, зі специфічним запахом** | **Відповідає**  **-«-**  **-«-**  **-«-**  **-«-**  **-«-** | **Відповідає**  **-«-**  **-«-**  **-«-**  **-«-**  **-«-** | **Відповідає**  **-«-**  **-«-**  **-«-**  **-«-**  **-«-** | **1,98**  **1,96**  **1,95**  **1,94**  **1,94**  **1,94** | **37,76**  **37,65**  **37,67**  **37,63**  **37,58**  **37,54** | **< 0,001**  **< 0,001**  **< 0,001**  **< 0,001**  **< 0,001**  **< 0,001** | **100**  **101**  **101**  **99**  **101**  **101** | **0,153**  **0,152**  **0,151**  **0,152**  **0,149**  **0,147** | **0,022**  **0,022**  **0,021**  **0,021**  **0,021**  **0,021** | **6 міс.**  **1 рік**  **1 р. 6 міс.**  **2 роки**  **2 р. 3 міс.** | **Відпов.**  **Відпов.**  **Відпов.**  **Відпов.**  **Відпов.**  **Відпов.** |
| **040803** | **15.08.03**  **05.02.04**  **02.07.04**  **12.12.04**  **07.08.05**  **22.10.05** | **Прозора рідина від жовто- коричневого до червоно-коричневого кольору, зі специфічним запахом** | **Відповідає**  **-«-**  **-«-**  **-«-**  **-«-**  **-«-** | **Відповідає**  **-«-**  **-«-**  **-«-**  **-«-**  **-«-** | **Відповідає**  **-«-**  **-«-**  **-«-**  **-«-**  **-«-** | **1,96**  **1,92**  **1,95**  **1,94**  **1,93**  **1,91** | **38,08**  **38,05**  **37,92**  **37,84**  **37,78**  **37,72** | **< 0,001**  **< 0,001**  **< 0,001**  **< 0,001**  **< 0,001**  **< 0,001** | **102**  **102**  **100**  **100**  **101**  **100** | **0,149**  **0,149**  **0,148**  **0,147**  **0,146**  **0,147** | **0,024**  **0,024**  **0,023**  **0,023**  **0,023**  **0,022** | **6 міс.**  **1 рік**  **1 р. 6 міс.**  **2 роки**  **2 р.3 міс.** | **Відпов.**  **Відпов.**  **Відпов.**  **Відпов.**  **Відпов.**  **Відпов.** |
| **050803** | **21.08.03**  **05.02.04**  **02.07.04**  **12.12.04**  **07.08.05**  **22.10.05** | **Прозора рідина від жовто- коричневого до червоно-коричневого кольору, зі специфічним запахом** | **Відповідає**  **-«-**  **-«-**  **-«-**  **-«-**  **-«-** | **Відповідає**  **-«-**  **-«-**  **-«-**  **-«-**  **-«-** | **Відповідає**  **-«-**  **-«-**  **-«-**  **-«-**  **-«-** | **2,04**  **2,04**  **2,02**  **1,98**  **1,97**  **1,95** | **37,26**  **37,13**  **37,16**  **37,04**  **37,01**  **37,02** | **< 0,001**  **< 0,001**  **< 0,001**  **< 0,001**  **< 0,001**  **< 0,001** | **99**  **98**  **100**  **99**  **102**  **100** | **0,131**  **0,131**  **0,130**  **0,129**  **0,129**  **0,129** | **0,021**  **0,021**  **0,021**  **0,021**  **0,021**  **0,020** | **6 міс.**  **1 рік**  **1 р. 6 міс.**  **2 роки**  **2 р. 3 міс.** | **Відпов.**  **Відпов.**  **Відпов.**  **Відпов.**  **Відпов.**  **Відпов.**  **Відпов.** |

*Таблиця 6.8*

***Дослідження стабільності настойки «Гінекофіт» у процесі зберігання при температурі 25±2 ºС***

**во флаконах полімерних світлозахисних БВП-115**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Номер серії** | **Дата аналізу** | **Опис** | **Ідентифікація** | | | **Сухий**  **залишок** | **Вміст**  **спирту етилового** | **Важки**  **метали** | **Об’єм вмісту пакування** | **Кількісне визначення** | | **Термін придатності** | **Висновок** |
|  |  |  | **Гідроксикоричні кислоти** | **Флавоноїди** | **Алкалоїди** |  |  |  |  | **Вміст суми флавоноїдів, у перерахунку на гіперозид** | **Вміст суми гідроксикоричних кислот, у перерахунку на хлорогенову кислоту** |
| **1** | **2** | **3** | **4** | **5** | **6** | **7** | **8** | **9** | **10** | **11** | **12** | **13** | **14** |
| **Вимоги проекту АНД** | | **Прозора рідина червоно-бурого кольору, зі специфічнім запахом. Допускається наявність осаду.** | **На хр-мі випроб. розчину має виявл. зона коричневого кольору слабко розділена з зоною жовтого кольору вище зони на хр-мі розчину рутину (хлорогенова кислота).** | **На хр-мі випроб. р-ну мають виявл. зона коричн. кольору на рівні зони на хр-мі р-ну рутину (рутин), інтенсивна зона коричн. кольору вище зони на хр-мі р-ну гіперозиду (фл-ди ромашки).** | **При обробці випроб. розчину, нанесеного на фільтрувальний папір, калію йодовісмутату розчином; має з'явитися оранжеве забарвлення.** | **Не менше 2,0 %** | **Не менше 65,0 %** | **Не більше 0,001 %** | **Від 97 мл до 103 мл** | **Не менше**  **0,04 %** | **Не менше**  **0,2 %** |  |  |
| **040104** | **23.01.04**  **28.06.04**  **15.01.05**  **02.06.05**  **19.12.05**  **09.03.06** | **Прозора рідина червоно-бурого кольору, зі специфічнім запахом.** | **Відповід.**  **-”-**  **-”-**  **-”-**  **-”-**  **-”-** | **Відповід.**  **-”-**  **-”-**  **-”-**  **-”-**  **-”-** | **Позитив.**  **-”-**  **-”-**  **-”-**  **-”-**  **-”-** | **2,35**  **2,33**  **2,33**  **2,28**  **2,27**  **2,27** | **68,89**  **68,86**  **68,75**  **68,65**  **68,68**  **68,63** | **< 0,001**  **-”-**  **-”-**  **-”-**  **-”-**  **-”-** | **100**  **98**  **99**  **99**  **100**  **100** | **0,051**  **0,051**  **0,050**  **0,048**  **0,048**  **0,048** | **0,24**  **0,24**  **0,23**  **0,23**  **0,22**  **0,22** | **6 міс**  **1 рік**  **1 р 6 міс**  **2 роки**  **2 р 3 міс** | **Відповідає**  **Відповідає**  **Відповідає**  **Відповідає**  **Відповідає**  **Відповідає** |
| **050104** | **25.01.04**  **28.06.04**  **15.01.05**  **02.06.05**  **19.12.05**  **09.03.06** | **Прозора рідина червоно-бурого кольору, зі специфічнім запахом.** | **Відповід.**  **-”-**  **-”-**  **-”-**  **-”-**  **-”-** | **Відповід.**  **-”-**  **-”-**  **-”-**  **-”-**  **-”-** | **Позитив.**  **-”-**  **-”-**  **-”-**  **-”-**  **-”-** | **2,05**  **2,05**  **2,02**  **2,01**  **2,01**  **2,02** | **70,10**  **70,06**  **69,95**  **69,87**  **69,82**  **69,79** | **< 0,001**  **-”-**  **-”-**  **-”-**  **-”-**  **-”-** | **101**  **101**  **102**  **100**  **101**  **101** | **0,044**  **0,044**  **0,043**  **0,043**  **0,043**  **0,042** | **0,24**  **0,23**  **0,24**  **0,23**  **0,24**  **0,23** | **6 міс**  **1 рік**  **1 р 6 міс**  **2 роки**  **2 р 3 міс** | **Відповідає**  **Відповідає**  **Відповідає**  **Відповідає**  **Відповідає**  **Відповідає** |

*Продовж. табл. 6.8*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1** | **2** | **3** | **4** | **5** | **6** | **7** | **8** | **9** | **10** | **11** | **12** | **13** | **14** |
| **060104** | **28.01.04**  **28.06.04**  **15.01.05**  **02.06.05**  **19.12.05**  **09.03.06** | **Прозора рідина червоно-бурого кольору, зі специфічнім запахом і невеликим осадом.** | **Відповід.**  **-”-**  **-”-**  **-”-**  **-”-**  **-”-** | **Відповід.**  **-”-**  **-”-**  **-”-**  **-”-**  **-”-** | **Позитив.**  **-”-**  **-”-**  **-”-**  **-”-**  **-”-** | **2,21**  **2,19**  **2,18**  **2,15**  **2,13**  **2,13** | **69,85**  **69,72**  **69,69**  **69,68**  **69,65**  **69,66** | **< 0,001**  **-”-**  **-”-**  **-”-**  **-”-**  **-”-** | **101**  **100**  **101**  **101**  **101**  **100** | **0,042**  **0,042**  **0,042**  **0,041**  **0,041**  **0,041** | **0,22**  **0,22**  **0,22**  **0,21**  **0,21**  **0,21** | **6 міс**  **1 рік**  **1 р 6 міс**  **2 роки**  **2 р 3 міс** | **Відповідає**  **Відповідає**  **Відповідає**  **Відповідає**  **Відповідає**  **Відповідає** |
| **080104** | **30.01.04**  **28.06.04**  **15.01.05**  **02.06.05**  **19.12.05**  **09.03.06** | **Прозора рідина червоно-бурого кольору, зі специфічнім запахом.** | **Відповід.**  **-”-**  **-”-**  **-”-**  **-”-**  **-”-** | **Відповід.**  **-”-**  **-”-**  **-”-**  **-”-**  **-”-** | **Позитив.**  **-”-**  **-”-**  **-”-**  **-”-**  **-”-** | **2,23**  **2,21**  **2,18**  **2,18**  **2,15**  **2,11** | **68,88**  **68,83**  **68,76**  **68,72**  **68,62**  **68,59** | **< 0,001**  **-”-**  **-”-**  **-”-**  **-”-**  **-”-** | **100**  **101**  **101**  **100**  **100**  **101** | **0,045**  **0,045**  **0,045**  **0,044**  **0,044**  **0,044** | **0,26**  **0,26**  **0,25**  **0,25**  **0,25**  **0,25** | **6 міс**  **1 рік**  **1 р 6 міс**  **2 роки**  **2 р 3 міс** | **Відповідає**  **Відповідає**  **Відповідає**  **Відповідає**  **Відповідає**  **Відповідає** |
| **090104** | **31.01.04**  **28.06.04**  **15.01.05**  **02.06.05**  **19.12.05**  **09.03.06** | **Прозора рідина червоно-бурого кольору, зі специфічнім запахом і невеликим осадом.** | **Відповід.**  **-”-**  **-”-**  **-”-**  **-”-**  **-”-** | **Відповід.**  **-”-**  **-”-**  **-”-**  **-”-**  **-”-** | **Позитив.**  **-”-**  **-”-**  **-”-**  **-”-**  **-”-** | **2,06**  **2,03**  **2,02**  **1,99**  **2,01**  **2,01** | **67,92**  **67,85**  **67,72**  **67,78**  **67,67**  **67,63** | **< 0,001**  **-”-**  **-”-**  **-”-**  **-”-**  **-”-** | **101**  **103**  **102**  **102**  **101**  **102** | **0,049**  **0,049**  **0,048**  **0,048**  **0,047**  **0,047** | **0,24**  **0,23**  **0,24**  **0,23**  **0,23**  **0,23** | **6 міс**  **1 рік**  **1 р 6 міс**  **2 роки**  **2 р 3 міс** | **Відповідає**  **Відповідає**  **Відповідає**  **Відповідає**  **Відповідає**  **Відповідає** |

*Таблиця 6.9*

***Дослідження стабільності настойки «Простатофіт» у процесі зберігання при температурі 25±2 ºС***

***во флаконах полімерних світлозахисних ФПР-125***

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Номер серии** | **Дата анализа** | | **Описание** | **Идентификация** | | | **Сухой остаток** | **Спирт этиловый** | **Тяжелые металлы** | **Объем содержимого упаковки** | **Количественное определение** | | **Срок годности** | **Заклю-чение** |
| **Кумарины** | **Полифенольные соединения** | **Алкалоиды** | **Содержание эфирных масел** | **Содержание суммы производных кумарина,**  **в пересчете на кумарин** |
| **Требования АНД** | | | **Прозрачная жидкость бурого цвета, со специфическим запахом. Допускается наличие осадка.** | **На хроматограмме препарата должны обнаруживаться зоны, совпадающие по расположению и окраске с зонами на хроматограммах раствора сравнения донника и раствора сравнения крапивы.** | **На хр-ме испыт. р-ра Б должны обнаруживаться: зона коричневого цвета на уровне зоны на хр-ме раствора гиперозида (гиперозид) и зона коричневого цвета на уровне зоны на хроматограмме раствора рутина (рутин)** | **При обработке испытуемого раствора А, нанесенного на фильтровальную бумагу, *раствором калия йодовисмутата*, должно появляться оранжевое окрашивание.** | **Не менее 2,5 %** | **Не менее 65,0 %** | **Не более 0,001 %** | **От 97 мл до 103 мл** | **Не менее 0,08 %** | **Не менее 0,035 %** |
| **1** | | **2** | **3** | **4** | **5** | **6** | **7** | **8** | **9** | **10** | **11** | **12** | **13** | **14** |
| **010104** | | **08.01.04**  **28.06.04**  **15.01.05**  **02.06.05**  **19.12.05**  **09.03.06** | **Прозрачная жидкость бурого цвета, со специфическим запахом.** | **Соотв.**  **-«-**  **-«-**  **-«-**  **-«-**  **-«-** | **Соотв.**  **-«-**  **-«-**  **-«-**  **-«-**  **-«-** | **Соотв.**  **-«-**  **-«-**  **-«-**  **-«-**  **-«-** | **2,63**  **2,61**  **2,56**  **2,55**  **2,54**  **2,52** | **65,82**  **65,74**  **65,66**  **65,57**  **65,51**  **65,55** | **< 0,001**  **< 0,001**  **< 0,001**  **< 0,001**  **< 0,001**  **< 0,001** | **98**  **102**  **100**  **99**  **101**  **100** | **0,123**  **0,123**  **0,122**  **0,122**  **0,121**  **0,120** | **0,037**  **0,037**  **0,037**  **0,036**  **0,036**  **0,035** | **6 мес**  **1 год**  **1 г 6 мес**  **2 года**  **2 г 3 мес** | **Соотв.**  **Соотв.**  **Соотв.**  **Соотв.**  **Соотв.**  **Соотв.** |
| **020104** | | **11.01.04**  **28.06.04**  **15.01.05**  **02.06.05**  **19.12.05**  **09.03.06** | **Прозрачная жидкость бурого цвета, со специфическим запахом.** | **Соотв.**  **-«-**  **-«-**  **-«-**  **-«-**  **-«-** | **Соотв.**  **-«-**  **-«-**  **-«-**  **-«-**  **-«-** | **Соотв.**  **-«-**  **-«-**  **-«-**  **-«-**  **-«-** | **2,94**  **2,93**  **2,91**  **2,91**  **2,86**  **2,85** | **66,06**  **66,03**  **65,94**  **65,91**  **65,88**  **65,73** | **< 0,001**  **< 0,001**  **< 0,001**  **< 0,001**  **< 0,001**  **< 0,001** | **100**  **100**  **101**  **101**  **100**  **102** | **0,156**  **0,155**  **0,153**  **0,152**  **0,151**  **0,151** | **0,039**  **0,039**  **0,038**  **0,038**  **0,037**  **0,038** | **6 мес**  **1 год**  **1 г 6 мес**  **2 года**  **2 г 3 мес** | **Соотв.**  **Соотв.**  **Соотв.**  **Соотв.**  **Соотв.**  **Соотв.** |

*Продовж. табл. 6.9*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **1** | **2** | **3** | **4** | **5** | **6** | **7** | **8** | **9** | **10** | **11** | **12** | **13** | **14** |
| **030104** | **15.01.04**  **28.06.04**  **15.01.05**  **02.06.05**  **19.12.05**  **09.03.06** | **Прозрачная жидкость бурого цвета, со специфическим запахом.** | **Соотв.**  **-«-**  **-«-**  **-«-**  **-«-**  **-«-** | **Соотв.**  **-«-**  **-«-**  **-«-**  **-«-**  **-«-** | **Соотв.**  **-«-**  **-«-**  **-«-**  **-«-**  **-«-** | **2,93**  **2,91**  **2,88**  **2,83**  **2,81**  **2,84** | **65,76**  **65,64**  **65,47**  **65,43**  **65,38**  **65,34** | **< 0,001**  **< 0,001**  **< 0,001**  **< 0,001**  **< 0,001**  **< 0,001** | **100**  **101**  **101**  **99**  **101**  **101** | **0,153**  **0,152**  **0,151**  **0,149**  **0,148**  **0,148** | **0,038**  **0,038**  **0,037**  **0,038**  **0,037**  **0,037** | **6 мес**  **1 год**  **1 г 6 мес**  **2 года**  **2 г 3 мес** | **Соотв.**  **Соотв.**  **Соотв.**  **Соотв.**  **Соотв.**  **Соотв.** |
| **040104** | **18.01.04**  **28.06.04**  **15.01.05**  **02.06.05**  **19.12.05**  **09.03.06** | **Прозрачная жидкость бурого цвета, со специфическим запахом.** | **Соотв.**  **-«-**  **-«-**  **-«-**  **-«-**  **-«-** | **Соотв.**  **-«-**  **-«-**  **-«-**  **-«-**  **-«-** | **Соотв.**  **-«-**  **-«-**  **-«-**  **-«-**  **-«-** | **2,96**  **2,92**  **2,87**  **2,89**  **2,85**  **2,82** | **66,08**  **66,05**  **65,92**  **65,84**  **65,78**  **65,72** | **< 0,001**  **< 0,001**  **< 0,001**  **< 0,001**  **< 0,001**  **< 0,001** | **102**  **102**  **100**  **100**  **101**  **100** | **0,149**  **0,148**  **0,145**  **0,145**  **0,146**  **0,145** | **0,039**  **0,038**  **0,038**  **0,037**  **0,037**  **0,037** | **6 мес**  **1 год**  **1 г 6 мес**  **2 года**  **2 г 3 мес** | **Соотв.**  **Соотв.**  **Соотв.**  **Соотв.**  **Соотв.**  **Соотв.** |
| **050104** | **21.01.04**  **28.06.04**  **15.01.05**  **02.06.05**  **19.12.05**  **09.03.06** | **Прозрачная жидкость бурого цвета, со специфическим запахом.** | **Соотв.**  **-«-**  **-«-**  **-«-**  **-«-**  **-«-** | **Соотв.**  **-«-**  **-«-**  **-«-**  **-«-**  **-«-** | **Соотв.**  **-«-**  **-«-**  **-«-**  **-«-**  **-«-** | **2,81**  **2,79**  **2,76**  **2,73**  **2,74**  **2,72** | **66,26**  **66,13**  **65,96**  **65,94**  **65,91**  **65,92** | **< 0,001**  **< 0,001**  **< 0,001**  **< 0,001**  **< 0,001**  **< 0,001** | **99**  **98**  **100**  **99**  **102**  **100** | **0,131**  **0,131**  **0,129**  **0,127**  **0,128**  **0,128** | **0,037**  **0,037**  **0,037**  **0,035**  **0,036**  **0,036** | **6 мес**  **1 год**  **1 г 6 мес**  **2 года**  **2 г 3 мес** | **Соотв.**  **Соотв.**  **Соотв.**  **Соотв.**  **Соотв.**  **Соотв.** |

## 6.2. Розробка промислової технології складних настойок «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт»

Попередні теоретичні та експериментальні дослідження дозволили запропонувати промислову технологію препаратів «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт», яка була апробована і впроваджена в умовах науково-виробничої фармацевтичної компанії «Ейм» (акт впровадження надано додатком №1 у розділі «Додатки»).

