

Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет

ФЕДОСОВ АНДРІЙ ІГОРЕВИЧ



УДК 615.32:582.998.16:582.573.16:54.061/.062:615.24

ТЕОРЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ТА ПРАКТИЧНЕ ВИРШЕННЯ ПРОБЛЕМИ
РОЗРОБКИ ТА ВИРОБНИЦТВА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ
ОРГАНІВ ТРАВЛЕННЯ

15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора фармацевтичних наук

Запоріжжя – 2018

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Національному фармацевтичному університеті Міністерства охорони здоров'я України

Науковий консультант доктор фармацевтичних наук, професор **Кисличенко Вікторія Сергіївна**, Національний фармацевтичний університет, завідувач кафедри хімії природних сполук

Офіційні опоненти:

доктор фармацевтичних наук, професор **Мазулін Олександр Владиленович**, Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, завідувач кафедри фармакогнозії, фармацевтичної хімії та технології ліків;

доктор фармацевтичних наук, професор **Марчишин Світлана Михайлівна**, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України», завідувач кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою

доктор фармацевтичних наук **Гудзенко Андрій Вікторович**, ПВНЗ «Київський медичний університет», завідувач кафедри хімії

Захист відбудеться «30» листопада 2018 року о 10⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 17.600.03 при Запорізькому державному медичному університеті (69035, м. Запоріжжя, вул. Маяковського, 26).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Запорізького державного медичного університету (69035, м. Запоріжжя, вул. Маяковського, 26).

Автореферат розісланий «29» жовтня 2018 року.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради



С. О. Васюк

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Кількість хворих із патологіями шлунково-кишкового тракту за даними Центру статистики МОЗ України станом на 1 січня 2018 року досягла майже 8 млн чоловік. Захворювання органів травлення в Україні займають третє місце, а за причинами смертності – п'яте. Спостерігається сумна динаміка: за останні 5 років поширеність захворювань травної системи збільшилась майже на 25%, а рівень смертності – на 14%, що пов'язано з погіршенням економічної ситуації та екологічних умов у країні. Найбільший відсоток у переліку хвороб травної системи припадає на гастрит, дуоденіт, виразкову хворобу шлунку та дванадцятипалої кишки, холецистит та панкреатит, переважно в хронічних станах.

Для лікування гострих та хронічних проявів цих захворювань найчастіше застосовують синтетичні препарати, однак вони мають окрім вираженого терапевтичного впливу і значний побічний ефект, протипоказання до застосування.

Лікарські рослини та лікарська рослинна сировина здавна використовуються сучасною медициною для лікування різних захворювань завдяки наявності споріднених до організму людини БАР, які легко включаються у метаболічні процеси людського організму, м'яко коригують патологічні стани та відновлюють захисні механізми організму. Лікарські рослини характеризуються полівалентністю фармакологічної дії, яка зростає при спільному застосуванні ЛРС з різним хімічним складом діючих речовин, високою фізіологічністю, низькою токсичністю й подібністю до продуктів метаболізму людського організму, безпечністю тривалої терапії засобами рослинного походження. Застосування їх у схемах лікування та профілактики захворювань дозволяє підвищити ефективність такої терапії, зменшити частоту рецидивів, знизити ризик побічних та алергічних проявів.

В останні роки з'явилась значна кількість наукових праць вітчизняних вчених, присвячених розробці рослинних зборів, дослідженню їх хімічного складу, фармакологічної активності (Савич О. А., 2014; 2015; 2016 та Шульга Л. І., 2013; 2015). Закордонні дослідники спробували розробити підходи до стандартизації рослинних зборів, що використовуються в урології, стоматології та гінекології (Яцюк В. Я., 2009; Доброхотов Д. А., 2011; Головина Н. В., 2016; Полуектова Т. В., 2010; 2011).