Для виробництва препаратів «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт» використовували стандартне обладнання фармацевтичної фітохімічної промисловості.

Апаратурна схема виробництва препаратів «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт» наведена на рис. 6.1.

Технологічна схема виробництва лікарських засобів «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт» складається з таких основних стадій:

ДР1. Підготовка виробництва.

ДР2. Приготування екстрагенту та підготовка матеріалів.

ТП3. Приготування настойок «Бронхофіт», «Гінекофіт», «Простатофіт».

ПМВ4. Фасування, пакування та маркування препаратів «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт».

Блок-схема технологічного процесу лікарських засобів «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт» наведена на рис. 6.2.

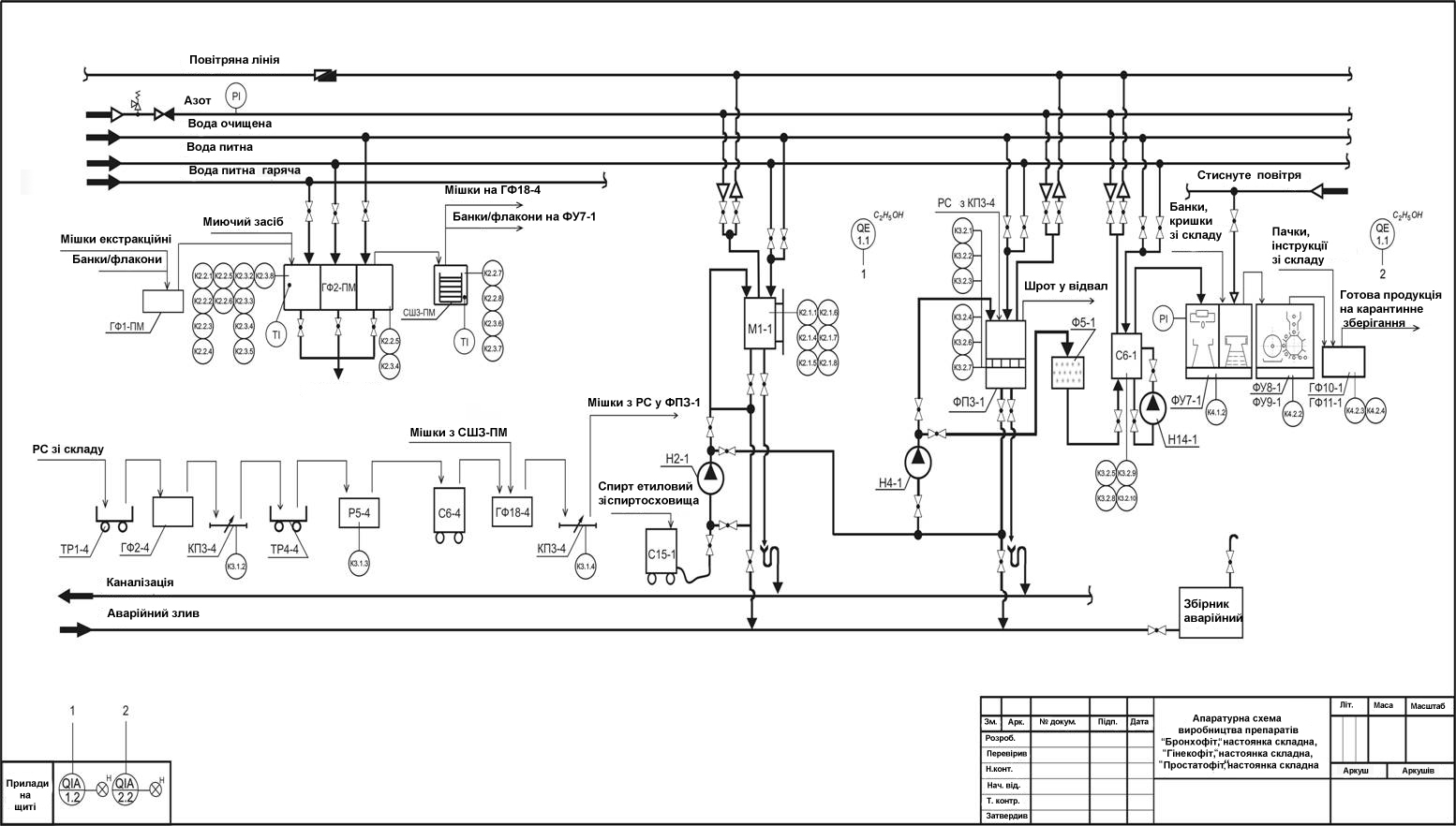


Рис. 6.1. Апаратурна схема виробництва настойок складних «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт»

###### 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. 6.2. Блок-схема технологічного процесу настойок складних  
«Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт»**Опис стадій технологічного процесу**

Перед початком технологічного процесу визначають та присвоюють номер серії та термін придатності відповідно до методики СРМ ТП-01.002 «Система обеспечения качества. Технологические процессы производства лекарственных препаратов в форме сборов, экстракционных препаратов и мазей. Присвоение номера серии и срока годности».

**ДР1. Підготовка виробництва**

Підготовку повітря виробничих приміщень та перевірку якості підготовки (контроль мікробіологічної чистоти та вміст часток) здійснюють відповідно до стандарту підприємства СТП ФС-002 «Система обеспечения качества. Подготовка воздуха» і Методичних рекомендацій щодо виконання санітарно-гігієнічних вимог та проведення мікробіологічного контролю у виробництві нестерильних лікарських засобів (наказ МОЗ України № 502 від 12 грудня 2001 року) (*К1.1.1*).

Підготовку виробничих приміщень, технологічного обладнання та перевірку якості підготовки (контроль мікробіологічної чистоти та повноти відмивання від мийних, дезінфекційних та мийно-дезінфекційних засобів) здійснюють відповідно до стандарту підприємства СТП СВ-005 «Система обеспечения качества. Санитарная подготовка производства», технічного регламенту на виробництво екстракційних препаратів ТхР 64-22716897-025-07 і Методичних рекомендацій щодо виконання санітарно-гігієнічних вимог та проведення мікробіологічного контролю у виробництві нестерильних лікарських засобів (наказ МОЗ України № 502 від 12 грудня 2001 року) (*К1.1.2-К1.1.4*).

Підготовку виробничого приміщення проводять до початку або після кожної зміни, або перед виробництвом нової серії чи нового лікарського засобу. В процесі підготовки видаляють виробничі відходи, проводять вакуумне чищення (при необхідності), вологе прибирання поверхонь (стіни, двері, вікна, столи та ін.) і дезобробку. Після закінчення підготовки приміщення оформлюють протокол, який підписується виконавцем і майстром дільниці або керівником виробництва. Підготовлене приміщення маркують етикеткою «ЧИСТО» (на якій зазначені: дата підготовки, номер/позиція об’єкта підготовки, підписи виконавця та особи, що перевірила підготовку), вказуючи на його готовність до роботи.

Підготовку технологічного обладнання проводять до початку або після закінчення технологічної операції, або в кінці зміни. В процесі підготовки видаляють залишки продукту, проводять вакуумне чищення (при необхідності), вологе прибирання і дезобробку. Після закінчення підготовки обладнання оформлюють протокол, який підписується виконавцем і майстром дільниці або керівником виробництва. Підготовлене обладнання маркують етикеткою «ЧИСТО» (на якій зазначені: дата підготовки, номер/позиція об’єкта підготовки, підписи виконавця та особи, що перевірила підготовку), вказуючи на його готовність до роботи.

Підготовку персоналу проводять відповідно до стандарту підприємства СТП СВ-006 «Система обеспечения качества. Технологическая и защитная одежда», стандарту підприємства СТП СВ-005 «Система обеспечения качества. Санитарная подготовка производства» і Методичних рекомендацій щодо виконання санітарно-гігієнічних вимог та проведення мікробіологічного контролю у виробництві нестерильних лікарських засобів (наказ МОЗ України № 502 від 12 грудня 2001 року) (*К1.2.1-К1.2.2*).

До комплексу підготовки персоналу входять підготовка комплекту технологічного одягу та обробка рук персоналу.

**ДР2. Приготування екстрагенту та підготовка матеріалів**

Операцію ДР2.1 проводять у *Приміщенні приготування екстракційних препаратів*, яке згідно з технічним регламентом ТхР 64-22716897-025-07 належать до некласифікованих з параметрами, що контролюються (зона К2).

Операції ДР2.2 та ДР2.3 проводять у *Приміщенні підготовки тари та матеріалів*, які згідно з технічним регламентом ТхР 64-22716897-025-07 відносять до некласифікованих з параметрами, що контролюються (зона К2).

Підготовку технологічного обладнання до роботи та його експлуатацію проводять згідно з вимогами та положеннями технічного регламенту ТхР 64-22716897-025-07 та інструкціями з експлуатації.

Перед початком проведення операцій стадії ДР2 перевіряють належну підготовку приміщень (чистоту, відсутність попередньої продукції, документів та матеріалів, які не потрібні для процесу), технологічного обладнання, допоміжних засобів та матеріалів, наявність етикеток ідентифікаційних і вносять відповідне позначення до протоколу виробництва препарату.

Усі відбори проб для проведення контролю здійснює виконавець, якщо не вказано інше, з обов’язковою реєстрацією у журналі відбору проб.

Відходи, які виникають під час виконання операцій стадії ДР2, збирають, ураховують, зберігають та утилізують відповідно до стандарту підприємства СТП СВ-001 «Система обеспечения качества. Отходы производства. Сбор, учет, хранение, утилизация».

Після закінчення ведення технологічної операції/стадії здійснюють очищення обладнання та допоміжних засобів відповідно до стандарту підприємства СТП СВ-005 «Система обеспечения качества. Санитарная подготовка производства».

Відповідальність за належне ведення технологічного процесу покладають на виконавця, контроль – на майстра дільниці.

Всі роботи проводять, дотримуючись вимог відповідних інструкцій з охорони праці та пожежної безпеки!

*ДР2.1. Приготування екстрагенту*

Приготування екстрагенту проводять відповідно до методики СРМ ТП-03.004 «Система обеспечения качества. Технологические процессы производства экстракционных препаратов «Бронхофит», настойка сложная. «Гинекофит», настойка сложная. «Простатофит», настойка сложная. Приготовление экстрагента» (К2.1.1–К2.1.6).

*ДР2.2. Підготовка мішків екстракційних*

Підготовку мішків екстракційних проводять відповідно до методики СРМ ТП-03.002 «Система обеспечения качества. Технологические процессы производства экстракционных препаратов. Подготовка мешков экстракционных» (К2.2.1–К2.2.8).

*ДР2.3. Підготовка матеріалів для первинного пакування*

Операцію ДР2.3 проводять лише у випадку, якщо серію препарату виробляють у банках скляних типу БВ 100-В.

Підготовку матеріалів для первинного пакування проводять відповідно до методики СРМ ТП-03.003 «Система обеспечения качества. Технологические процессы производства экстракционных препаратов. Подготовка материалов для первичной упаковки» (К2.3.1-К2.3.8).

**ТП3. Приготування настойок «Бронхофіт», «Гінекофіт», «Простатофіт»**

Операцію ТП3.1 проводять у *Приміщенні відважування рослинної сировини* та *Приміщенні приготування зборів* на дільниці лікарських зборів,які згідно з технічним регламентом ТхР 64-22716897-034-07 та СТП СВ–005 відносять до некласифікованих з параметрами, що контролюються (зона К3).

Підготовку технологічного обладнання до роботи та його експлуатацію проводять згідно з вимогами і положеннями технічного регламенту ТхР 64-22716897-034-07 та інструкціями з експлуатації.

Операцію ТП3.2 проводять у *Приміщенні приготування екстракційних препаратів,* яке згідно з технічним регламентом ТхР 64-22716897-025-07 відносять до некласифікованого з параметрами, що контролюються (зона К2).

Підготовку технологічного обладнання до роботи та його експлуатацію проводять згідно з вимогами і положеннями технічного регламенту ТхР 64-22716897-025-07 та інструкціями з експлуатації.

Перед початком проведення операцій стадії ТП3 перевіряють належну підготовку приміщення (чистоту, відсутність попередньої продукції, документів та матеріалів, які не потрібні для процесу), технологічного обладнання, допоміжних засобів та матеріалів, наявність етикеток ідентифікаційних та вносять відповідне позначення до протоколу виробництва препарату.

Надходження сировини та матеріалів до виробничого приміщення відповідно до методики СРМ ТП-01.003 «Технологические процессы производства лекарственных средств в форме сборов, экстракционных препаратов и мазей. Поступление сырья и материалов на производственные участки».

Відходи, які виникають під час виконання операцій стадії ТП3, збирають, ураховують, зберігають та утилізують відповідно до стандарту підприємства СТП СВ-001 «Система обеспечения качества. Отходы производства. Сбор, учет, хранение, утилизация».

Всі роботи проводять, дотримуючись вимог відповідних інструкцій з охорони праці та пожежної безпеки!

*ТП3.1. Приготування суміші для екстрагування*

Сировину після проходження вхідного контролю (К3.1.1) або при наявності дозволу на використання ВКЯ доставляють на дільницю зі складу рослинної сировини у мішках або ящиках за допомогою транспортних візків ТР1-4.

Сировину переглядають на столі переглядовому ГФ2-4 та відбраковують цвілу сировину, сторонні предмети, мінеральні (камені, земля, скло) та органічні (частини рослин іншого виду, шматочки мотузки, паперу та мішковини) домішки. Переглянуту сировину збирають у мішки, на які прикріплюють ідентифікаційні етикетки.

Для приготування суміші для екстрагування переглянуту сировину для настойки «Бронхофіт» відважують у мішках за допомогою вагів КП3-4 (К3.1.2) у такій кількості:

|  |  |
| --- | --- |
| кореневищ аїру | 13,7 кг |
| коренів алтеї | 13,7 кг |
| квіток липи | 13,6 кг |
| квіток бузини чорної | 12,1 кг |
| кореневищ і коренів оману | 10,7 кг |
| квіток нагідок | 13,6 кг |
| листя кропиви | 12,1 кг |
| листя м’яти перцевої | 12,1 кг |
| квіток ромашки | 10,6 кг |
| коренів солодки | 13,7 кг |
| трави чебрецю | 12,1 кг |
| листя шавлії | 13,6 кг |

*для настойки «Гінекофіт»:*

|  |  |
| --- | --- |
| квіток нагідок | 15,5 кг |
| квіток ромашки | 16,9 кг |
| кореневищ аїру | 18,6 кг |
| трави барвінку малого | 15,5 кг |
| трави грициків | 15,4 кг |
| трави деревію | 18,6 кг |
| трави звіробою | 18,5 кг |
| трави материнки | 17,0 кг |
| трави чистотілу | 18,6 кг |

*для настойки «Простатофіт»:*

|  |  |
| --- | --- |
| бруньок березових | 17,5 кг |
| квіток ромашки | 17,4 кг |
| коренів кропиви | 34,7 кг |
| корневищ аїру | 17,5 кг |
| листя шавлії | 17,6 кг |
| трави буркуну | 17,5 кг |
| трави кропиви собачої | 17,5 кг |
| трави чистотілу | 17,6 кг |
| плодів софори | 17,4 кг |

На мішки з відваженою сировиною прикріплюють ідентифікаційні етикетки, мішки з сировиною за допомогою транспортних візків ТР4-4 передають для змішування у приміщення приготування зборів.

Відважену сировину вручну завантажують у змішувач СМ5-4. Після завантаження на змішувач Р5-4 прикріплюють етикетку «В РОБОТІ» і перемішують сировину протягом 10-15 хвилин (К3.1.3). Приготовлену суміш самопливом вивантажують зі змішувача Р5-4 у збірники пересувні Зб-4, на які прикріплюють ідентифікаційні етикетки.

На столі ГФ18 підготовлену суміш для екстрагування за допомогою совка рівномірно розсипають у підготовлені екстракційні мішки на 2/3 їх місткості. На вагах КП3-4 перевіряють масу суміші для екстрагування, яка повинна складати 150,0 кг для препаратів «Бронхофіт», «Гінекофіт» і 170,0 кг для «Простатофіту»(К3.1.4), не враховуючи вагу екстракційних мішків.

Мішки з сумішшю для екстрагування укладають у збірник з кришкою Б/П, на який прикріплюють ідентифікаційну етикетку. Збірник з мішками передають на дільницю екстракційних препаратів у приміщення приготування екстракційних препаратів.

*ТП3.2. Екстрагування та фільтрування*

Екстракційні мішки з сумішшю для екстрагування щільно вкладають в екстрактор ФП3-1 на перфороване дно та накривають перфорованою кришкою для запобігання спливання. На екстрактор ФП3-1 прикріплюють етикетку «В РОБОТІ».

Першу порцію екстрагенту в кількості 930,0 л для настойки «Бронхофіт», 771,28 л для настойки «Гінекофіт» та 876,8 л для настойки «Простатофіт» (К3.2.1) за допомогою насоса Н2-1 подають з мірника М1-1 в екстрактор ФП3-1. Для запобігання утворення бульбашок повітря в шарі рослинної сировини завантаження екстрагенту проводять через нижній патрубок екстрактора. Залишки екстрагенту в трубопроводах за допомогою азоту видавлюють у екстрактор.

Сировину залишають для набухання та настоювання не менше ніж на 17-23 години (К3.2.2). Після закінчення набухання та настоювання за допомогою насоса Н4-1 проводять періодичну циркуляцію екстрагенту не менше 6 разів по 10-15 хвилин протягом 24-28 годин (К3.2.3).

Першу порцію екстракту зливали 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» (К3.2.5) за допомогою насоса Н2-1 подають з мірника М1-1 в екстрактор ФП3-1. Завантаження ведуть як і завантаження першої частини екстрагенту. Залишки екстрагенту у трубопроводах за допомогою азоту видавлюють у екстрактор.

За допомогою насоса Н4-1 проводять періодичну циркуляцію екстрагенту не менше 8 разів по 5-10 хвилин протягом 8-10 годин (К3.2.6). Після останньої циркуляції екстрагенту одержану витяжку за допомогою насоса Н4-1частинами (у міру заповнення нижньої частини екстрактора) перекачують крізь патронний фільтр Ф5-1 у збірник С6-1.