Зустрічаються окремі публікації щодо застосування сучасних методів встановлення компонентного складу та визначення кількісного вмісту БАР у рослинних зборах з проносною, антибактеріальною та протизапальною діями (Шмигаєва А. А., 2014; 2016; Куркин В. А., 2015; Кузьменко А. Н., 2009). У 2008 році Пупикина К. О. (Росія) захистила дисертацію на здобуття наукового ступеня доктора наук, присвячену розробці технології та методів стандартизації рослинних зборів та отриманих з них екстрактів на основі ефіроолійних рослин, які розповсюджені на теренах Республіки Башкортостан, для лікування та профілактики виразкової хвороби шлунку, панкреатиту, гепатиту та дисбіозу.

Однак, на даний час немає узагальнених підходів до розробки складу, стандартизації та технології виробництва зборів на основі ЛРС.

Ідентифікацію та порядок виготовлення рослинних зборів викладено у монографії «Збори» ДФУ 2.0. У ДФУ 2.0 та доповненнях 2.1 та 2.2 включено монографії на 240 видів лікарської рослинної сировини. Однак, вітчизняні стандарти для аналізу багатокомпонентних рослинних зборів в Україні відсутні.

Для лікування захворювань травної системи широко використовують такі відомі лікарські та харчові рослини – артишок колючий (*Cynara scolymus L.*) та часник посівний (*Allium sativum L.*), які здавна вирощуються в Україні. Маючи унікальний хімічний склад вони різнобічно впливають на організм людини. Наприклад, екстракти артишоку колючого мають противиразкову, жовчогінну, гепатопротекторну, протизапальну, сечогінну дії, нормалізують травлення та моторику ШКТ, сприяють зниженню рівня глюкози в крові. Екстракти часнику посівного виявляють протизапальні, антибактеріальні, антиоксидантні, антидіабетичні, антисклеротичні властивості, збуджують секрецію травних залоз. Однак, хімічний склад вище наведених рослин із застосуванням сучасних методів дослідження вивчений недостатньо, відсутні методи контролю якості на лікарську рослинну сировину – артишоку колючого суцвіття, часнику посівного цибулини та листя, що створює перспективу для їх подальшого дослідження.

Тому теоретичне обґрунтування підходів до розробки складу та технології виробництва багатокомпонентних шлункових зборів, експериментальне підтвердження оптимальності їх складу, фітохімічне дослідження суцвіть артишоку колючого, цибулин та листя часнику посівного, лікарських засобів на основі їх комбінацій та розробка методів контролю якості на розроблені збори, сировину артишоку колючого, часнику посівного та лікарських засобів на їх основі є актуальним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету «Фармакогностичне дослідження лікарської рослинної сировини та розробка фітотерапевтичних засобів на її основі» (номер державної реєстрації 0114U000946).

Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні Вченої ради НФаУ протокол № 4 від 21.12.2015 р.

Дисертантом особисто проведено розробку алгоритму складання багатокомпонентних зорів та запропоновано технологію їх виготовлення, проведено фармакогностичний аналіз розроблених шлункових зборів, сировини артишоку колючого, часнику посівного та дієтичної добавки «Альцинара», розроблено методики кількісного визначення гідроксикоричних кислот та поліфенольних сполук у перерахунку на цинарин у таблетках дієтичної добавки «Альцинара».

Мета і завдання дослідження. Метою дисертаційної роботи було теоретичне обґрунтування та експериментальне підтвердження сучасних підходів до оптимізації досліджень з розробки багатокомпонентних лікарських форм для терапії та профілактики захворювань травної системи на основі лікарської рослинної сировини.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- провести пошук, аналіз і узагальнення даних наукової літератури щодо сучасного стану профілактики та лікування захворювань органів травної системи методами фітотерапії та стосовно ботанічної характеристики, хімічного складу, застосування в медицині артишоку колючого та часнику посівного;
- провести аналіз вітчизняного ринку лікарських засобів для лікування органів травної системи і встановити тенденції його розвитку;
- сформулювати основні наукові підходи та запропонувати послідовність дій для розробки складу багатокомпонентних лікарських зборів;
- науково обґрунтувати та розробити раціональний склад та технологію виробництва багатокомпонентних рослинних зборів для профілактики та лікування захворювань органів травної системи;
- провести комплексне фармакогностичне дослідження запропонованих багатокомпонентних шлункових зборів, артишоку суцвіть українського та французького походження, часнику листя, часнику цибулин та дієтичної добавки «Альцинара» та встановити якісний склад і визначити кількісний вмісту БАР у досліджуваних об'єктах;
- розробити методики ідентифікації та визначення кількісного вмісту БАР у таблетках дієтичної добавки «Альцинара»;
- визначити показники якості за вимогами ДФУ та технологічні параметри запропонованих багатокомпонентних рослинних зборів, артишоку суцвіть, часнику листя та цибулин.
- дослідити морфолого-анатомічну будову компонентів шлункових зборів, артишоку суцвіть, часнику листя та цибулин та встановити їх основні макро- та мікроскопічні діагностичні ознаки;
- підтвердити перспективність усіх розроблених лікарських засобів дослідженнями фармакологічної активності;
- розробити методи контролю якості на запропоновані багатокомпонентні рослинні збори, артишоку суцвіття, часнику листя, часнику цибулини та лікарський засіб на їх основі;

Об'єкт дослідження – розробка складу багатокомпонентних лікарських рослинних зборів, комплексне фармакогностичне вивчення запропонованих шлункових зборів, артишоку суцвіть українського та французького походження, часнику листя, часнику цибулин та дієтичної добавки «Альцинара».

Предмет дослідження – теоретичне обґрунтування та формування підходів до розробки складу та технології виробництва багатокомпонентних лікарських рослинних зборів, дослідження якісного складу та визначення кількісного вмісту БАР у запропонованих шлункових зборах, артишоку суцвіттях українського та французького походження, часнику листі, часнику цибулинах та дієтичній добавці «Альцинара» та розробка методів контролю якості на них.

Методи дослідження. Для вивчення якісного складу та визначення кількісного вмісту БАР у шлункових зборах, сировині артишоку колючого, часнику посівного та дієтичній добавці «Альцинара», використовували методи ПХ, ТШХ, ГХ, ВЕРХ, атомно-абсорбційної спектроскопії, титриметрії та

спектрофотометрії. Вивчення анатомічної будови лікарської рослинної сировини проводили за допомогою мікроскопу та фотокамери. Фармакологічну активність вивчали *in vivo*. Результати експериментальних досліджень обробляли статистичними методами.

Наукова новизна отриманих результатів. У дисертаційній роботі представлені результати щодо теоретичного обґрунтування та практичного вирішення проблеми розробки складу багатокomпонентних рослинних зборів для профілактики та лікування захворювань органів травлення, їх стандартизації та розробки методів контролю якості.

Проведено маркетинговий аналіз ринку лікарських засобів для лікування кислотозалежних захворювань і гепатобіліарної патології.

Вперше проведено теоретичне обґрунтування та формування основних підходів до розробки складу та технології виробництва багатокomпонентних лікарських рослинних зборів (алгоритм розробки). Запропоновано склад зборів для лікування та профілактики захворювань ШКТ та ГБС.

Проведено комплексне фармакогностичне вивчення якісного складу та визначення кількісного вмісту БАР у запропонованих шлункових зборах, артишоку суцвіттях українського та французького походження, часнику листі та цибулинах та таблетках дієтичної добавки «Альцинара».

У досліджуваних об'єктах встановлено мономерний склад вільних та з'язаних цукрів, виявлено вільні аліфатичні та ароматичні карбонові кислоти, гідроксикоричні кислоти, поліфенольні сполуки, флавоноїди, поліфенольні сполуки, хлорофіли, каротиноїди, сульфурвмісні сполуки, сесквітерпенові лактони та ефірну олію.

Вперше методами ВЕРХ встановлено компонентний склад та визначено кількісний вміст фенольних сполук, сесквітерпенових лактонів та амінокислот у досліджуваних видах сировини: у артишоку суцвіттях українського та французького походження, часнику листі. Методом ГХ-МС проведено ідентифікацію та визначено кількісний вміст інуліну та жирних кислот у досліджуваних об'єктах. Методом ААС вивчено мінеральний склад досліджуваних видів сировини.