**ПМВ4. Фасування, пакування та маркування препаратів «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт».**

Усі операції стадії ПМВ4 проводять у *Приміщенні фасування та пакування екстракційних препаратів,* яке згідно з технічним регламентом ТхР 64-22716897-025-07 відносять до некласифікованого з параметрами, що контролюються (зона К2).

Підготовку технологічного обладнання до роботи та його експлуатацію проводять згідно з вимогами і положеннями технічного регламенту ТхР 64-22716897-025-07 та інструкціями з експлуатації.

Перед початком проведення операцій стадії ПМВ4 перевіряють належну підготовку приміщень (чистоту, відсутність попередньої продукції, документів та матеріалів, які не потрібні для процесу), технологічного обладнання, допоміжних засобів та матеріалів, наявність етикеток ідентифікаційних і вносять відповідне позначення до протоколу виробництва препарату.

Під час проведення операцій стадії ПМВ4 позначають статус приміщень, технологічного обладнання, готового продукту етикетками ідентифікаційними відповідно до стандарту підприємства СТП ТП-002 «Технологические процессы производства лекарственных средств в форме сборов, экстракционных препаратов и мазей. Этикетки идентификационные».

*ПМВ4.1. Фасування препаратів*

Матеріали для первинного пакування (банки та флакони полімерні, кришки закупорювально-нагвинчувальні) разом з аналітичним листом про проходження вхідного контролю або з дозволом на використання ВКЯ (К4.1.1) доставляють з матеріального шлюзу на дільницю за допомогою транспортних візків Б/П.

Банки скляні доставляють з операції ДР2.3 на дільницю на транспортному візку ТР4-ПМ (якщо серію препарату виготовлюють у банках типу БВ 100-В).

Фасування препарату в банки або флакони та їх закупорювання кришками здійснюється за допомогою напівавтомата ФУ7-1.

Перед початком роботи, а також під час процесу фасування, але не менше 6 разів за зміну, перевіряють та за необхідністю регулюють дозу наповнення банки/флакона, яка повинна бути 100±2 мл (К4.1.2).

Під час процесу фасування візуально перевіряють зовнішній вигляд банки/флакона: відбраковують банки/флакони з дефектами. Відбраковані банки/флакони складають у пластикові контейнери для відбракованих банок/флаконів.

Наповнені та закупорені банки/флакони по конвеєру надходять на операцію ПМВ4.2.

*ПМВ4.2. Пакування та маркування препаратів*

Пачки картоні, ящики з гофрованого картону, етикетки, листки-вкладки та стикер у вигляді подорожника (логотип) разом з аналітичним листом про проходження вхідного контролю або з дозволом на використання ВКЯ (К4.2.1) доставляють з матеріального шлюзу на дільницю за допомогою транспортних візків Б/П.

Перед початком пакування пачки картоні та ящики переглядають і вручну збирають на столах ГФ10-1, ГФ11-1. Відбраковують непроклеєні пачки та пачки/ящики з дефектами друку, які складають у пластикові контейнери для відбракованої друкованої продукції. Зібрані пачки складають у пластикові контейнери для зібраних пачок, які разом з зібраними ящиками зберігають у спеціальній зоні приміщення № 114 до початку процесу пакування.

Відповідно до інструкції з експлуатації принтера ФУ9-1 перевіряють встановлений номер серії. Якщо номер серії не відповідає заданому номеру, вводять коректний номер (К4.2.2).

На заповнені та закупорені банки/флакони за допомогою автомата етикеткового ФУ8-1 наклеюють етикетку індивідуальну, на яку принтером ФУ9-1 наносять серію і термін придатності.

Банки/флакони з етикеткою по конвеєру надходять на стіл ГФ10-1, де їх переглядають: відбраковують банки/флакони, етикетки яких не мають маркування (серія, термін придатності) або наклеєні нерівно, зі зморшками. Відбраковані банки/флакони складають у пластикові контейнери для відбракованих банок/флаконів з препаратом. З відбракованих банок/флаконів вручну видаляють етикетки і за допомогою автомата етикеткового ФУ8-1 на банки/флакони наклеюють нові етикетки.

На столі ГФ10-1 банки/флакони після наклеювання етикетки вкладають вручну в пачки картонні разом з листком-вкладкою або інструкцією з медичного застосування. На столі ГФ11-1 на верхній клапан пачки вручну наклеюють стикер у вигляді листя подорожника (логотип), пачки по 60 штук вкладають вручну в ящики з гофрованого картону та заклеюють їх стрічкою клеєвою. На ящики наклеюють групову етикетку затвердженого зразка.

Серію формують із розрахунку завантаження збірника С6-1 (1500 л).

Фасовані препарати «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт» (К4.2.3) в ящиках по 60 штук за допомогою транспортних візків Б/П передають на склад готової продукції у зону карантину.

Готову продукцію зберігають на складі готової продукції відповідно до стандарту підприємства СТП СВ-003 «Система обеспечения качества. Организация хранения сырья, материалов и готовой продукции».

**6.3. Валідація технологічного процесу складних настойок   
«Бронхофіт», «Гінекофіт»,«Простатофіт»**

## 6.3.1. Технологічний контроль критичних точок процесу виробництва складних настойок

Враховуючи фізико-хімічні властивості та показники якості напівпродуктів та готових продуктів настойок «Бронхофіт», «Гінекофіт» та «Простатофіт», згідно з АНД, ми визначили параметри, які підлягають обов′язковому контролю у процесі їх виготовлення.

Параметри проміжної і готової продукції процесу виробництва, а також точки контролю при виробництві настойок складних на прикладі настойки «Бронхофіт» наведені у табл. 6.10.

*Таблиця 6.10*

**Точки контролю та параметри виробництва настойки складної   
«Бронхофіт»**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **№ з/п** | **Стадія  технологічного процесу** | **Контрольна точка** | **Критерій прийнят-ності** |
| **1** | **2** | **3** | **4** |
| 1 | Вхідний  контроль ЛРС (для кожного виду) | Зовнішні ознаки, мікроскопія  Втрата в масі при висушуванні, %  Зола загальна, % | За НД |
| 2 | Стадія ДР 2. Приготування екстрагенту та підготовка матеріалів.  Стадія ДР 2.2. Приготування екстрагенту (частина перша) | Концентрація спирту, %  m спирту, кг  Початковий показник мірника, кг  Кінцевий показник мірника, кг  m води очищеної, кг  Час перемішування суміші, хв  Вміст етанолу, %:  t повітря, ºС | 96,6-96,8  309,5-310,0  309,5  882,0  572,5-573,0  15-20  40  20-24 |
| 3 | Стадія ТП 3. Приготування настойки «Бронхофіт» |  |  |

*Продовж. табл. 6.10*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
|  | Операція ТП 3.1. Приготування суміші для екстрагування | Час перемішування сировини, хв  m суміші в мішках, кг | 15  150 |
|  | Операція ТП 3.2. Екстрагування та фільтрування | Замочування та набухання сировини, год | 17-23 |
|  |  | Настоювання суміші, год | 24-28 |
|  |  | Об′єм 1-ої частини екстракту, л  Об′єм 2-ої частини екстракту (норм./факт.), л | 600  853 |
|  |  | Настоювання другої частини суміші, год | 8-10 |
|  |  | Загальний об′єм витяжок, л | 1500 |
| 5 | Аналіз настойки складної «Бронхофіт» | Полісахариди (якісна реакція) | Показники за АНД |
|  |  | Сухий залишок, % | Не менше 1,5 |
|  |  | Спирт етиловий, % | Не менше 35,0 |
|  |  | Важкі метали, % | Не більше 0,001 |
|  |  | Об′єм вмісту упаковки, мл | Від 97 до 103 |
|  |  | Вміст полісахаридів, % | Не менше 0,12 |
|  |  | Вміст суми флавоноїдів у перерахунку на гіперозид, % | Не менше 0,02 |

Оцінка виходу препарату для помислового виробництва виконувалась нами на трьох партіях промислового об’єму (на 150 кг сировини), еквівалентних 1500 флаконам настойки складної «Бронхофіт».

***Визначення потенційно критичних точок.***

При розробці настойок складних були встановлені критичні точки (табл. 6.10). Валідація показала, що вони адаптовані задовільно.

*Гомогенність рослинної суміші.*

Умови змішування подрібненої лікарської рослинної сировини оцінювали на устаткуванні, яке використовується для промислового виробництва препаратів. Проби відбирали за допомогою пробовідбірника з адекватно малими розмірами камер. Аналізували увесь відібраний об’єм.

Обґрунтування виходу на об’єми величин тривалості змішувань виконувалось за допомогою контролю однорідності складу суміші (партія   
№ 020207) після різного часу тривалості змішувань, тобто через 5, 10 та 15 хв на Стадії ДР 2.1 виробничого процесу (табл. 6.11).

*Таблиця 6.11*

**Дослідження часу змішування рослинної суміші для   
настойки «Бронхофіт»**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Час змішування – Стадія ТП3.1. Приготування суміші для екстрагування  Об′єм партії – 150 кг | | | | | | |
| Партія № 020207 | | | | | | |
| Час змішування, хв | 5 | | 10 | | 15 | |
| Проби з: | Проба, г | Сума флавоноїдів, % | Проба, г | Сума флавоноїдів, % | Проба, г | Сума флаво-ноїдів,  % |
| великого радіусу | 322 | 0,015 | 368 | 0,025 | 397 | 0,028 |
| 275 | 0,012 | 297 | 0,026 | 334 | 0,029 |
| 231 | 0,019 | 271 | 0,027 | 374 | 0,030 |
| малого радіусу | 418 | 0,027 | 267 | 0,027 | 311 | 0,028 |
| 324 | 0,029 | 327 | 0,026 | 288 | 0,028 |
| 269 | 0,031 | 370 | 0,027 | 326 | 0,029 |
| центру змішувача | 331 | 0,008 | 269 | 0,023 | 365 | 0,028 |
| 256 | 0,011 | 349 | 0,022 | 395 | 0,028 |
| 218 | 0,009 | 282 | 0,022 | 315 | 0,027 |
| Середнє |  | 0,018 |  | 0,025 |  | 0,026 |
| Відносне стандартне відхилення, % |  | 120,34 |  | 20,03 |  | 5,43 |

Однорідність складу суміші контролювалась нами шляхом аналізу гомогенності партії № 020207 (об’єм партії 150 кг сировини) після 15 хв змішування. У результаті спостережень виявлено, що ознаки розшарування суміші відсутні.

Гомогенність рослинної суміші була повторно валідована шляхом аналізу однорідності складу фітокомпозиції на початку, у середині та в кінці процесу для трьох партій промислового об’єму (партій № 020207, № 030207 і № 040407). Дані наведенені на прикладі серії № 020207 (табл. 6.11).

Результати досліджень показують, що гомогенність суміші через 10 хв змішування відповідає відхиленню 20,03%, а через 15 хв відхилення складає 5%. Саме цей термін і був нами прийнятий як фіксований час змішування.

Показником контролю якості вибрали суму полісахаридів та суму флавоноїдів у перерахунку на гіперозид.

Таким чином, результати досліджень є відтворюваними і підтверджують, що обраний нами час змішування лікарської рослинної сировини є належним.

*Гомогенність водно-спиртового розчину*

Гомогенність водно-спиртової суміші була повторно валідована шляхом аналізу її однорідності на початку, у середині та в кінці процесу для трьох партій промислового об’єму (партії № 020207, № 030207 і № 040407). Дані наведенені на прикладі серії № 020207 (табл. 6.12).

Показником якості досліджуваного розчину, готового для проведення процесу екстракції, був обраний вміст етанолу.

Результати досліджень, наведені у табл. 6.12, показують, що гомогенність суміші відповідає критеріям вже через 15 хв змішування, саме цей термін і був прийнятий як фіксований час змішування. Результати досліджень відтворювані та підтверджують, що обраний нами час змішування лікарської рослинної сировини є належним.

*Таблиця 6.12*

**Дослідження часу змішування екстрагенту**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Час змішування – Стадія ДР 2.1. Приготування екстрагенту  Об′єм партії – 882 кг | | | | | | |
| Партія № 020207 | | | | | | |
| Час змішування, хв | 10 | | 15 | | 20 | |
| Проби з реактора: | Проба, мл | С спирту, % | Проба, мл | С спирту, % | Проба, мл | С спирту, % |
| з верхньої частини | 140 | 45,5±0,3 | 147 | 40,5±0,2 | 154 | 40,3±0,1 |
| 155 | 44,2±0,2 | 152 | 40,6±0,2 | 159 | 40,1±0,1 |
| 152 | 40,0±0,3 | 148 | 40,4±0,3 | 142 | 40,2±0,1 |
| з нижньої частини | 145 | 36,6±0,3 | 154 | 40,1±0,2 | 140 | 40,0±0,1 |
| 149 | 33,4±0,3 | 167 | 39,9±0,2 | 139 | 40,2±0,1 |
| 153 | 35,2±0,2 | 143 | 40,3±0,3 | 133 | 40,0±0,2 |
| з центру | 163 | 37,0±0,3 | 160 | 40,1±0,2 | 169 | 40,2±0,1 |
| 165 | 38,8±0,2 | 151 | 40,2±0,2 | 161 | 40,1±0,2 |
| 147 | 37,4±0,3 | 156 | 40,3±0,3 | 137 | 40,2±0,1 |
| Середнє |  | 38,67 |  | 40,26 |  | 40,14 |
| Відносне стандартне відхилення, % |  | 24,36 |  | 1,28 |  | 0,61 |

*Екстракція*

Умови екстрагування лікарської рослинної сировини оцінювали на устаткуванні, яке використовується для промислового виробництва препаратів. Проби відбирали за допомогою пробовідбірника з адекватно малими розмірами камер.

Тривалість екстракції обґрунтовували шляхом контролю виходу БАР, зокрема суми флавоноїдів у перерахунку на гіперозид (партія № 020207) після різного часу тривалості екстрагування першою частиною екстрагенту, тобто через 12, 18, 24 та 30 год на Стадії ТП3 виробничого процесу (табл. 6.13).

Зміна об’єму партії не вважалась за критичну для стійкості процесу екстрагування, яка контролювалась нами шляхом кількісного визначення суми полісахаридів та суми флавоноїдів у перерахунку на гіперозид партії № 020207 (об’єм партії 1500 кг готового продукту), після 30 год екстрагування.

Процес екстракції рослинної суміші був валідований шляхом аналізу БАР на початку, усередині та вкінці процесу екстрагування для трьох промислових партій (партії № 202007, № 030207 і № 040407). Дані наведенені на прикладі серії № 020207 (табл. 6.13).

Результати досліджень, наведені у табл. 6.4, показують, що тільки після 24 год екстрагування сума флавоноїдів у перерахунку на гіперозид відповідає встановленим критеріям, тобто є не нижчою за 0,02%, а сума полісахаридів - не нижчою за 0,20%.

*Таблиця 6.13*

**Дослідження часу екстрагування рослинної суміші для   
настойки «Бронхофіт»**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Час екстрагування – Стадія ТП3. Приготування настойки складної  «Бронхофіт» Об′єм партії – 1500 кг | | | | | | | | |
| Партія № 020207 | | | | | | | | |
| Час екстрагування, год | 12 | | 18 | | 24 | | 30 | |
| Проби з мацераційного бака: | Проба, мл | Сума флавоноїдів, % | Проба, мл | Сума флавоноїдів, % | Проба, мл | Сума флавоноїдів, % | Проба, мл | Сума флавоноїдів, % |
| проба 1 | 152 | 0,008 | 178 | 0,016 | 158 | 0,025 | 178 | 0,028 |
| проба 2 | 145 | 0,012 | 172 | 0,019 | 177 | 0,027 | 146 | 0,029 |
| проба 3 | 156 | 0,09 | 161 | 0,018 | 174 | 0,027 | 151 | 0,028 |
| Середнє |  | 0,009 |  | 0,017 |  | 0,027 |  | 0,028 |
| Відносне стандартне відхилення, % |  | 92,60 |  | 37,18 |  | 9,31 |  | 8,97 |

Саме ця тривалість процесу і була нами прийнята як фіксований час екстрагування. Таким чином, результати досліджень є відтворюваними і підтверджують, що обраний нами час екстрагування лікарської рослинної сировини є належним.

## 6.3.2.Короткий огляд аналітичних даних партій для валідації

Однорідність складу трьох досліджуваних партій (№ 202007, № 030207 і № 040407) настойки складної «Бронхофіт» для обґрунтування була досліджена на початку, у середині та в кінці процесу перемішування, що гарантувало б виявлення сегрегації, якщо б вона мала місце.

Під час виробництва цих валідаційних партій була задана додаткова специфікація для однорідності складу (відносне стандартне відхилення <5%) для забезпечення виконання фармакопейних тестів (табл. 6.14).

Як видно з даних табл. 6.5, результати контролю якості трьох серій для валідації настойки складної «Бронхофіт» знаходяться в межах специфікацій.

Таким чином, процес отримання настойки складної «Бронхофіт» був валідований на трьох промислових партіях. 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 технологічного процесу проводилась з урахуванням того факту, що можуть відбуватися відхилення від технології під час процесу в рамках установлених критеріїв. Продукт відповідає специфікації лікарського препарату. Показники якості настойки складної «Бронхофіт» відповідають вимогам АНД.

Дослідження стабільності на трьох партіях промислового об’єму продовжуються. У процесі виробництва використовуються стандартні технологічні методи.

Спираючись на результати проведених досліджень на прикладі настойки складної «Бронхофіт», ми довели, що в умовах ТОВ НВФК «Ейм» є можливим напрацювання настойок складних з урахуванням вищезазначених критичних точок виробництва.

*Таблиця 6.14*

**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-корич-невого кольору, зі специфічним запахом. Допускається наявність осаду | За п. 1 | Прозора рідина від жовто-коричневого до червоно-коричневого кольору, зі специфічним запахом. | | |
| 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 | Пози-тивна | Позитивна | Позитивна |
| флавоноїди | У нижній та середній частинах повинні виявитись не менше трьох зон від жовтого до темно-жовтого кольорів | За п. 2.2 | Пози-тивна | Позитивна | Позитивна |
| полісахариди | При додаванні до препарату надлишку 96% спирту повинен випадати аморфний осад | За п. 2.3 | Відп. | Відп. | Відп. |
| 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 | 0,028 | 0,027 | 0,028 |
| Мікробіологічна чистота | Згідно з вимогами ДФУ | За п. 7 | Відп. | Відп. | Відп. |

## Висновки

1. У результаті проведених досліджень стабільності розроблених препаратів у процесі зберігання обрані види упаковок, температурні режими зберігання і терміни придатності, які становлять 2 роки при температурі 25±2ºС для всіх трьох настойок.
2. На підставі проведених експериментальних досліджень розроблені технологічна та апаратурна схеми виробництва настойок складних «Бронхофіт», «Гінекофіт», «Простатофіт».
3. Проведено технологічний контроль критичних точок процесу виробництва настойок складних «Бронхофіт», «Гінекофіт» і «Простатофіт» та проведена валідація технологічного процесу настойок складних на трьох серіях промислового об’єму. Результати доводять, що настойки виготовляються прийнятним і відтворюваним методом та відповідають специфікації лікарського продукту.
4. Розроблено промислову технологію настойок складних «Бронхофіт», «Гінекофіт» і «Простатофіт», яку упроваджено у промислове виробництво ТОВ НВФК «Ейм».
5. Розроблені технічний регламент на виробництво екстракційних препаратів та технологічні регламенти на виробництво настойок складних «Бронхофіт», «Гінекофіт», «Простатофіт».
6. Проведено стандартизацію технологічного процесу розроблених настойок складних.

# 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Айзятулов Р.Ф. Особенности комплексной терапии осложнений, вызванных смешанной инфекцией мочеполовой сферы / Р.Ф. Айзятулов, А.Е. Нагорный // Здоровье мужчины. – 2004. – №2. – С. 163-164.
2. Акашнина Л.В. Разработка и стандартизация фитопрепаратов / Л.В. Акашнина, Г.И. Российская, Н.М. Ляпина // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: материалы 2-й междунар. съезд, 29 июн.-2 июл. 1998 г.:– СПб., 1998. – С. 9-14.
3. Алехина Н.Д. Физиология растений / Н.Д. Алехина / под ред. И.П. Ермакова. – М., 2007. – 640 с.
4. Аналіз реєстрації лікарських засобів в Україні // Вісник фармакології та фармації. – 2006. – №10. – С. 50-51.
5. АНД 64-22716897-006-03 UA Трава буркуну.
6. АНД 64-22716897-014-04 UA Плоди софори.
7. АНД 64-Корені кропиви.
8. Атлас лекарственных растений России. – М.: ВИЛАР, 2000. – 647 с.
9. Барнаулов О.Д. Фитотерапия больных легочным туберкулезом / О. Д. Барнаулов. – СПб.: Весь, 1999. – 416 с.
10. Бауэр Г. Высокоэфективная жидкостная хроматография в биохимии / Г. Бауэр / под ред. И.В. Березина. – М., 1988. – 687 с.
11. Бесчаснюк Е.М. Процесс экстрагирования из лекарственного растительного сырья / Бесчаснюк Е.М., Дяченко В.В., Кучер О.В. // Фармаком. - №1. – 2003.- С. 54-56.
12. Биологически активные полисахариды растений / В.Н. Чушенко, С.И. Дихтярев, В.И. Литвиненко и др. // Технология и стандартизация лекарств: сб. науч. тр. – Х.: РИРЕГ, 2000. – Т. 2. – С. 265-278.
13. Блажей А. Фенольные соединения растительного происхождения / А. Блажей, Л. Шутий. – М.: Мир, 1977. – 240 с.
14. Бойко М.М. Вплив ультразвуку на швидкість екстракції БАР з рослинної сировини / М.М. Бойко, О.І Зайцев // Сучасні досягнення фармацевтичної технології: матеріали I наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 20-21 листоп. 2008 р. – Х.: Вид-во НФаУ, 2008. – С. 53.
15. Бойко М.М. Обґрунтування схеми розробки аналітичного контролю виробництва фітохімічних засобів отримуваних за допомогою ультразвуку / М.М. Бойко, О.І. Зайцев // Запорожский мед. журн. – 2008. – №4(49). – С. 84-88.
16. Бондаревич С.М. Комплексное лечение хронического инфекционного и неинфекционного простатита / С.М. Бондаревич // Здоровье мужчины. – 2005. – №3. – С. 37-39.
17. Борищук В.О. Лікарські засоби для вагінального застосування в комплексній терапії запальних інфекційних захворювань сечостатевих органів / В.О. Борищук, В.В. Головкін, В.О. Головкін // Фармац. журн. – 2003. – №1. – С. 28-33.
18. Вивчення протизапальної активності настойки складної «Гінекофіт» / Ю.Г. Пісковацький, Л.І. Вишневська, В.А. Георгіянц та ін. // Ліки. – 2006. – № 5-6. – С. 56-59.
19. Вивчення специфічної фармакологічної активності настойки складної «Бронхофіт» / Ю.Г. Пісковацький, Л.І. Вишневська, В.А. Георгіянц та ін. // Клінічна фармація. – 2006. – Т.10, №3 – С. 42-44.
20. Використання антиоксидантних комплексів для профілактики та комплексного лікування внутрішніх хвороб: метод. рек. – К. – 1999. – 21 с.
21. 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.
22. Вишневська Л.І. Валідаційні характеристики методики кількісного визначення флавоноїдів у настойці складній «Гінекофіт» / Л.І. Вишневська // Журнал орган. та фармац. хім. – 2009. – Т. 7, вип. 1(25). – С. 69-73.
23. Вишневська Л.І. Ідентифікація та хроматографічне дослідження настойки для лікування органів дихання / Л.І. Вишневська // Вісник фармації. – 2009. – №1. – С. 10-15.
24. 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.
25. Вишневська Л.І. Розробка методик визначення якості настойки складної «Простатофіт» / Л.І. Вишневська // Журнал органічної і фармацевтичної хімії. – 2008. – Т. 6, вип. 1(21). – С. 76-80.
26. Вишневська Л.І. Технологічні дослідження лікарської рослинної сировини та її композицій у створенні нових препаратів / Л.І. Вишневська // Вісник фармації. – 2008. – № 4 (56). – С. 33-39.
27. Вишневська Л.І. Фармакоекономічна оцінка лікарських препаратів для лікування захворювань передміхурової залози на фармацевтичному ринку України / Л.І. Вишневська // Клінічна фармація. – 2009. – Т. 13. – №1. – С. 37-40.
28. Вишневська Л.І. Фізико-хімічні дослідження настойки складної «Бронхофіт» / Л.І. Вишневська, Ю.Г. Пісковацький, В.А. Георгіянц // Фармац. журн. – 2007. – №3. – С. 91-94.
29. 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.
30. Волков В.А. Лечение ран в акушерстве и гинекологии / В. А. Волков. – Вильнюс, 1996. – 150 с.
31. Вопросы введения в Государственную Фармакопею Украины монографии «Плоды боярышника» / А.Г. Котов, Э.Э. Котова, Т.М. Тихоненко и др. // Фармаком. – 2004. – №4. – С. 27-35.
32. Вопросы введения в Государственную Фармакопею Украины монографии «Боярышника листья и цветки» / А.Г. Котов, Э.Э. Котова, Т.М. Тихоненко и др. // Фармаком. – 2005. – №4. – С. 42-48.
33. Вопросы введения в Государственную Фармакопею Украины монографии «Липы цветки» / А.Г. Котов, Э.Э. Котова, Т.М. Тихоненко и др. // Фармаком. – 2005. – №1. – С. 54-59.
34. Вопросы введения в Государственную Фармакопею Украины монографии «Бузины цветки» / А.Г. Котов, Э.Э. Котова, Т.М. Тихоненко и др. // Фармаком. – 2005. – №1. – С. 47-51.
35. Вопросы введения в Государственную Фармакопею Украины монографии «Ноготков цветки» / А.Г. Котов, Э.Э. Котова, Т.М. Тихоненко и др. // Фармаком. – 2005. – №2/3. – С. 128-134.
36. Вопросы введения в ГФУ монографии «Валерианы корни» / Э.Э. Котова, Н.И. Тихоненко, А.Г. Котов и др. // Фармаком. – 2007. – №1. – С. 37-45.
37. Вопросы введения в ГФУ монографии «Тысячелистник» / Э.Э. Котова, И.С. Лукьянова, А.Г. Котов и др. // Фармаком. – 2007. – №2. – С. 33-40.
38. Воспроизводимость фармакопейных методик ВЭЖХ при количественном определении лекарственных средств в разных лабораториях / А.И. Гризодуб, Д.А. Леонтьев, Н.Н. Архипова и др. // Фармаком. – 2003. – №4. – С. 4-12.
39. Воспроизводимость фармакопейных спектрофотометрических методик количественного определения лекарственных средств в разных лабораториях / А.И. Гризодуб, Н.Н. Зволинская, Н.Н. Архипова и др. // Фармаком. – 2004. – №2. – С. 20-34.
40. Высокоэффективная жидкостная хроматография в контроле качества лекарственных средств / Д.В. Рейхарт, Г.И. Барам, Е.Д. Гольдберг и др. // ФАРМАТЕКА. – 2005. – №2. – С. 77-78.
41. Георгіянц В.А. Застосування методу фотоколориметрії для кількісного визначення водного розчину фурациліну в аптечних лікарських формах / В.А. Георгіянц, О.А. Євтіфєєва, К.І. Проскуріна // Журнал орг. та фарм. хімії. – 2008. – Т. 6, вип. 1. – С. 62-70.
42. Гиндикин В.Я. Травы, нервы, возраст / В.Я. Гиндикин. – М.: Медицина, 2002. – 212 с.
43. Государственная фармакопея КНР. – Пекин, 2005. – Т.1. – 668 с.
44. Государственная фармакопея СССР. Вып. 1. Общие методы анализа. / МЗСССР. – 11-е изд. – М.: Медицина, 1987. – 334 с.
45. Государственная фармакопея СССР. Вып. 2. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. - 11-е изд., доп. - М.: Медицина, 1989. - 408 с.
46. Государственный научный центр лекарственных средств. Технология и стандартизация лекарств: сб. науч. тр. / под ред. В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева. –Х.: ИГ«РИРЕГ», 2000. – Т. 2.– 784 с.
47. Государственный реестр лекарственных средств: издание официальное [по состоянию на 1 января 2000 г.]. – М.: «МАТЕРИК», 2000. – 1024 с.
48. Государственный реестр лекарственных средств: официальное издание [по состоянию на 1 сентября 2004 г.]. – М.: «МАТЕРИК», 2004. – Т.1. – 1406 с.; Т. ІІ. – 1792 с.
49. Государственный стандарт Российской Федерации. Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. ГОСТ Р ИСО 5725-1-2002.
50. Гризодуб А.И. Валидация спектрофотометрических методик количественного анализа лекарственных средств в соответствие с требованиями ГФУ / А.И. Гризодуб // Фармаком. – 2002. – №3. – С. 42-50.
51. Гризодуб А.И. Стандартные процедуры валидации методик контроля качества лекарственных средств / А.И. Гризодуб // Фармаком. – 2006. – №1/2. – С. 35-50.
52. Гуськова Т.А. Токсикология лекарственных средств / Т. А. Гуськова. – М.: Издательский дом «Русский врач», 2003. – 154 с.
53. Дашутіна С.Л. Розробка аналітичних методик кількісного визначення діючих речовин чистотілу у препаратах чистотілу / С.Л. Дашутіна, Н.В. Долейко // Фармаком. – 2003. – № 4. – С. 38-43.
54. Дашутіна С.Л. Стандартизація препаратів на основі діючих речовин чистотілу / С.Л. Дашутіна // Фармаком. – 2003. – № 3. – С. 41-45.
55. Дейнека В.И. ВЭЖХ в исследовании флавоноидов. Определение рутина / В.И. Дейнека. А.М. Григорьев, В.М. Староверов // Хим.-фармац. журн. – 2004. – Т.38, №9. – С. 23-25.
56. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». ― 1-е вид. ― Х.: РІРЕГ, 2001. ― 556 с.
57. Державна Фармакопея України / Державне п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид., доп. 1. ― Х.: РІРЕГ, 2004. ― 520 с.
58. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». –1-е вид., доп.2. – Х.: РІРЕГ, 2008. – 620 с.
59. Директива комиссии ЕС об установлении основных принципов и правил надлежащей производственной практики лекарственных средств для человека (91/356/ЕЕС) // Надлежащая производственная практика лекарственных средств / под ред. Ляпунова Н.А., Загория В.А., Георгиевского В.П. – К.: Морион, 1999. – С. 35-42.
60. Доля В.С. Исследование эфирных масел растений рода мята / В.С. Доля, В.И. Мозуль, В.В. Карпенко // Вісник фармації. – 1999. – №2. – С. 158-159.
61. Доля В.С. Мікроскопічний та мікрохімічний аналіз лікарської рослинної сировини / В.С. Доля, Є.Г. Книш, В.І. Мозуль. – Запоріжжя, 2003. – 291 с.
62. Дорофеев В.И. Формирование рынка лекарственного растительного сырья в России / В.И. Дорофеев, Н.В. Косенко, В.А. Северцев // Актуальные проблемы создания лекарственных препаратов природного происхождения: материалы IV Междунар. съезд, 2000. – СПб., 2000. – С. 18-25.
63. Дослідження мінерального складу лікарських рослин «Бронхофіту» / Ю.Г. Пісковацький, Л.І. Вишневська, В.А. Георгіянц та ін. // Фітотерапія. Часопис. – 2008. – №3. – С. 66 – 69.
64. Дослідження пневмопротекторних властивостей та лікувально-профілактичної дії «Бронхофіту» / Ю.Г. Пісковацький, Л.І. Вишневська, В.А. Геoргіянц та ін. // Клінічна фармація. – 2006. – Т. 10, №4. – С. 34 – 39.
65. Дослідження якісного складу настойки «Бронхофіт» / Л.І.Вишневська, Ю.Г.Пісковацький, В.А.Георгіянц та ін. // Фармацевтичний часопис. – 2007. – №3. – С. 31-33.
66. Евтифеева О.А. Стандартизованная процедура валидации методик количественного определения экстемпоральных лекарственных средств в условиях аптек и лабораторий по контролю качества / О.А. Евтифеева, В.А. Георгиянц // Фармаком. – 2007. – №1. – С. 69-80.
67. Загальна характеристика флавоноїдів, лікарських рослин та сировини, що містить флавоноїдні сполуки: навч. посібник / В.М.Ковальов, А.М. Ковальова. – Х., 1994.- 68 с.
68. Запесочная Г.Г. Фенилпропаноиды лекарственных растений: создание и стандартизация фитопрепаратов / Г.Г. Запесочная, В.А. Куркин, Е.В. Авдеев // Химия, технология, медицина: тр. ВИЛАР. – М., 2000. – С. 150-158.
69. Запесочная Г.Г. Химическая стандартизация растительного сырья и фитопрепаратов / Г.Г. Запесочная, В.А. Курник // Фитохимия для развития отечественной фармацевтической промышленности: труд. конф. респ. науч.-практ. конф., посвященной 60-летию М.Н. Мухаметжанова, 2000 г. – Караганда, 2000. – С. 61-63.
70. 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.