Методом титриметрії визначено вміст суми вільних аліфатичних та ароматичних карбонових кислот у запропонованих шлункових зборах, артишоку суцвіттях українського та французького походження, часнику листі та цибулинах та дієтичній добавці «Альцинара». Спектрофотометричним методом визначено кількісний вміст аскорбінової кислоти, суми гідроксикоричних кислот, суми флавоноїдів, суми поліфенольних сполук, сульфурвмісних сполук та суми амінокислот у цих об'єктах. Методом гравіметрії визначено кількісний вміст суми полісахаридів та їх фракційний склад, методом перегонки з водяною парою визначено кількісний вміст ефірної олії у запропонованих шлункових зборах, досліджуваній сировині артишоку колючого та часнику посівного.

Вперше визначено показники якості згідно вимог ДФУ у об'єктах, що вивчалися, та їх технологічні параметри.

Методом спектрофотометрії визначено вміст гідроксикоричних кислот,

флавоноїдів та поліфенольних сполук у настоях із досліджуваних шлункових зборів у співвідношенні сировини до екстрагенту 1:10 та 1:40. Вперше визначено кількісний вміст гідроксикоричних кислот, флавоноїдів та поліфенольних сполук у водних, 40% та 70% етанольних витяжках із артишоку суцвіть, часнику листя та цибулин.

Досліджено морфолого-анатомічну будову та встановлено основні макро- та мікроскопічні діагностичні ознаки компонентів шлункового збору № 1, шлункового збору № 3, артишоку суцвіть, часнику листя та цибулин.

Розроблено проекти методів контролю якості «Шлунковий збір № 1», «Шлунковий збір № 3», «Артишоку суцвіття», «Часнику листя», «Часнику цибулини» та «Альцинара»

Розроблено методики кількісного визначення гідроксикоричних кислот та поліфенольних сполук у перерахунку на цинарин у таблетках дієтичної добавки «Альцинара».

Проведено вивчення гострої та хронічної токсичності, гіполіпідемічної, антиатерогенної, гепатопротекторної та жовчогінної активностей дієтичної добавки «Альцинара».

Новизна проведених досліджень підтверджена патентом України на корисну модель № 111355 від 10.11.2016 «Спосіб якісного та кількісного визначення біологічно активних речовин у фітозасабах з артишоку».

Методика визначення кількісного вмісту поліфенольних сполук спектрофотометричним методом у перерахунку на цинарин у дієтичній добавці «Альцинара» була взята за основу при розробці інформаційного листа про нововведення в галузі охорони здоров'я «Методика визначення кількісного вмісту поліфенолів у добавці дієтичній», м. Київ, 2016 р.

Практичне значення отриманих результатів. Результати дисертаційної роботи були використані при опрацюванні технології одержання шлункового збору № 1 та шлункового збору № 3. Запропонована технологія та методи контролю якості шлункового збору № 1 було впроваджено у промислове виробництво ПАТ «Лубнифарм» (реєстраційне посвідчення № UA/12584/01/01), що підтверджено актом впровадження технології та методів контролю якості шлункового збору у промислове виробництво ПАТ «Лубнифарм», виданий головою правління ПАТ «Лубнифарм» І. В. Кравченко від 2018 року, а шлункового збору № 3 – у промислове виробництво ПрАТ «Ліктрави» (реєстраційне посвідчення № UA/1900/01/01).

Методику визначення кількісного вмісту поліфенольних сполук у таблетках дієтичної добавки «Альцинара» апробовано, впроваджено у технологічний процес ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», затверджено в ТУУ 10.8-23518596-004:2013 від 31.07.2013 р. та підтверджено актом впровадження розроблених методик контролю якості дієтичної добавки «Альцинара». Планом розробки та реєстрації препаратів у 2017-2020 р.р. ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» з 2016 р. передбачено комплекс робіт щодо створення препарату «Альцинара» на основі одноіменної дієтичної добавки.

За результатами проведених досліджень розроблено проекти методів

контролю якості «Шлунковий збір № 1». «Шлунковий збір № 3», «Артишоку суцвіття», «Часнику листя», «Часнику цибулини», «Альцинара».