71. Зеленская И.Л. Противовоспалительные и регенераторные свойства извлечений из Inula elenium L. / И.Л. Зеленская, Т.Н. Поветьева, В.Г. Пашинский // Растит. ресурсы. – 1999. – Вып. 3. – С. 93-96.
72. Зеленская К.Л. Обезболивающий эффект спиртовых извлечений из Inula elenium L. / К.Л. Зеленская, Т.Н. Поветьева, В.Г. Пашинский // Растит. ресурсы. – 2003. – Вып. 2. – С. 82-85.
73. Зилфикаров И.Н. Дитерпены и полифенолы шалфея лекарственного: перспективы медицинского применения (обзор литературы) / И.Н. Зилфикаров // Вестн. Санкт-Петерб. ун-та. Сер. 11. – 2007. – Вып. 3. – С. 149 - 158.
74. Зилфикаров И.Н. Анализ осадка из экстракта шалфея лекарственного / И.Н. Зилфикаров, С.Р. Магомедова // Химия в технологии и медицине: материалы Всеросс. науч.-практ. конф, 2002 г.:. – Махачкала: ИПЦ ДГУ, 2002. – С. 100-102.
75. Зилфикаров И.Н. Возможности использования СО2-экстрактов пряно-ароматического сырья в фармации и медицине / И.Н. Зилфикаров // Химия в технологии и медицине: матер. Всерос. науч.- практ. конф., 26-26 июня. – 2001: Махачкала. – Изд-во ДГУ, 2001. – С. 1-8.
76. Зилфикаров И.Н. Дитерпены и полифенолы шалфея лекарственного: перспективы медицинского применения (обзор литературы) / И.Н. Зилфикаров // Вестн. Санкт-Петерб. ун-та. Сер. 11. – 2007. – Вып. 3. – С. 149-158
77. Зилфикаров И.Н. Исследование динамики экстрагирования листьев шалфея лекарственного методом реперколяции / И.Н. Зилфикаров // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: материалы VIII междунар. съезд «Фитофарм 2004»., 21-23 июня 2004 г. – Миккели, 2004. – С. 657-659.
78. Зилфикаров И.Н. Определение дитерпеновых кислот в сырье и препаратах шалфея лекарственного / И.Н. Зилфикаров, А.В. Жилин // Фармация. – 2007. – №2. – С. 7-9.
79. Зилфикаров И.Н. Разработка технологии препаратов шалфея лекарственного при комплексной переработке сырья / И.Н. Зилфикаров, С.Р. Магомедова // XVI научно-практ. конф. по охране природы Дагестана. – Махачкала, 2001. – С. 121-122.
80. Зилфикаров И.Н. Фитохимический анализ и технология лекарственных форм из сырья и отходов эфирномасличного производства / И.Н. Зилфикаров // Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины: материалы II Рос. конф. молодых ученых, 24-28 апр. 2001 г. – М. – 2001. – С. 261.
81. Зилфикаров И.Н. Фитохимический анализ сырья и разработка комплексных препаратов шалфея лекарственного / И.Н. Зилфикаров, А.В. Жилин // Современные проблемы органической химии, экологии и биотехнологии / материалы I междунар. науч. конф., 2001. – Луга, 2001. – С. 53-54.
82. Иванова С.А. Особенности массопереноса липофильных БАВ при экстрагировании сырья двухфазной системой экстрагентов / С.А. Иванова, В.А. Вайнштейн, И.Е. Каухова // Хим.-фармац. журн. – 2003. – Т.37, №8. – С. 30-33.
83. Идентификация и количественное определение эфирных масел в препарате «Бронхофит» / Ю.Г. Писковацкий, Л.И. Вишневская, В.А. Георгиянц и др. // Запорожский мед. журн. – 2008. – №4. – С. 137-139.
84. Извлечения как лекарственные средства / В.П. Георгиевский, В.И. Литвиненко, Ю.И. Губин и др. // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: материалы Третьего междунар. съезда. – СПб., 1999. – С. 113-115.
85. Изучение токсического действия настойки «Бронхофит» / Ю.Г. Писковацкий, А.Г. Чистяков, Л.И. Вишневская и др. // Досягнення в галузі аналітичної, судово-медичної, клінічної токсикології та наркології. Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: зб. наук. ст. всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 2007. – Запоріжжя: ЗДМУ, 2007. – Вип. ХХ. – С. 178-183.
86. Изучение экстракции биологически активных веществ из лекарственного сырья под действием ультразвука / Н.В. Семагина, М.Г. Сульман, Э.М. Сульман и др. // Хим.-фармац. журн. – 2000. – №2. – С. 26-29.
87. Изучение экстракции биологически активных веществ из лекарственного растительного сырья под действием ультразвука / Н.В. Семагина, М.Г. Сульман, Э.М. Сульман и др. // Хим.-фармац. журн. – 2000. – №2. – С. 26-29.
88. Иммуномодулирующее действие противоязвенного растительного средства «Вентрофит» / С.М. Николаев, В.Б. Хобрякова, Т.А. Ажунова и др. // Хим.-фармац. журн. – 2006. – Т. 40, №9. – С. 39-41.
89. Индикторные компоненты водных извлечений травы зверобоя / А.М. Власов, К.И. Эллер, Е.В. Чукарина и др. // Фармация. – 2006. – № 2. – С. 15-17.
90. Использование методов газовой и высокоэффективной жидкостной хроматографии для идентификации природных биологически активных фенольных соединений / Е.И. Черняк, А.И. Вялков, Я.С. Царалунга и др. // Химия в интересах устойчивого развития. – 2007. – Т. 15, №5. – С. 609-624.
91. Использование физико-химических методов в анализе лекарственных средств растительного происхождения / О.М. Макарова, В.А. Карпенко, А.С. Саушкина и др. // Вестник ВГУ. Серия химия, биология, фармация. – 2003. – №1. – С. 99-100.
92. Исследования настойки сложной «Простатофит» / Ю.Г. Писковацкий, Л.И. Вишневская, В.К. Яковенко и др. // Фармация из века в век: тр. научн.-практ. конф. Ч. V. Синтез биологически активных веществ для создания фармацевтических субстанций. Фармакологические исследования. – СПб., 2008. – С. 132-135.
93. К вопросу о введении в Государственную Фармакопею Украины общих статей на лекарственное растительное сырье и средства / Е.К. Товмасян, А.Г. Котов, А.И. Гризодуб и др. // Фармаком. – 2004. – №4. – С. 1-7.
94. К вопросу о стандартизации экстрактов и настоек в Государственной Фармакопее Украины / Е.К. Товмасян, А.Г. Котов, А.И. Гризодуб и др. // Фармаком. – 2003. – №4. – С. 13-16.
95. К исследованию биологически активных лигнанов настойки и семян лимонника китайского / Е.Н. Жукович, С.Ю. Бокарева, Л.А. Шарикова и др. // Хим.-фармац. журн. – 2007. – Т.41, №2. – С. 35-37.
96. Камышников В.С. Справочник по клинической биохимической лабораторной диагностике / В.С. Камышников. – Минск: Беларусь, 2000. – Т. 1. – С. 495 с.; Т. 2. – 463 с.
97. Каркищенко Н.Н. Фармакологические основы терапии / Н.Н. Каркищенко. – М.: МИА, 1998. – 512 с.
98. Киселева Т.Л. Лекарственное сырье и препараты традиционной медицины в практической здравоохранении Китая / Т.Л. Киселева, А.А. Карпеев, И.А. Самылина // Фармация. – 2002. – №4. – С. 41-44.
99. Киселева Т.Л. Опыт и проблемы стандартизации лекарственного сырья и лекарственных средств природного происхождения в КНР / Т.Л. Киселева, А.А. Карпеев, И.А. Самылина // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: материалы 6-й междунар. съезд, 4-6 июля 2002 г. – СПб., 2002. – С. 23-26.
100. Киселева Т.Л. Основные тенденции развития натуропатии и гомеопатии в России / Т.Л. Киселева // Традиционная медицина-2007: конгр., 1-3 мар. 2007.: сб. науч. тр. – Федеральный научный клинико-экспериментальный центр традиционных методов диагностики и лечения Росздрава, 2007. – С. 9-14.
101. Киселева Т.Л. Реализация опыта традиционной медицины в создании современных эффективных и безопасных лекарственных средств природного происхождения / Т.Л. Киселева // 1-й науч. Российско-Китайский семинар по традиционной медицине: материалы науч.-практ. центр традиционной медицины и гомеопатии, 12-17 октяб., 2002 г. – С. 17-22.
102. Класифікатор лікарських форм // Еженедельник Аптека. – 2002. – №31(352). – С. 71-74.
103. Количественное определение кумарина в доннике лекарственном методом ВЭЖХ / М.Т. Муллажонова, Х.Н. Бекчанов, Э.А. Назаров и др. // Farmatsevtika jurnali. – 2006. – №1-2. – С. 51-52.
104. Количественное определение содержания глауцина в траве мачка желтого (Glaucium flavum Crantz) методом ВЭЖХ / Г.Б. Лапа, О.П. Шейченко, А.Г. Сережечкин и др. // Хим.-фармац. журн. – 2004. – Т. 38, №8. – С. 32-33.
105. Комаров Ф.И. Бихимические исследования в клинике / Ф.И. Комаров, Б.Ф. Коровкин, В.В. Меньшиков // М.: Элиста «Джангар», 2001. – 216 с.
106. Компанцева Е.В. Идентификация и количественное определенне флавоноидов в многокомпонентном лекарственном средстве кардиотонического действия / Е.В. Компанцева, А.Ю. Айрапетова // Фармация. ― 2000. ― № 1. ― С. 40-41.
107. Компендиум 2007 – лекарственные препараты / под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – К.: Морион, 2007. – 2270 с.
108. Комплексне лікування хворих із хронічним абактеріальним простатитом / М.І. Ухаль, Д.А. Меленевський, О.М. Ухаль та ін. // Здоровье мужчины. – 2004. – №2. – С. 78-80.
109. Константинова Г.Д. Флебология / Г.Д. Константинова, А.Д. Зубарев, Е.Г. Градусов – М.: Изд. дом Видар, 2000. – 154 с.
110. Корсун В.Ф. Фитотерапия в гинекологии: метод. пособие / В.Ф. Корсун, П.С. Кухарський. – М.: РУДН, 2001. – 47 с.
111. Корсун В.Ф. Фитотерапия мочеполовых болезней / В.Ф. Корсун, А.П. Суворов. – СПб., 1999. – 596 с.
112. Корсун В.Ф. Энциклопедия фитотерапии. Травы жизни профессора Корсуна / В.Ф. Корсун, Е.В. Корсун. – М.: ЗАО Центриполиграф, 2008. – 443 с.
113. Косман В.М. Изучение экстракции иридоидных гликозидов травы пустырника различными растворителями / В.М. Косман, О.Н. Пожарицкая, А.Н. Шиков // Хим.-фармац. журн. – 2002. – №2. – С. 43-45.
114. Котова Э.Э. Вопросы введения в ГФУ монографии «Зверобой» / Э.Э. Котова // Фармаком. – 2007. – №2. – С. 26-32.
115. Котова Э.Э. Стандартизация плодов боярышника и лекарственных препаратов на их основе по показателю «Количественное определение» / Э.Э. Котова, А.Г. Котов, Н.П. Хованская // Фармаком. – 2004. – №4. – С. 35-41.
116. Кудашкина Н.В. Разработка и стандартизация лекарственной формы и многокомпонентного противовоспалительного сбора / Н.В. Кудашкина, Т.И. Никитина // Человек и лекарство: 5-й Рос. Нац. Конгр., 1998: тез. докл. – М., 1998. – С. 387.
117. Кудрин А.В. Микроэлементы / А.В. Кудрин, А.В. Скальный, А.А. Жаворонков – М.: Изд-во КМК, 2000. – 537 с.
118. Кукес В.Г. Фитотерапия с основами клинической фармакологии / В.Г. Кукес. – М.: Медицина, 1999. – 192 с.
119. Куркин В.А. Фенилпропаноиды лекарственных растений: итоги и перспективы исследований в области создания фитопрепаратов / В.А. Куркин // Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья. – Барнаул, 2007. – С. 236-239.
120. Кьосев П.А. Полный справочник лекарственных растений / П.А. Кьосев – М.: ЭКСМО-Прэсс, 2001. – 992 с.
121. Лабораторное руководство по хроматографическим и смежным методам анализа: в 2-х ч. / под ред. О.Микеша. – М.: Мир, 1982. – 781 с.
122. Лежнева Л.П. Технологические исследования с целью комплексного использования крапивы двудомной в медицине / Л.П. Лежнева // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. – Пятигорск, 2004. – вып. 9. – С. 95.
123. Лекарственные препараты в России: Справочник Видаль. – 5-е изд. – М.: АстраФармСервис, 2006. –1632 с.
124. Лекарственные препараты в России: справочник Видаль. – М.: АстраФармСервис. – 2003 г. – 1488 с.
125. Лекарственные растения Государственной фармакопеи / под ред. И.А. Самылиной, В.А. Северцева. – М.: АНМИ, 1999. – 488 с.
126. Лекарственные растительные средства: справ. / под ред. Пронченко Г.Е. – М., 2002. – 288 с.
127. Лекарственные средства. Часто встречаемые болезни органов дыхания: справочник пульмонолога и фтизиатра / Ю.И. Фещенко, В.М. Мельник. – К.: «Плеяда», 2004. – 501 с.
128. Леонтьев Д.А. К вопросу о валидации аналитических методик / Д.А. Леонтьев // Фармаком. – 1999. – №6. – С. 56-58.
129. Литвиненко В.И. Успехи химии природных фенольных соединений / В.И. Литвиенко // Фармаком. – 2004. – №4. – С. 85-94.
130. Литвиненко В.И. Флавоноиды и лекарственные препараты на их основе / В.И. Литвиненко // Фармация Казахстана. – 2004. – С. 16-19.

Лифляндский В.Г. Витамины и минералы. От А до Я. / В.Г. Лифляндский. – М.: Изд. Дом «Нева», 2006. – С. 123-225.

1. Лікарські препарати України. 1999-2000: у 3-х т. – X.: Прапор, 1999. – Т.1. – 510 с.
2. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / под ред. А.М. Гродзінского. – К.: Головна ред. УРЕ, 1992. – 544 с.
3. Лобанова А.А. Исследование биологически активных флавоноидов в экстрактах из растительного сырья / А.А. Лобанова. В.В. Будаева, Г.В. Сакович // Химия растит. сырья. – 2004. - №1. – С. 47-52.
4. Лубсандоржиева П.Б. Получение экстракта сухого из 4-компонентного сбора и содержание в нем биологически активных веществ / П.Б. Лубсандоржиева, Т.А. Ажунова, К.Ц. Цыбанов // Химия растит. сырья. – 2008. – №1. – С. 107-110.
5. Лякина М.Н. Субстанции растительного происхождения в гомеопатической фармации: методология построения стандарта качества / М.Н. Лякина // Хим.-фармац. журн. – 2004. – Т. 38, №1. – С. 28-30.
6. Маевский П.Ф. Флора средней полосы Европейской части России / П.Ф. Маевский. – 10-е изд. – М.: Товарищество научных изданий КМК, 2006. – 600 с.
7. Маркарян А.А. Изучение состава фенольных соединений растительной композиции «Байкальский-6» / А.А. Маркарян // Хим.-фармац. журн. – 2004. – Т. 38, №11. – С. 27-28.
8. Маркетингове забезпечення процесу створення нового лікарського засобу / З. М. Мнушко, О. Ю. Рогуля // Апітерапія : погляд у майбутнє : матеріали II з’їзду апітерапевтів України, 31жовт.-1 листоп. 2002 р., м. Х., 2002. – С. 404-408.
9. Маркетингові дослідження лікарських препаратів для терапії гінекологічних захворювань на фармацевтичному ринку України / Л.І. Вишневська, В.К. Яковенко, К.А. Дяченко та ін. // Клінічна фармація. – 2008. – Т. 12. - № 4. – С. 62-66.
10. Мироненко Т.А. Аптечный ассортимент: фитопрепараты / Т.А. Мироненко // Новая аптека. – 2000. – №8. – С. 50-53.
11. Михайлевський О. Енциклопедія народної медицини / О. Михайлевський. – Львів: «Сполом», 2005. – Т. 1. – 2530 с.
12. Михайлов И.В. Современные препараты из лекарственных растений: справ. / И.В. Михайлов. – М.: АСТ, 2003. – 319 с.
13. Мнушко З.М. Обґрунтування напрямів оптимізації товарної політики фармацевтичних підприємств / З.М. Мнушко, О.Ю. Рогуля // Здобутки та перспективи розвитку управління фармацевтичними організаціями в умовах ринкової економіки: матеріали міжнар. наук.-практ. конф. – Х., 2003. – С. 120-123.
14. Мнушко З.Н. Маркетинг в инновационной политике фармацевтических предприятий / З.Н. Мнушко, О.Ю. Винник, В.В. Страшный // Провизор. – 1998. – №19-20. – С. 22-24.
15. Мнушко З.Н. Потребительский выбор лекарственных средств, применяемых при кашле и простудных заболеваниях / З.Н. Мнушко // Провизор. – 2000. – №2. – С. 23-25.
16. Мнушко З.Н. Теория и практика маркетинговых исследований в фармации: моногр. / З.Н. Мнушко, И.В. Пестун. – Х.: Изд-во НФаУ, 2008. – 288 с.
17. Надлежащая производственная практика лекарственных средств / под ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загория, В.П. Георгиевского и др. – К.: МОРИОН, 1999. – 896 с.
18. Надлежащая производственная практика лекарственных средств. Активные фармацевтические ингредиенты. Готовые лекарственные средства. Руководства по качеству. Рекомендации PIC/S / под ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загория, В.П. Георгиевского и др. – К.: МОРИОН, 2001. – 472 с.
19. Настойки, экстракты, эликсиры и их стандартизация / под ред. В.Л. Багировой, В.А. Северцева. – СПб.: СпецЛит, 2001. – 223 с.
20. Некоторые вопросы технологии получения биологически активных веществ из лекарственного растительного сырья / В.И. Литвиненко, Т.П. Попова, А.С. Аммосов и др. // Фармаком. – 2003. – №4. – С. 27-32.
21. Носов А. Лекарственные растения / А. Носов – М.: ЭКСМО-ПРЭСС. – 2001. – 350 с.
22. О роли полярной фазы в процессе экстрагирования лекарственного растительного сырья двухвазными системами агентов / И.Е. Каухова, Ю.Т. Демченко, В.А. Вайнштейн и др. // Выпуск фармацевтического вуза (факультета) в прошлом, настоящем и будущем: материалы междунар. науч.-практ. конф., 2004. – СПб., 2004. – С. 217-221.
23. Оболенцева Г.В. Классификация лекарственных форм, их значение в медицине. Лекарственные формы нового поколения. Биофармацевтические аспекты / Г.В. Оболенцева, Л.А. Чайка, Е.А. Васильченко // Технология и стандартизация лекарств: сб. науч. тр. – Х.: ООО «РИРЕГ», 1996. – С. 286-316.
24. Обоснование технологии фитопрепаратов при комплексной промышленной переработке листьев шалфея лекарственного / И.Н. Зилфикаров, А.В. Жилин, В.А. Челомбитько и др. // Фармацевтические технологии и упаковка. – 2006. – №2.– С. 43-45.
25. Оленников Д.Н. Исследование процесса экстракции полисахаридов семян льна (Linum usitatissimum L) / Д.Н. Оленников, Л.М. Танхаева // Химия растит. сырья. – 2007. – №4. – С. 79-83.
26. Оленников Д.Н. Разработка технологии получения сухого экстракта какалии копьевидной / Д.Н. Оленников, Л.М. Танхаева, Г.Г. Николаева // Химия растит. сырья. – 2004. – №3. – С. 53-58.
27. Оленников Д.Н. Разработка технологии получения экстракта подорожника большого сухого / Д.Н. Оленников, Л.М. Танхаева // Химия растит. – 2006. – №1. – С. 49-54.
28. Ооржак У.С. Исследование влияния технологических факторов на процесс извлечения экстрактивных веществ из лекарственной губки / У.С. Ооржак, В.М. Ушакова, С.М. Репех // Химия растит. – 2003. – №1. – С. 69-72.
29. Оптимизация условий экстрагирования природных антиоксидантов из растительного сырья / Н.И. Базыкина, А.Н. Николаевский, Т.А. Филиппенко и др. // Хим.-фармац. журн. – 2002. – №3. – С. 46-49.
30. Орлова Е.А. Фитотерапия / Е.А. Орлова. – М.: Терра – книжный клуб, 2001. – 560 с.
31. ОТС: ответственное самолечение / под ред. И.А. Зупанца, И.С. Чекмана. – К.: «Фармацевт Практик», 2004. – 192 с.
32. Патологическая физиология / под ред. А.И. Березняковой. – Х.: Изд-во НФАУ, 2000. – С. 129-154.
33. Пашинский В.Г. Лечение травами / В.Г. Пашинский. – Л., 1997. – 237 с.
34. Пашинский В.Г. Особенности создания фитопрепаратов / В.Г. Пашинский, Д.В. Рейхарт // Российские аптеки. – 2003. – №10. – С. 5-9.
35. Первушкин С.В. Количественное определение алкалоидов в лекарственном средстве «Настойка чистотела» / С.В. Первушкин, А.А. Сохина, В.А. Куркин // Раст. ресурсы. – 1999. – Т. 35, вып. 1. – С. 123-128.
36. Петриненко В.М. Спектрофотометрический метод определения содержания флавоноидов / В.М. Петриненко, Т.В. Сухинина, Н.С. Фурса // Растит. ресурсы. – 2002. – Т. 3, вып. 2. – С. 104-108.
37. Петриченко В.М. Стандартизация и фармако-технологические свойства травы марьянника лугового / В.М. Петриченко, Е.Е. Галишевская, В.К. Данилова // Хим.-фармац. журн. – 2005. – Т.39, №4. – С. 38-41.
38. Печерский П.П. Вагинальные фитотампоны на основе лекарственных трав для местного лечения инфекционно-воспалительных гинекологических заболеваний / П.П. Печерский, В.В. Дяченко, Е.П. Печерская // Фітотерапія. – 2005. – №1. – С.15-17.
39. Писковацький Ю.Г. Розробка складу та технології препарату «Бронхофіт» із сировини рослинного походження / канд. дис. – Х., 2008. – 152 с.
40. Пісковацький Ю.Г. Дослідження стабільності лікарського збору «Бронхофіт» / Ю.Г. Пісковацький, Л.І. Вишневська, В.А. Георгіянц // Український вісник психоневрології. – 2006. – Т. 14, вип. 2 (47), (додаток). – С. 92-96.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. Пономарев В.Д. Экстрагирование лекарственного сырья / В.Д. Пономарев. – М., 1982. – 204 с.
45. Преображенский В. Современная энциклопедия лекарственных растений. – Донецк: ООО ПКФ «БАО», 2006. – 592.
46. Природные комплексы флавоноидов и сапонинов / А.М. Сампиев, В.И. Литвиненко, Т.П. Попова и др. // Фармаком. – 1998. – №1. – С. 36-40.
47. Природные комплексы флавоноидов и сапонинов. Сообщение 2. Особенности извлечения из растительного сырья / А.М. Сампиев, В.И. Литвиненко, Т.П. Попова и др. // Фармаком. – 1999. – №1. – С. 36-40.
48. Проблемы введения монографий на лекарственное растительное сырье в Государственную Фармакопею Украины / А.И. Гризодуб, Г.В. Георгиевский, Т.М. Тихоненко и др. // Фармаком. – 2004. – №4. – С. 1-15.
49. Проблемы стандартизации травы пустырника и лекарственных препаратов, приготовленных на ее основе / Э.Э. Котова, Н.И. Тихоненко, А.Г. Котов и др. // Фармаком. – 2006. – №4. – С. 50-58.
50. Разработка методики контроля качества настойки чистотела большого гомеопатической матричной / Я.Ф. Копытько, Т.Д. Даргаева, Т.А. Сокольская и др. // Хим.-фармац. журн. – 2005. – Т. 39, №11. – С. 40-45.
51. Разработка технологии получения сухого экстракта «секрет молодости», примеяемого в гериатрической практике / И. А. Девяткина, Т.П. Зюбр, Р.В. Дудкин и др. // Вестник ВГУ. Серия химия, биология, фармация. – 2005. – №1. – С. 166-169.
52. Растения для нас: справ. / под ред. Г.П. Яковлева. – СПб.: Учебная книга, 1996. – 652 с.
53. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейство Asteraceae. – Л.: Наука, 1993. – С. 7-16.
54. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование. – СПб.: Наука, 1991. – С. 72-79.
55. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование. – Л.: Наука, 1990. – С. 13-15.
56. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование. – Л.: Наука, 1987. – С. 159-160.
57. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование. – Л.: Наука, 1986. – С. 16-18.
58. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование. – Л.: Наука, 1986. – С. 186-187.
59. Россіхін В.В. Експериментальне клінічне порівняння ефективності простато протектора простатофіт/ Россіхін В.В., Чистяков О.Г., Дроговоз С.М. // Клінічна фармація. - 2008. – Т.12. - №2. – С. 57-60.
60. Регістр лікарських засобів України / за ред. О.В. Стефанова. – Київ, 2000. – 792 с.
61. Розділяючи здатність готових пластинок для тонкошарової хроматографії на відповідність вимогам Державної Фармакопеї України / Н.М. Зволинська, Т.В. Герасимчук, О.Г. Макаренко и др. // Фармац. журн. – 2002. – №2. – С. 72-84.
62. Рудаков О.Б. Спутник хроматографиста / О.Б. Рудаков, И.А. Востров, С.В. Федоров – Воронеж, 2004. – 527 с.
63. Руководство по валидации методик анализа лекарствнных средств. – М., 2007. ― 57 с.
64. Руководство по надлежащей производственной практике лекарственных средств // Там же. – С. 51-91.
65. Руководство по надлежащей производственной практике лекарственных средств (документ РН 1-97) // Там же. – С. 311-315.
66. Рыбальченко А.С. Исследование экстракции солодкового корня / А.С. Рыбальченко, В.П. Голицын, Л.Ф. Комарова // Химия растительного сырья. – 2002. - №4. – С. 55-59.
67. Сандер Ю.К. Технология и оборудование галеновых производств / Ю.К. Сандер. – М.: Медгиз, 1956. – 736 с.
68. Сернов Л.Н. Элементы экспериментальной патологии / Л.Н. Сернов, В.В. Гацура – М., 2000. – 133 с.
69. Современные направления в поиске и создании фитохимических препаратов / В.И. Литвиненко, Т.П. Павлова, А.С. Аммосов и др. // Досягнення сучасної фармації та перспективи її розвитку у новому тисячолітті: матеріали 5-го нац. з’їзду фармацевтів України. – Х., 1999. – С. 313-314.
70. Соколов С.Я. Фитотерапия и фитофармакология: рук. для врачей. / С.Я. Соколов. – М.: МИА, 2000. – 976 с.
71. Сокольская Т.А. Лекарственные средства на основе фенольных веществ растений / Т.А. Сокольская // 6-й симпозиум по фенольным соединениям: тез. докл. – М., 2004. – С. 129.
72. Стандартизация качества женьшеня корней и настойки по содержанию суммы гинзенозидов / Л.И. Глебко, Н.П. Красовская, Т.В. Покушалова и др. // Хим.-фармац. журн. – 2004. – Т. 38, №4. – С. 20-23.
73. Стандартизация лекарственных форм на основе растительного сырья корневищ с корнями валерианы, травы пустырника и плодов боярышника / О.М. Хишова, Л.Н. Дунец, Н.А. Алексеев и др. // Хим.-фармац. журн. – 2004. – Т.38, №2. – С. 37-40.
74. Стандартизованная процедура валидации методик количественного анализа лекарственных средств методом стандарта / А.И. Гризодуб, Д.А. Леонтьев, Н.В. Денисенко и др. // Фармаком. – 2004. – №3. – С. 3-17.
75. Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.
76. Сур С.В. Методи ідентифікації та кількісного визначення флавоноїдів у рослинних зборах / С.В. Сур, О.Г. Макаренко, Г.В. Герасимчук // Фармац. журн. – 2001. – № 4. – С. 85-89.
77. Сур С.В. Проблемы и перспективы разработки и внедрения современных лекарственных средств растительного происхождения / С.В. Сур, Э.Н. Гриценко // Фарматека. – 2001. – №9/10. – С. 10-14.
78. Сучасні аспекти раціонального знеболювання в медичній практиці / за ред. A.I. Трещинського, Л.В Усенко, I.A Зупанця. – К.: MOPIOH, 2000. – 64 с.
79. Сырье лекарственное растительное. Методы определения влажности, содержания золы, экстрактивных и дубильных веществ. эфирных масел. Лекарственное растительное сырье: ГОСТ 24027 8. – М., 1980. – С. 284 - 294.
80. Теоретический метод прогнозирования биологической активности суммарных растительных препаратов на основе алгоритма MATRIX / А.В. Погребняк, Э.Т. Оганесян, Д.А. Коновалов и др. // Хим.-фармац. журн. – 2004. – Т.38, №9. – С. 19-22.
81. Технология и стандартизация лекарств: сб. научн. тр. под ред. В.П.Георгиевского, Ф.А.Конева. – Х.: ГНЦЛС Госкоммедбиопром, 1996. – 784 с.
82. Технология растительных биологически активных веществ методом сверхкритической флюидной экстракции / И.Н. Зилфикаров, А.М. Алиев, М.С. Сефиханов, Г.К. Раджабов // Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины: материалы II Рос. конф. молод. ученых, 24-28 апр. 2001 г. – М., 2001. – С. 259.
83. Технологічні дослідження у розробці лікарських форм з рослинної сировини / Л.І. Вишневська, Ю.Г. Пісковацький, В.А. Георгіянц та ін. // Запорожский мед. журн. – 2007. – №4. – С. 167-170.
84. Технологічні параметри рослинної сировини / П.П. Вєтров, С.В. Гарна, С.О. Прокопенко та ін. // Фармац. журн. – 1987. – С. 52-56.
85. Технологія настойки «Бронхофіт» / Л.І. Вишневська, Ю.Г. Пісковацький, В.А. Георгіянц та ін. // Вісник фармації. – 2008. – № 2. – С. 30-36.
86. Трощина Т.Л. Фармакологічне вивчення нового репаративного засобу з трави звіробою: автореф. дис. ... на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук / Т.Л. Трощина. – Одеса, 2001. – 20 с.
87. Турищев С.Н. Фитотерапия / С.Н. Турищев. – М.: Академия, 2003.
88. Тысячелистник обыкновенный / Р. В. Куцик, Б. М. Зузук // Провизор. – 2002. – №14. – С. 128-130.
89. Тюкавкина Н.А. Биофлавоноиды: химия, пища, лекарства, здоровье / Н.А. Тюкавкина. – М.: ММА, 2002. – 56 с.
90. Универсальная энциклопедия лекарственных растений / сост. И. Путырский, В. Прохоров. – Мн.: Книжный Дом; М.: Махаон, 2000. – 656 с.
91. Ушанова В.М. Исследование влияния компонентов лекарственного растительного сырья на состав получаемых экстрактов / В.М. Ушанова, В.М. Воронин, С.М. Репях // Химия растит. сырья. – 2001. - №3. – С. 105-110.
92. Фармакогнозия / под ред. Г.П. Яковлева, К.Ф. Блиновой. – СПб.: спецлит, 2004. – 219 с.
93. Филимонов Д.А. Прогноз спектра биологической активности органических соединений / Д.А. Филимонов, В.В. Поройков // Рос. хим. журн. – 2006. – №2. – С. 66-75.
94. Фитомедицинская отрасль в Украине. Состояние и перспективы развития / В.П. Георгиевский, С.И. Дихтярев, Ю.И. Губин и др. // Фитотерапия в Украине. – 2000. – №1. – С. 3-6.
95. Фитотерапия: метод. рек. / А.А. Карпеев, Т.Л. Киселева, Ю.И. Коршикова. – М.: НПЦ ТМГ МЗ РФ, 2000. – 28 с.
96. Фитотерапия: справочник по лекарственным растениям / С.Я. Соколов, И.П. Замотав. – 3-е изд. стер. – М.: Металлургия, 1990. – 427 с.
97. Феденко Ф.С. Взаимосвязь спектральнык характеристик и содержание фенольных соединений в растительных экстрактах. // Физиология и биоххимия культурных растений. – 2000. – Т.32. -№3. – С. 136-139.
98. Флавоноїди м’яти перцевої. Повідомлення 1 / Е.В. Гелла, Г.В. Макарова, Ю.Г. Борисюк та ін. // Фармац. журнал. – 1966. – №3. – С. 58-66.
99. Фролов В.М. Ефективність препаратів солодки голої при медичній реабілітації хворих з синдромом підвищеної стомлюваності на тлі хронічного тонзиліту / В.М. Фролов, Т.П. Гарник, В.О. Терьошин // Фітотерапія. Часопис. – 2006. – №2. – С. 11-14.
100. Хаджиева З.Д. Определение глицирризиновой кислоты в сырье и препаратах солодки голой методом ВЖХ / З.Д. Хаджиева // Вестник новых медицинских технологий.- Тула, ТГМУ. – 2006. – Вып. 10. – С. 108-109.
101. Хроматография. Практическое приложение метода: в 2-х ч., ч.1 / Э. Хефтман, Т. Кастер, А. Нидервизер и др. – М.: Мир, 1986. – 422 с.
102. Чистяков О.Г. Порівняльна дія простатофіту та проста полу при експериментальному простатиті та циститі// Клінічна фармація. - 2008. – С. 61-63.
103. Чекман І.С. Лікарські рослини: Етіологія, фармакологічна дія / І.С. Чекман, О.О. Близнюк, М.І. Загородний // Фітотерапія в Україні. – 2001. – №39(13). – С. 3-20.
104. Чекман І.С. Сучасні препарати для лікування запалення / І.С. Чекман // Вісник фармакологіі та фармації. – 2001. – №11. – С 6-9.
105. Чекман І.С. Флавоноїди – клініко-фармакологічний аспект / І.С. Чекман // Фітотерапія в Україні. – 2000. – №2. – С. 3-5.
106. [Черчилль Г](http://www.ozon.ru/context/detail/id/3032680/?partner=sergey_gnedkov#persons#persons). Маркетинговые исследования / [Г. Черчилль, Т. Браун](http://www.ozon.ru/context/detail/id/3032680/?partner=sergey_gnedkov#persons#persons). – Изд.-во : [Питер](http://www.ozon.ru/context/detail/id/856134/), 2007 . — 704 с.
107. Шанина Е.В. Выделение экстрактивных веществ вoдно-эталонными растворами из древесной зелени Pinus Silvestris / Е.В. Шанина, С.М. Репях // Химия растит. сырья. – 2003. – №1. – С. 61-65.
108. Экстрагирование антиоксидантов из листьев толокнянки (Arctostaphylos Adans) в электрическом поле / Н.И. Белая, Т.А. Филиппенко, А.В. Белый и др. // Хим.-фармац. журн. – 2006. – Т. 40, №9. – С. 42-44.
109. Экстрагирование полярных БАВ из травы зверобоя двухфазной системой экстрагентов в присутствии ПАВ / В.А. Вайнштейн, И.Х. Хаззаа, Т.Х. Чибиляев и др. // Хим.-фармац. журн. – 2004. – Т.38, №5. – С. 25-27.
110. Элементный состав аира болотного (Acorus calanrus L.) // А.М. Гурьев, М.С. Юсубов, Г.И. Калинкина и др. // Химия растит. сырья. – 2003. – №2. – С. 45-48.
111. Энциклопедический словарь лекарственных растений и продуктов природного происхождения: учебное пособие / под ред. Г.П. Яковлева, К.Ф. Блиновой. – СПб.: СпецЛит, 1999. – 407 с.
112. Энциклопедия травоцелительства / А.Ю. Нестеровская, Т.Д. Рендюк, Л.Я. Спешилов, Л.Я. Спешилова и др. – М.: КРОНПРЕСС. – 1999. – 736 с.
113. Эпштейн Н.А. // Хим.-фармац. журн. – 2002. – Т. 38, №11. –   
     С. 66-68.
114. Эпштейн Н.А. Оценка пригодности (валидация) ВЭЖХ методик в фармацевтическом анализе (обзор) / Н.А. Эпштейн // Хим.-фармац. журн. – 2004. – Т. 38. – №4. – С. 41-56.
115. Эффективность разработки лекарственных средств из растительного сырья / В.А. Быков, В.К. Колхир, С.А. Вичканова и др. // Химия, технология, медицина: тр. ВИЛАР. – М., 2000. – С. 192-202.
116. Юданов А. Ю. Фармацевтический маркетинг / А.Ю. Юданов, Е.А. Вольская, А.А. Ишмухаметов, М.Н. Денисова. — М.: ИИА «Ремедиум», – 2007. – 589 с.
117. Юрчак Л.Д. Рослини роду Salvia L. В контексті лікарського використання / Л.Д. Юрчак // Фітотерапія в Україні. – 1999. – № 3-4. – С. 20-24.
118. Яковлев А.И. Исследование полисахаридов лекарственного сырья Calendula officinalis / А.И. Яковлев, А.И. Конопля. Ф.А. Яковлев // Бюл. «Новые технологии». – 1999. – №3. – С. 60-61.
119. Яковлева Э.Б. Синдром внезапной смерти грудного ребенка: акушерские проблемы / Э.Б. Яковлева, А.И. Герасименко, С.Н. Тутов // Новости медицины и фармации. – 2007. – №14. – С. 18-20.
120. A mannose-binding lectin from Sophora flavescens induces apoptosis in Hela cells / Z. Liu, B. Liu, Z. Zhang et al. // Phytochemistry. – 2008. – Vol. 15, – №. 10. – Р. 867-875.

A rat model for testind antiinflammatory action in lung and the effects of glucocorticoids (GCS) in this model / L. Kollstrom, R. Brattsand, V. Lovgren et al. // Agents Actions. – 1985. – Vol. 17. – P. 355-357.

1. Adamovics J.A. Chromatographic Analysis of Pharmaceuticals / J.A. Adamovics. – New York: Marcel Dekker, 1997. – 527 p.
2. Adnan J. Flavonoids and terpenoids from Helichrysum forskahlii / J. Adnan, A. Omar, M. Mahmoud // Phytochemistry. – 2008. – Vol. 69., № 9. – P. 1789-1940.
3. Agalloco J.P. Validation of pharmaceutical processes / J.P. Agalloco, F.J. Carleton – New York: Informa heather, 2007. – 737 p.

Almeyr P. Wound Healing and Skin Physiology / P. Almeyr. – Berlin: Springer, 1995. – 717 p.