Результати проведених досліджень впроваджено у науково-дослідну роботу кафедри якості, стандартизації та сертифікації ліків Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків); кафедри фармації Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (м. Вінниця); кафедри фармації Таджицького національного університету (м. Душанбе); кафедри фармакогнозії та організації економіки фармації Таджицького державного медичного університету імені Абуалі ібні Сіно (м. Душанбе); кафедри фармакогнозії та ботаніки Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (м. Київ); кафедри фармації Навчально-наукового інституту післядипломної освіти ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України» (м. Тернопіль); кафедра фармацевтичної хімії та фармакогнозії ПВНЗ «Київський медичний університет».

Особистий внесок здобувача. Особисто автором проведено:

- пошук, аналіз та узагальнення наукових інформаційних джерел за темою дисертаційної роботи, проведено маркетинговий аналіз сучасного вітчизняного фармацевтичного ринку лікарських засобів для лікування захворювань травної системи;

- сформовано наукові підходи та розроблено порядок дій при складанні багатокомпонентних прописів лікарських рослинних зборів, запропоновано технологію їх виробництва. Запропонована технологія та методи контролю якості шлункового збору № 1 були впроваджено у промислове виробництво ПАТ «Лубнифарм», а шлункового збору № 3 – у промислове виробництво ПрАТ «Ліктрави»;

- за допомогою сучасних методів аналізу виявлено та визначено кількісний вміст різних груп БАР, зокрема вуглеводів (вільних та зв'язаних цукрів, суми водорозчинних полісахаридів, інуліну), вільних аліфатичних та ароматичних карбонових кислот, зокрема, кислоти аскорбінової, насичених та ненасичених монокарбонових (жирних) кислот, поліфенольних сполук, гідроксикоричних кислот, флавоноїдів, хлорофілів та каротиноїдів, сульфуровмісних сполук, сесквітерпенових лактонів, ефірної олії, макро- та мікроелементів, амінокислот в усіх досліджуваних об'єктах.

- визначено показники якості згідно вимог ДФУ досліджуваних шлункових зборів, артишоку суцвітть, часнику листя та цибулин та визначено їх технологічні параметри;

- визначено кількісний вміст БАР у настоях із шлункових зборів у співвідношенні сировини до екстрагенту 1:10 та 1:40, а також у водних, 40% та 70% етанольних витяжках із артишоку суцвітть, часнику листя та цибулин;

- досліджено морфолого-анатомічну будову та встановлено основні діагностичні ознаки шлункового збору № 1, шлункового збору № 3. Артишоку суцвітть, часнику листя та цибулин;

- розроблено методики кількісного визначення гідроксикоричних кислот

та поліфенольних сполук у перерахунку на цинарин у таблетках дієтичної добавки «Альцинара», які було апробовано та впроваджено в технологічний процес ПАТ НВЦ «Борщагівського ХФЗ».

Було розроблено інформаційний лист «Методика визначення кількісного вмісту поліфенолів у добавці дієтичній» на основі методики визначення кількісного вмісту поліфенольних сполук спектрофотометричним методом у перерахунку на цинарин у таблетках дієтичної добавки «Альцинара».

За результатами розробки методики кількісного визначення полуфенольних сполук у перерахунку на цинарин одержано патент України на корисну модель № 111355 У від 10.11.2016 р. «Спосіб якісного та кількісного визначення біологічно активних речовин у фітозасабах з артишоку».

– розроблено проекти методів контролю якості «Шлунковий збір № 1», «Шлунковий збір № 3», «Артишоку суцвіття», «Часнику листя», «Часнику цибулини», «Альцинара»;

Наукові роботи опубліковані у співавторстві з Кисличенко В. С., Шаламай А. С., Добровольним О. О., Гладухом Є. В., Грінцовим Є. Ф., Морозом В. А., Тимченко Ю. В., Семеновим А. М., Кисличенко О. А., Новосел О. М., Семенченко О. М., Міщенко В. А., Журавель І. О., Сагайдак-Нікітюк Р. В., Доровським О. В., Гур'євою І. Г., Волковою А. В., Пазюк Д.-М. В.

Співавторами наукових праць є науковий консультант та науковці, спільно з якими проведені дослідження. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить фактичний матеріал і основний творчий доробок.