1. Anesini C., Werner S., Borda E. // Fitoterapia. – 1999.– Vol. 70, №4. – P. 350-367.
2. Antiallergic effect of flavonoid glycosides obtained from Mentha piperita L. / T. Inoue, Y. Sugimoto, H. Masuda et al. // Biol. Pharm. Bull. – 2002. – Vol. 25, №2. – P. 256 - 259.
3. Antimycobacterial eudesmanolides from Inula helenium and Rudbeckia subtomentosa / C. [Cantrell](D:medlinesearchresults?keyword_field=au&keywords=%09%09Cantrell_CL), [L](D:medlinesearchresults?keyword_field=au&keywords=%09%09Abate_L). Abate, [F. Fronczek et al.](D:medlinesearchresults?keyword_field=au&keywords=%09%09Fronczek_FR) // Planta. Med. – 1999. – Vol. 65. – P. 351-355.
4. Antitussive action of extracts and polysaccharides of marsh mallow (Althea officinalis L., var. robusta) / [G](D:medlinesearchresults?keyword_field=au&keywords=%09%09Nosal_ova_G). Nosбlova, [A](D:medlinesearchresults?keyword_field=au&keywords=%09%09Strapkova_A). Strapkovб, [A](D:medlinesearchresults?keyword_field=au&keywords=%09%09Kardosova_A). Kardosovб et al. // Pharmazie. – 1992. – Vol. 47, № 5. – P. 224-226.
5. Antiviral activities of bioflavonoids / Y.L. Lin, M.T. Flavin, R.M. Shure et al. // Planta med. – 1999. – Vol. 65. – №3. – P. 124-125.
6. Anzali S., Barnickel G. Cezanne B. et al. // J. Med. Chem. – 2001. – Vol. 15. – P. 2432-2440.
7. Armonas J. Contributions from size exclusion chromatography and gel-Filtration chromatography column manufacturers / J. Armonas, B. Peabody // Column Handbook for Size Exclusion Chromatography, 1999. – P. 159-169.
8. Austen K.F. Therapeutic immunology / K.F. Austen. – London, Blackwell science, 2001. – 654 p.
9. Autophenone glycosides from Thyme / Wang Minyfu, Kikuzaki Hiroe, Lin Chaan-Chuan et al. // J. Agr. Food Chem. – 1999. – Vol. 47, № 5. –   
   P. 1911-1914.
10. Bach D. Placebokontrollierte Langzeittherapiestudie mit Krbissamenextrakt bei BPHbeedingten Miktionsbeschwerden / D. Bach // Urologe. – 2000. – Vol. 40. – P. 437443.
11. Barbalias G.A. Alphablockers for the treatment of chronic prostatitis in combination with antibiotics / G.A. Barbalias, G. Nikiforidis G., E.N. Liatsikos // J. Urol. – 1998. – Vol. 159, № 3. – P. 883-887.
12. Bicchi C., Brunelli C., CorderoC. et al. // J.Chromatogr. A. – 2004. – Vol. 1024, № 1-2. – P. 190-207.
13. British Pharmacopoeia. – London. The Stationary Office. – 2001. – Vol. 1-2. – 3199 p.
14. Bruessau R. General characterization of gel-permeation chromatography / R. Bruessau // Column Handbook for Size Exclusion Chromatography, 1999. – P. 429-443.
15. Bruker, SMART and SAINT-Plus. Versions 5,0. Data Collection and Processing software for the SMART System. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA – 1998.
16. Burke S. LC-GC Europe Online Supplement / S. Burke // Statistics and Data Analysis. – 2000. – P. 13-18.
17. Cesky Lekopis 1997. – Dopl. 2000. – Praha: Grada Publishing spol. s.r.o., 2000. – S. 5854-5857.
18. Cesky lekopis 2002. – 3. dil. – Praha: Grada Publishing, spol. s.r.o., 2002. – S. 2892-2894.
19. Cesky Lekopis, 2002. – 1 dil. – Praha: Grada Publishing a.s., 2002. – 1133 s.
20. Cesky Lekopis. – 3 dil. – Praha: Grada Publishing spol. s.r.o., 2002. – S. 3416-3418.
21. Chang Q., Zhu M., Zuo Z. et al. // J. Chpomatorg. B. – 2001. – Vol. 760. – P. 227-235.
22. Chavez M.L. PC-SPES for the Treatment of Prostate Cancer? / M.L. Chavez // Journal of Herbal Pharmacotherapy. – 2002. – Vol. 2, №3. – P. 73-89.
23. Chromatography / Y.Van der Heyden, M. Jimidar, E. Hund et al. // Anal. Chim. Acta. – 1999. – Vol. 845. – P. 145-154.
24. Cioffi G. Secondary metabolites from the aerial parts of Salvia palaestina Bentham / G. Cioffi, A. Bader, A. Malafronte // Phytochemistry. – 2008. – Vol. 69, № 4. – P. 833-1076.
25. Clinical research criteria for studies of : lower urinary tract symptoms (LUTS), enlarged prostate gland (EPG) bladder outlet obstruction (BOO) and bening prostatic hyperplasia (BPH) / C.G. Roehrborn, C.C. Abbou, H. Akaza et al. – Paris: Health Publication, 2000. – P. 25-28.
26. Crockett S. Anti-inflammatory phloroglucinol derivatives from Hypericum empetrifolium / S. Crockett, E. Wenzig, O. Kunert // Phytochemistry Letters. – 2008. – Vol. 1, №. 1. – Р. 37-43.
27. Daneel F. Tannins and related polyphenols: Perspectives on their chemistry, biology, ecological effects, and human health protection / F. Daneel, G. Georg, E. Ann, K. Herbert // Phytochemistry. – 2008. – Vol. 69, №18. – P. 2999-3172.
28. Daual R. Terpenoids of the essential oil of Eucalyptus / R. Daual, M.L. Maheshwari // Indiana Forest. – 1985. – Vol. 111, №20. – P. 1077-1080.
29. Deborah A. Biotransformation of alkaloids / A. Deborah, L. Diane, C. Neil // Chemical and Biological Perspectives. – 2002. – №. 58. – Р. 1-82.
30. Development and validation of an UV spectrophotometric method for determination of gatifloxacin in tablets / H.R. Salgado, C.L. Oliveira // Pharmazie. – 2005. – № 4. – С. 263-264.
31. Dissolution profiles of pricipal ingredients in Kampo meditinal powders by HPLC / N. Okamura, T. Maki, S. Ishida et al. // Chem. Pharm. Bul. – 2000. – Vol. 48, № 6. P. 1782-1785.
32. Dolan J.W. Stability-indicating assays / J.W. Dolan // LC-GC. – 2002. – Vol. 20, № 4. – P. 346-349.
33. Donohue J.F. Economic assessment of early initiation of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease using propensity score matching / Edited by J.F. Donohue // Asthma and Related Disorders. – 2008. – Vol. 30, № 1. – P. 989-1068.
34. Drugs used in bronchial disorders // Drug Evaluations Annual 1994 / American medical association. – Rockville, 1994. – P. 497-549.
35. Dvorkin L. Herbs for benign prostatic hyperplasia / L. Dvorkin, K.Y. Song // Ann. Pharmacother. – 2002. – Vol. 36, № 9. – P. 1443-1452.
36. Effective Drug Regulation – A Multicountry Study / World Health Organization. – Geneva, 2002. – 187 p.
37. Effects of the polysaccharide fraction of Urtica fissa on castrated rat prostate hyperplasia induced by testosterone propionate / Q. Zhang, L. Li, L. Liu et al. // Phytochemistry. – 2008. – Vol. 15, №. 9. – Р. 722-727.
38. Efficacy of Low-Dose Tamsulosin in Chinese Patients with Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia / N. Li, S. Chen, X. Yang et al. // Clinical Drug Investigation. – 2003. – Vol. 23, № 12. – P. 781-787.
39. El-Shafe A.M., El-Domiaty M.M. // J. Pharm. Biomed. Anal. – 2001. – Vol. 26. – P. 539-545.
40. Enantioselective monoterpene alcohol acetylation in Origanum, Mentha and Salvia species / O. Larkov, A. Zaks, E. Bar et al. // Phytochemistry. – 2008. – Vol. 69, №. 14. – Р. 2565-2571.
41. Engler H. Tracheal phenol red secretion, a new method for screening mucosecretolytic compounds / H. Engler, I. Szelenyi // J.Pharmacol. Meth. – 1984. – Vol. 11, №2. – P. 151-157.
42. Enhanced antioxidant bioactivity of Salvia miltiorrhiza (Danshen) products prepared using nanotechnology / J. Liu, G. Chen, H. Shih et al. // Phytochemistry. – 2008. – Vol. 15, №. 1-2. – Р. 23-30.
43. Essential oils from dalmatian sage (Salvia officinalis L.): variationy among individuals, plan parts, seasons and sites / N.B. Perry, R.E. Anderson, N.J. Brennan et al. // J. Agr. and Food Chem. – 1999. – Vol. 47, №5. – P. 2048-2056.
44. European Pharmacopoeia. – 4th ed. – Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2004. – 2416 p.
45. European Pharmacopoeia. ― 5th ed. ― Electronic version. ― 2779 p.
46. Flavonoids and terpenoids from Helichrysum forskahlii / J. Adnan, A. Omar, M. Mahmoud et al. // Phytochemistry. – 2008. – Vol. 69, №. 9. – Р. 1910-1914.
47. Flavonoids: old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs / G. Carlo, N. Mascolo, A. Izzo et al. // Life science. – 1999. – Vol. 65, №4. – P. 337 - 353.
48. Franco M. A straightforward procedure to biosynthesise melatonin using freshly chopped Achillea millefolium L. as reagent / M. Franco, B. Alessandra, P. Luisa // Phytochemistry Letters. – 2008. – Vol. 1, №. 2. – Р. 107-110.
49. Furman W.B. Pharmaceutical Technology / W.B. Furman, J.G. Dorsey, L.R. Snyder // LC-GC. – 1998. – Vol.22, №6. – P. 58.
50. Furman W.B. System Suitability Tests in Regulatory Liquid and Gas Cromatographic Methods: Adjustments Versus Modifications, Discussion paper in Internet / W.B. Furman, J.G. Dorsey, L.R. Snyder // LC-GC. – 1999.
51. Ganderton D. Advances in Pharmaceutical Science / D. Ganderton, J. Trevor, J. McGinity. – 1995. – Vol. 7. – P. 1-278.
52. Ganzera M. Hypericum perforatum – chemical profiling and quantitative results of St. John′s Wort producs by an improved high-performance liquid chromatography method / M. Ganzera, J. Zhao, I. Khan // J. Pharm. Sci. – 2002. – Vol. 91, №3. – P. 623-730.
53. Goiffon J.P., Muoly P.P., Gaydou E.M. // Anal. Chim. Acta. – 1999. – Vol. 382. – P. 39-50.
54. Good Agriculture Practice (GAP) and Sustainable Resource Utilization of Chinese material Medica / Gao Wenyuan, Jia Wei, Duan Hongguan et al. // Plant Biotechnology. – 2002. – Vol. 4, №3. – P. 103-107.
55. Good manufacturing practices: authorized person – role, function and training / Thirty-fifth Report WHO Expert Committee on Specification for Pharmaceutical Preparations. – Technical Report series №885. – 1999.
56. Good manufacturing practices: supplementary guidelines for the manufacture of herbal medicinal products. Thirty-fourth Report / WHO Expert Committee on Specification for Pharmaceutical Preparation. – Geneva: World Health Organization, 1996. – Annex 8 (WHO Technical Report Series. – №863).
57. Grape seed proanthocyanidin extract attenuates oxidant injury in cardiomyocytes / Z. Shao, L. Becker, T. Vanden, et al. // Pharmacol. Rev. – 2003. – Vol. 47, № 14. – P. 463-469.
58. Grape seed proanthocyanodons induce pro-oxidant toxicity in cardiomyocytes / Z. Shao, T. Vanden, Y. Xie et al. // Cardiovasc. Toxicol. – 2003. – Vol. 3, № 4. – P. 3331-3339.
59. Guidance for Industry: Analytical Procedures and Methods Validation Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation. Draft guidance / U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologies Evaluation and Research. – 2000.
60. Guidance for industry: Manufacturing and Controls Documentation. Draft guidance. – U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Center for Drag Evaluation and Research, Center for Biologies Evaluation and Research, 2000.
61. Guidelines for the assessment of herbal medicines. Thirty-fifth Report / WHO Expert Committee on Pharmaceutical Preparations. – Geneva: World Health Organization, 1996. – (WHO Technical Report Series. – №863).
62. Haider S. Pharmaceutical Master Validation Plan / S. Haider. – Florida: CRC Press LLC, 2002. – 176 p.
63. Handbook of pharmaceutical excepients /ed. by A.H. Kibbe. – 3 ed. – 2000. – 665 p.
64. Heather S. Tremorgenic and nontremorgenic 2,3-fused indole diterpenoids / S. Heather, S. Sheo // Chemical and Biological Perspectives. – 2003. – №60. – Р. 51-163.
65. Herbal Medicine. American Botanical Council: Integrative Medicine Communication, 2000. – 520 p.
66. High Performance Liquid Chromatography. Fundamental Principles and Practice / Ed. by W.J. Lough, I.W. Wai-ner. – London: Blackie Academic and Professional, 1996. – 276 p.
67. How Connecticut primary care physicians view treatments for streptococcal and nonstreptococcal pharyngitis / H.M. Feder, M. Collins // Clinical Therapeutics. – 2008. – Vol. 30. – P. 1-221.
68. http://jtdigest.narod.ru/dig4\_02/energ.htm
69. http://jtdigest.narod.ru/kollection/energ2.htm
70. http://phytonica.ru/M/anal\_med.html
71. http://urology.com.ua/pagesid-606.html
72. http://urology.com.ua/pagesid-606.html
73. <http://www.cavitational-technology.com>
74. http://www.hydromech.kiev.ua/rus/tsg/index.htm
75. http://www.med2000.ru/mps/prostatit3.htm
76. http://www.med2000.ru/mps/prostatit3.htm
77. <http://www.medeffect.ru/urology/prost07.shtml>
78. <http://www.medeffect.ru/urology/prost07.shtml>
79. <http://www.pharmvestnik.ru/cgi-bin/statya.plеsid=5955>
80. Huber L. // BioPharm. – 1999. Vol. 12. – P. 64-66.
81. Huber L. Validation and Qualification in Analytical Laboratories / L. Huber. // Buffalo: Interpharm Press, 1999. – 818 p.
82. Huber L. Validation of Analytical Methods: Review and Strategy / L. Huber // LC-GC. – 1997. – Vol. 21.
83. Huber L. Validation of Computerized Analytical Systems / L Huber. – Boca Raton: CRC/ Interpharm Press, 1995. – 275 p.
84. Ikeda R. [Quantification of coumarin derivatives in Noni (Morinda citrifolia) and their contribution of quenching effect on reactive oxygen species /](http://web.ebscohost.com/ehost/viewarticle?data=dGJyMPPp44rp2%2fdV0%2bnjisfk5Ie46bVMsKqvSq6k63nn5Kx95uXxjL6nsEezpbBIrq6eT7iptFKvq55Zy5zyit%2fk8Xnh6ueH7N%2fiVaunt0m3r69Nt6e2PurX7H%2b76PM%2b4ti7ebfepIzf3btZzJzfhrups0uxpq5IsJzkh%2fDj34y73POE6urjkPIA&hid=7)   
    R. Ikeda, M. Wada, T. Nishigaki // Food Chemistry. –2009. – Vol. 113, № 4. –   
    P. 1169-1172.
85. India: protecting its heritage of medicinal plants // WHO Essential Drug Monitor. – 2000. – Vol. 29, №28. – P. 35.
86. Inhibitory mechanism of an extract of Althaea officinalis L. on endothelin-1-induced melanocyte activation / [A](D:medlinesearchresults?keyword_field=au&keywords=%09%09Hachiya_A). Hachiya, [A](D:medlinesearchresults?keyword_field=au&keywords=%09%09Ohuchi_A). Ohuchi, [T](D:medlinesearchresults?keyword_field=au&keywords=%09%09Kitahara_T). Kitahara et al. // Biol. Pharm. Bull. – 2002. – Vol. 25, № 2. – P. 229-234.
87. Ishii K., Furuta T., Kasuya Y. // J. Chpomatorg. B. – 2001. – Vol. 759. – P. 161-168.
88. Jew S.-s., Lim D.-y., Bae S.-y. et al. // Tetrahedron: Asymmetry. – 2002. – Vol. 13. – P. 715-720.
89. Jinwoong K. Supercritical fluid extraction of alkaloids / K. Jinwoong, M. Young, Y. Ki-Pung // Chemical and Biological Perspectives. – 2001. – №. 15. – Р. 415-431.
90. [Kalvatchev Z](D:medlinesearchresults?keyword_field=au&keywords=%09%09Kalvatchev_Z). Anti-HIV activity of extracts from Calendula officinalis flowers / [Z](D:medlinesearchresults?keyword_field=au&keywords=%09%09Kalvatchev_Z). Kalvatchev, [R](D:medlinesearchresults?keyword_field=au&keywords=%09%09Walder_R). Walder, [D](D:medlinesearchresults?keyword_field=au&keywords=%09%09Garzaro_D). Garzaro //Biomed. Pharmacother. – 1997. – № 51. – P. 176-180.
91. Kao Chen. Traditional Chinese Medicine. Time for healing revolution // The Sunday Times. – 2001. – Sept. 2. – P. 27.
92. Kimberly D. Pseudohypericin is necessary for the light-activated inhibition of prostaglandin E2 pathways by a 4 component system mimicking an Hypericum perforatum fraction / D. Kimberly, L. Matthew, D. Jeffrey // Phytochemistry. – 2008. – Vol. 69, № 12. – P. 2257-2412.
93. Knеlker H. Occurrence, isolation, and structure elucidation /   
    H. Knelker, K. Reddy // Chemical and Biological Perspectives. – 2008. – №. 65. –   
    Р. 3-158.
94. Koch E. Extracts from fruits of saw palmetto (Sabal serrulata) and roots of stinging nettle (Urtica dioica): viable alternatives in the medical treatment of benign prostatic hyperplasia and associated lower urinary tracts symptoms / E. Koch // Planta Med. – 2001. – Vol. 67, №3. – P. 489-500.
95. Kolhir V.K., Bykov V.A., Teselkin Yu.O. et al. //Phytother. Res. – 1998. – Vol. 12, №6. – P. 606-608.
96. Kováčik J. [Accumulation of coumarin-related compounds in leaves of Matricaria chamomilla related to sample processing /](http://web.ebscohost.com/ehost/viewarticle?data=dGJyMPPp44rp2%2fdV0%2bnjisfk5Ie46bVMsKqvSq6k63nn5Kx95uXxjL6nsEezpbBIrq6eTrimt1Kupp5Zy5zyit%2fk8Xnh6ueH7N%2fiVaunt0m3r69Nt6e2PurX7H%2b76PM%2b4ti7ebfepIzf3btZzJzfhrupsFG2qbNQspzkh%2fDj34y73POE6urjkPIA&hid=101)  J. Kováčik, M. Repčák // Food Chemistry. – 2008. – Vol. 111, №3. – P. 755-757.
97. Kováčik Jozef [Accumulation of coumarin-related compounds in leaves of Matricaria chamomilla related to sample processing /](http://web.ebscohost.com/ehost/viewarticle?data=dGJyMPPp44rp2%2fdV0%2bnjisfk5Ie46bVMsKqvSq6k63nn5Kx95uXxjL6nsEezpbBIrq6eTrimt1Kupp5Zy5zyit%2fk8Xnh6ueH7N%2fiVaunt0m3r69Nt6e2PurX7H%2b76PM%2b4ti7ebfepIzf3btZzJzfhrupsFG2qbNQspzkh%2fDj34y73POE6urjkPIA&hid=101) J. Kováčik, M. Repčák // Food Chemistry. – 2008. – Vol. 111, №. 3. – Р. 755-757.
98. Kracmar J. Preview UV-Spektrophotometrie in der Arzneimittelkontrolle. Einfluss der Substitution und der Lisungsmittel auf das UV-spektrophotometrische Verhalten von Stoffen mit Pyridin-Chromophor / J. Kracmar, J. Kracmarovб, J. Zuka // Die Pharmazie. – 1968. – Vol. 23, №10. – P. 567-73.
99. Kreft S. [Rutin in buckwheat herbs grown at different UV-B radiation levels: comparison of two UV spectrophotometric and an HPLC method /](http://web.ebscohost.com/ehost/viewarticle?data=dGJyMPPp44rp2%2fdV0%2bnjisfk5Ie46bVMsKqvSq6k63nn5Kx95uXxjL6nsEezpbBIrq6eT7irr1Kwrp5Zy5zyit%2fk8Xnh6ueH7N%2fiVaunt0m3r69Nt6e2PurX7H%2b76PM%2b4ti7e%2bvb4oWk6t9%2fu7fMPt%2fku0mwp7JPtamuPuTl8IXf6rt%2b8%2bLqjOPu8gAA&hid=116)  S. Kreft, B. Strukelj, A. Gaberscik // Journal Of Experimental Botany. – 2002. – Vol. 53, №375. – P. 1801-1804.
100. Krul I. Quantitation in Method Validation / I. Krul, M. Swartz // LC-GC. – 1998. – Vol. 16, №12. – P. 1084-1090.
101. Kulikov A.U. Determination of Pyrethroid Insecticide Deltamethrin by Micellar Liquid Chromatography with Spectrophotometric Detection / A.U. Kulikov // Chromatographia. – 2007. – Vol. 66. – P. 303-309.
102. Langtry H.D. Levofloxacin: its use in infections of the respiratory tract, skin, soft tissues and urinary tract / H.D. Langtry, H.M. Lamb // Drugs. – 1998. – Vol. 56, № 3. – P. 487-515.
103. Larkov O. Enantioselective monoterpene alcohol acetylation in Origanum, Mentha and Salvia species / O. Larkov, A. Zaks, E. Bar // Phytochemistry. – 2008. – Vol. 69, № 14. – P. 2527-2642.
104. Lars H. Handbook of process chromatography / H. Lars, J. Gьnter, S. Gail. – Elsevier, 2008. – P. 81-125, 161-188, 237-298.

Laycock S.M. Airway hyperreactivity and blood, lund and airway eosinophilia in rats treated with Sephadex particals / S.M. Laycock, W. Smith, B.A. Spicer // Int. Arch. Allergy. Appl. Immunol. – 1986. – Vol. 81, № 3. – P. 363-367.

1. Li Hui Application of ultrasonic technique for extracting cholorogenic acid from Eucommia ulmodies Oliv / Li Hui, Chen Bo, Yao Shouzhuo // Ultrason. Sonochem. – 2005. – N4. – P. 295-300.
2. L.Vishnevskaya. Medicinal plants as raw material for new drugs creation / L.Vishnevskaya, Y.Piskovatskij, V.Georgiants // Analiza farmaceutyczna I diagnostyka laboratoryjna a zdrowie człowieka. – Białystok, Poland, 11-13 May, 2007. – P. 80.
3. Lichius J.J. Antiproliferative effect of a polysaccaride fraction of a 20% methanolic extract of stinging nettle roots upon epithelial cells of the human prostate / J.J. Lichius // Pharmazie. – 1999. – Vol. 54, № 10. – P. 768-771.
4. Long-term efficacy and safety of PRO 160/120 (a combination of Sabal and Urtica extract) in patient with lower urinary tract symptoms / B. Bondarenko, C. Walter. P. Funk et al. // Phytomedicine. – 2003. – Vol. 10, №8. – P. 53-55.
5. Lu Y. Polyphenolics of Salvia – a review / Y. Lu, L.Y. Foo // Phytochemistry. – 2002. – Vol. 59. – P. 117 – 140.
6. Medicinal plants as raw material for new drugs creation / L. Vishnevskaya, Y. Piskovatskij, V. Georgiants et al. // Analiza farmaceutyczna I diagnostyka laboratoryjna a zdrowie człowieka. – Białystok. – 2007. – P. 80.
7. Meier P.C. Stastistical Methods in Analytical Chemistry / P.C. Meier, R.E. Zund // New York: John Wiley & Sons, 2000.
8. Menssen H.G. Industrielle Extraction und Isolation von biologisch aktive Substanzen / H.G. Menssen // Pharm. Int. – 1993. – №1. – P. 15-22.
9. Merken H.M., Beecher G.R. // J. Chpomatorg. A. – 2000. – Vol. 897. – P. 177-184.
10. Middleton E. Biological properties of plant flavonoids: An Overview / E. Middleton // Intern. Pharmacognosy. – 1996. – Vol. 34, №5. – P. 344-348.
11. Middleton E. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: Implications for inflammation, heart disease and cancer / E. Middleton, C. Kandaswami, T. Theoharides // Pharmacol. Rev. – 2000. – Vol. 52, № 4. – P. 673-751.
12. Mihoko M. Cyanosalvianin, a supramolecular blue metalloanthocyanin, from petals of Salvia uliginosa / M. Mihoko, K. Tadao, Y. Kumi // Phytochemistry. – 2008. – Vol. 69, № 18. – P. 2999-3172.
13. Modern phytotherapy in dermatology and gynecology / Y. Procopenko, V. Georgiants, L. Vishnevskaya et al // 7th International Congress of Young Medical Scientists. – Poznan. – 2007. – P. 200.
14. Mеller W. Advances in lung imaging techniques for the treatment of respiratory disease / W. Mцller, G. Meyer, G. Wolfgang // Therapeutic Strategies. – 2008. – Vol. 5, № 2. – P. 87-92.
15. Montanari C.A. Proceedings of the 12th European Symposium On Quantiative Structure-Activity Relationships / C.A. Montanari. – Copenhagen, 1998. – P. 314-315.
16. Mosyakin S.L. Vascular plants of Ukraine / S.L. Mosyakin, M.M. Fedoronchuk // A nomenclatular checklist. – Kiev: M.G. Kholondy Institute of Botany, 1999. – P. 235.
17. Nickel J.C. Clinical Evaluation of the Patient Presenting with Prostatitis / J.C. Nickel // Eur Urol. – 2003. – Vol. 2, № 2. – P. 11-14.
18. Nijhuis A. Vandeginste / A. Nijhuis, H.C.M. van der Knaap, S. de Jong et al. // Anal. Chim. Acta. – 1999. – Vol. 391. – P. 187-202.
19. Pharmacological profile of apigenin, a flavonoid isolated from Matricaria chamomilla / R. Avallone, P. Zanoli, G. Puia et al. // Biochem. Pharmacol. – 2000. – Vol. 59. – P. 1387-1394.
20. Pharmacope Francaise. – X ed. – Paris, 1989.
21. Pharmacopea ufficiale della Republica Italiano. – XI ed. – Roma, 2002. – 1230 p.
22. Pharmeuropa: Technical Guide for the Elaboration of Monographs. – Ch/ III. Analytical Validation. – 3th ed. – 1999. – December. – P. 8; 55-82.
23. Philips G. Standardization Techniques for Herbal Medicines. Enough techniques (too) many different plants. A joint symposium of the sections for Medicinal and Aromatic Plants, and Laboratories and Medicines Control Services / G. Philips // Int. Pharmacy Journ. – 2002. – Vol. 16, №2. – P. 18-19.
24. Physiological to a natura antioxidant flavanoid mixture, silymaryn, in BALB/c mice: a induction of transforming growth factor betal and c-myc in liver with marginal effects of other genes / Q. He, M.F. Osuchowski, V.J. Johnson et al. / Planta Med. – 2002. – Vol. 68, №8. – P. 676-679.
25. Phytotherapy for bening prostatic hyperplasia // T.J. Wilt, A. Ishani,   
    I. Rutks et al. // Public Health Nutr. – 2000. – Vol. 3, №4. – P. 459-472.

Protective properties of butanolic extract of the Calendula officinalis L. (marigold) against lipid peroxidation of rat liver microsomes and action as free radical scavenger / [C.A](D:medlinesearchresults?keyword_field=au&keywords=%09%09Cordova_CA). Cordova, [I.R](D:medlinesearchresults?keyword_field=au&keywords=%09%09Siqueira_IR). Siqueira, [C.A](D:medlinesearchresults?keyword_field=au&keywords=%09%09Netto_CA). Netto et al. // Redox. Rep. – 2002. – № 7. – P. 95-102.

1. Protective properties of butanolic extract of the Calendula officinalis L. (marigold) against lipid peroxidation of rat liver microsomes and action as free radical scavenger / [C.A](D:medlinesearchresults?keyword_field=au&keywords=%09%09Cordova_CA). Cordova, [I.R](D:medlinesearchresults?keyword_field=au&keywords=%09%09Siqueira_IR). Siqueira, [C.A](D:medlinesearchresults?keyword_field=au&keywords=%09%09Netto_CA). Netto et al // Redox. Rep. – 2002. – №7. – P. 95-102.
2. Pseudohypericin is necessary for the light-activated inhibition of prostaglandin E2 pathways by a 4 component system mimicking an Hypericum perforatum fraction / D. Kimberly, L. Matthew, D. Jeffrey et al. // Phytochemistry. – 2008. – Vol. 69, №. 12. – Р. 2354-2362.
3. Quality method for medical plant materials / World Health Organisation. – Geneva, 1998. – 115 p.
4. [Quantificationofcoumarinderivatives in Noni (Morinda citrifolia) and their contribution of quenching effect on reactive oxygen species /](http://web.ebscohost.com/ehost/viewarticle?data=dGJyMPPp44rp2%2fdV0%2bnjisfk5Ie46bVMsKqvSq6k63nn5Kx95uXxjL6nsEezpbBIrq6eT7iptFKvq55Zy5zyit%2fk8Xnh6ueH7N%2fiVaunt0m3r69Nt6e2PurX7H%2b76PM%2b4ti7ebfepIzf3btZzJzfhrups0uxpq5IsJzkh%2fDj34y73POE6urjkPIA&hid=7) Ikeda Rie, Wada Mitsuhiro, Nishigaki Toshiaki, Nakashima Kenichiro // Food Chemistry. – 2009. – Vol. 113, № 4. – Р. 1169-1172.
5. Raffaelli B., Hoikkala A., // J. Chpomatorg. B. – 2002. – Vol. 777. – P. 29-43.
6. Recent research on pyrrole alkaloids / W. Philip, P. Quesnea,   
   Y. Donga, A. Blythe // Chemical and Biological Perspectives. – 1999. – №. 13. – Р. 237-287.
7. Respiratory Problems // Ambulatory Pediatric Care / ed. by R.A. Dershewitz. – Philadelphia: Lippincott-Raven, 1993. – P. 599-633.
8. Robert O. Novel sustained release microspheres for pulmonary drug delivery / O. Robert, K. Rupi, W. Ian // Journal of Controlled Release. – 2005. – Vol. 104, № 1. – P. 79-90.
9. Romero R., Gazquez M., Sanchez-Vinas M. // LC-GC. – 2002. – Vol. 20, №1. – P. 72-80.
10. [Rutin in buckwheat herbs grown at different UV-B radiation levels: comparison of two UV spectrophotometric and an HPLC method](http://web.ebscohost.com/ehost/viewarticle?data=dGJyMPPp44rp2%2fdV0%2bnjisfk5Ie46bVMsKqvSq6k63nn5Kx95uXxjL6nsEezpbBIrq6eT7irr1Kwrp5Zy5zyit%2fk8Xnh6ueH7N%2fiVaunt0m3r69Nt6e2PurX7H%2b76PM%2b4ti7e%2bvb4oWk6t9%2fu7fMPt%2fku0mwp7JPtamuPuTl8IXf6rt%2b8%2bLqjOPu8gAA&hid=116) / S. Kreft, B. Strukelj, A. Gaberscik et al. // Journal of Experimental Botany. – 2002. – Vol. 53, № 375. – Р. 1801-1804.
11. Said Laik Ali. Results of ultraviolet and visible absorption spectrophotometry – collaborative trial / Ali Said Laik, Daas Arnold, Castle Peter // Pharmeuropa. – 2003. – Vol. 15, № 4. – P. 633-636.
12. Salgado H. R. Development and validation of an UV spectrophotometric method for determination of gatifloxacin in tablets / H. R. Salgado, C. L. Oliveira // Pharmazie. – 2005. – №4. – P. 263-264.
13. Schaeffer A.J. Summary Consensus Statement: Diagnosis and Management of Chronic Prostatitis / A.J. Schaeffer, W. Weindner, G.A. Barbalias // Eur Urol. – 2003. – Vol. 2, № 2. – P. 1-4.
14. Schieber A., Keller P., Carle R. // J. Chpomatorg. – 2001. – Vol. 910. – P. 265-273.
15. Secondary metabolites from the aerial parts of Salvia palaestina Bentham / G. Cioffi, A. Bader, A. Malafronte et al. // Phytochemistry. – 2008. – Vol. 69. – № 4. – Р. 1005-1012.
16. Sheldrick G.M. SHELXTL / PC. Versions 5.10. An Integrated System for Solving, Refining and Dispayning Crystal Structures from Diffraction Data, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA – 1998.
17. Siegfried E. Antimicrobial acylphloroglucinols and dibenzyloxy flavonoids from flowers of Helichrysum gymnocomum / E. Siegfried, F. Sandy // Phytochemistry. – 2008. – Vol. 69, № 8. – Р. 1745-1749.
18. Smith B. Fundamentals of Molecular Absorption Spectroscopy / B. Smith. – Theory and Practice, 2002. – P. 1-41.
19. Sokeland J. Combined sabal and urtica extract compared with finasteride in men with bening prostatic hyperplasia: analysis of prostate volume and therapeutic outcome / J. Sokeland // Br. J. Urol. – 2000. – Vol. 86, №6. – P. 439-442.
20. Streeter A.J. Handbook of Pharmaceutical Analysis / A.J. Streeter. – New York: Marcel Dekker, 2002. – 585 p.
21. Strong K.M. African Plum and Bening Prostatic Hypertrophy / K.M. Strong // Journal of Herbal Pharmacotherapy. – 2004. – Vol. 4, № 1. – P. 41-46.
22. Stuhlemmer U. // Z. Phytother. – 2003. – Vol. 24, №3. – P. 120-218.
23. Syte K. Fraktionierte Evacolation / K. Syte // Pharm. Ztg. – 1965. – Vol. 46, №3. – P. 1614-1615.
24. The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use // ICH Harmonised Tripartite Guideline. – Brussels, 2002.
25. The common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use // ICH Harmonised Tripartite Guideline. – 2002.
26. The International Pharmacopoeia – WHO. – 3th ed. – Geneva.
27. The Japanese Pharmacopeia. – XIV ed. – 2001. – 1090 p.
28. The rules governing medicinal products in the European Union. ― Volume 4. ― Good manufacturing practice. ― Medicinal products for human and veterinary use. ― Guide to good manufacturing practice for medicinal roducts.
29. [The simultaneous determinationofcoumarinsin Angelica gigas root by high performance liquid chromatography–diode array detector coupled with electrospray ionization/mass spectrometry /](http://web.ebscohost.com/ehost/viewarticle?data=dGJyMPPp44rp2%2fdV0%2bnjisfk5Ie46bVMsKqvSq6k63nn5Kx95uXxjL6nsEezpbBIrq6eTrimt1Kupp5Zy5zyit%2fk8Xnh6ueH7N%2fiVaunt0m3r69Nt6e2PurX7H%2b76PM%2b4ti7ebfepIzf3btZzJzfhruotkyuqbZOsZzkh%2fDj34y73POE6urjkPIA&hid=101) Ahn Mi-Jeong, Lee Mi Kyeong, Kim Young Choong // Journal **of** Pharmaceutical & Biomedical Analysis. –2008. – Vol. 46, №2. – Р. 258-266.
30. The United States Pharmacopeia: The National Formular XXVII/ 19. – 2004. – P. 2622-2625.
31. Theiss B. The Family Herbal / B. Theiss, P. Theiss // Rochester: Healinq arts press, 1999. – 281 p.
32. There Paper for Discussion – Effective Drug Regulation: What Can Countries Do? / World Health Organization. – Geneva, 1999. – 53 p.
33. United States Pharmaacopeia. – 24 ed. – Rockville, 2000. – 2569 p.
34. Urtica: therapeutic and nutritional aspects of stinging nettles / ed. by G. Kavalali. – London; New York: Taylor&Francis Group, 2003. – 83 p.
35. Validation of Analytical Procedures: Methodology. Recommended for Adoption at. Step 4 of the ICN Process on 6 November 1996 by the ICN Steering Committee.
36. [Vierikova M.](javascript:__doLinkPostBack('detail','ss%257E%257EAR%2520%252522Vierikova%25252c%2520M%252E%252522%257C%257Csl%257E%257Erl','');) Determination of Coumarin in Food Using Ultra-Performance Liquid Chromatography-Electrospray-Tandem Mass Spectrometry / [M.](javascript:__doLinkPostBack('detail','ss%257E%257EAR%2520%252522Vierikova%25252c%2520M%252E%252522%257C%257Csl%257E%257Erl','');) Vierikova, [R.](javascript:__doLinkPostBack('detail','ss%257E%257EAR%2520%252522Germuska%25252c%2520R%252E%252522%257C%257Csl%257E%257Erl','');) Germuska, [J.](javascript:__doLinkPostBack('detail','ss%257E%257EAR%2520%252522Lehotay%25252c%2520J%252E%252522%257C%257Csl%257E%257Erl','');) Lehotay // [Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies](javascript:__doLinkPostBack('detail','mdb%257E%257Ea9h%257C%257Cjdb%257E%257Ea9hjnh%257C%257Css%257E%257EJN%2520%252522Journal%2520of%2520Liquid%2520Chromatography%2520%252526%2520Related%2520Technologies%252522%257C%257Csl%257E%257Ejh','');). – 2009. – Vol. 32, № 1. – Р. 95-105.
37. Voirin B. Free flavonoid aglycones as markers of parentage in Mentha aquatica, M. citrata, M. spicata and M. x piperita / B. Voirin, C. Bayet // Phytochemistry. – 1999. – Vol. 50, №. 5. – P. 1189-1193.
38. Watson D.G. Pharmaceutical analysis: A textbook for Pharmacy Students and Pharmaceutical Chemists / D.G. Watson. – Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999. – 337 p.
39. Weighing on analytical balances. United States Pharmacopoeia. USP 24-NF 19. Supplement Two-CD-ROM version. – 2000.
40. [Weinig C](javascript:__doLinkPostBack('detail','ss%257E%257EAU%2520%252522Weinig%2520C%252522%257C%257Csl%257E%257Erl','');). Testing adaptive plasticity to UV: costs and benefits of stem elongation and light-induced phenolics / [C](javascript:__doLinkPostBack('detail','ss%257E%257EAU%2520%252522Weinig%2520C%252522%257C%257Csl%257E%257Erl','');). Weinig, [K. Gravuer](javascript:__doLinkPostBack('detail','ss%257E%257EAU%2520%252522Gravuer%2520KA%252522%257C%257Csl%257E%257Erl','');), [N. Kane](javascript:__doLinkPostBack('detail','ss%257E%257EAU%2520%252522Kane%2520NC%252522%257C%257Csl%257E%257Erl','');) // Department of Ecology and Evolutionary Biology. – 2004. – Vol. 58, №12. –   
    P. 2645-2656.
41. WHO Expert Committee on Specification for Pharmaceutical Preparations Thirty-seven Report (WHO TRS, №908). – World Health Organization. – Geneva, 2003. – 136 p.
42. WHO monographs on selected medicinal plants. – Geneva: World Heals Organization, 2002. – Vol. 2. – 357 p.
43. WHO monographs on selected medicinal plants. – Geneva: World Heals Organization, 1999. – Vol. 1. – 299 p.
44. Wilt T. Phytoterapy for benign prostatic hyperplasia / T. Wilt,   
    A. Ishani, I. Rutks // Public Health Nutr. – 2000. – Vol. 3, №4 A. – P. 459-472.
45. Winfried M. Advances in lung imaging techniques for the treatment of respiratory disease / M. Winfried, M. Gabriele, G. Wolfgang // Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies. – 2008. – Vol. 5, №2 – P. 87-92.
46. World health organization: Inventory of medical plans and complitation of a list of the most widely used plants / ed. by G. Penso // DPM/WP/78.2. – Geneva. – 1978. – 37 p.
47. World health organization: Proposed international botanical names (IBN) for medical plants included in the “Initial list of medical plants widely used throughout the world” / ed. by G. Penso // DPM/80.4. – Geneva, 1980. – 35 p.
48. Wrezel P.W. Validation and implementation of in-process control HPLC assays for active pharmaceutical ingredients / P.W. Wrezel, I. Chion, M.S. Hussain // LC-GC. – 2004. – Vol. 22, № 10. – P. 1006-1009.
49. Xing-Nuo Li. Isoprenylated flavonoids from the roots of Sophora tonkinensis / Xing-Nuo Li, Na Sha, Hai-Xia Yan // Phytochemistry Letters. – 2008. – Vol. 1, № 1. – Р. 163-167.
50. Yash P. K. Handbook of Reference Methods for Plant Analysis / P.K. Yash – London: CRC Press, 1998. – 287 p.
51. Yuan-gang Zu. Ортогональный эксперимент по оптимизации ультразвуковой экстракции флавоноидов из Hippophae rhamnoides L. / Zu Yuan-gang, Zhao Chun-jian, Fu Yu-jie // Chem. and Ind. forest Prod. – 2005. – Vol. 25, № 3. – P. 85-88.
52. Yulia Procopenko, Victoria Georgiants, Lilia Vishnevskaya, Oleg Golovchenko/ Modern phytotherapy in dermatology and gynecology// 7th International Congress of Young Medical Scientists. – Poznan, Poland, 20-22 May, 2007. – P. 200.
53. Zermann D.H. Neurophysiology of the pelvic floor: its role in prostate and pelvic pain / D.H. Zermann, R.A. Schmidt // Textbook of Prostatitis-Oxford: ISIS Medical Media, 1999. – P. 95-105.
54. Zhang Q. Effects of the polysaccharide fraction of Urtica fissa on castrated rat prostate hyperplasia induced by testosterone propionate / Q. Zhang, L. Li, L. Liu // Phytomedicine. – 2008.– Vol. 15, № 9. – P. 653-782.
55. Zhen L. A mannose-binding lectin from Sophora flavescens induces apoptosis in HeLa cells / L. Zhen, L. Bo, Z. Zi-Ting // Phytomedicine. – 2008.– Vol. 15, № 10. – P. 783-906.

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