Постановка мети та завдань, обговорення результатів проведені та обговорені разом із науковим консультантом.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня: Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики» (Львів, 20-21 грудня 2013 р.), IV науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, 16-17 жовтня 2014 р.), Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми народної і нетрадиційної медицини» (Київ, 16-17 жовтня 2014 р.), Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Интеграция образования, науки и производства в фармации» (Ташкент, 11-12 ноября 2014 р.), 15th International Congress of the International Society for Ethnopharmacology (Petra-Jordan, 05-08 May, 2015 р.), IV Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Хімія природних сполук» (Тернопіль, 21-22 квітня 2016 р.), VIII Національному з'їзді фармацевтів України «Фармація XXI століття: тенденції та перспективи» (Харків, 13-16 вересня 2016 р.), International conference on science and society «Biorisacy and Phytomedicine» (Mainz-Germany, July 24-28, 2017 р.), Міжнародній науково-практичній конференції, присвяченій 25-річчю з дня відкриття в Україні спеціальності «Промислова фармація» (Харків, 29-30 вересня 2017 р.), II Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (Харків, 1-2 березня 2018 р.), I Міжнародній науково-

практичній інтернет-конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження» (Харків, 5 квітня 2018 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Синтез і аналіз біологічно активних речовин і лікарських субстанцій», присвяченій 80-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора Гайдукевича Олександра Миколайовича (Харків, 12-13 квітня 2018 р.).

Апробацію дисертаційної роботи проведено на засіданні апробаційної ради зі спеціальності «Фармацевтична хімія та фармакогнозія» (15.00.02) Національного фармацевтичного університету від 29 травня 2018 року.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 34 роботи, у тому числі 21 стаття у наукових фахових виданнях, 4 з яких у закордонних виданнях, 11 тез доповідей, 1 інформаційний лист, 1 патент України на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 531 сторінці машинописного тексту, складається зі вступу, 6 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел, 9 додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 283 сторінка друкованого тексту. Робота ілюстрована 61 таблицею, 70 рисунками. Список використаних джерел містить 524 найменувань, з них 199 кирилицею та 325 латиною.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Сучасний стан профілактики та комплексної терапії захворювань шлунково-кишкового тракту за допомогою лікарських рослин (Огляд літератури)

Проаналізовано та узагальнено відомості стосовно основних нозологічних одиниць хвороб травної системи, принципів фітотерапії та видів ЛРС, які використовуються при цьому. Наведено дані стосовно ботанічної характеристики, хімічного складу та застосування в медицині артишоку колючого та часнику посівного, а також загальні відомості щодо фармакологічного впливу на організм деяких груп БАР. Таким чином, актуальним є питання стандартизації та удосконалення методів контролю якості лікарської рослинної сировини.

Прилади, методи, методики та реактиви, використані при проведенні досліджень

У розділі наведено відомості про об'єкти, матеріали, обладнання та методики, які були використані при проведенні експериментальної частини дисертаційної роботи. Наведено компонентний склад розроблених шлункових зборів та інформацію щодо заготівлі сировини артишоку колючого (*Cynara scolymus L.*) та часнику посівного (*Allium sativum L.*), дані про склад та виробника дієтичної добавки «Альцинара».

Артишок колючий (*Cynara scolymus L.*) та часник посівний (*Allium sativum L.*) є

досить відомими харчовими та лікарськими рослинами, які використовуються для одержання ЛЗ вітчизняного та закордонного виробництва, харчових добавок, що входять до складу ЛЗ для лікування шлунково-кишкових патологій: «Хофітол» (Франція), «Артишока екстракт» (Україна), «Гербіон Алліум» (Словенія), «Алохол» (Україна).

Керуючись програмою імпортозаміщення ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» розробив склад та технологію дієтичної добавки «Альцинара», методи контролю якості якої та розробка ТУУ були запропоновані, розроблені та викладені у даній дисертаційній роботі.

Склад вибраних для проведення фітохімічних досліджень, стандартизації та подальшого впровадження шлункових зборів наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Склад вибраних для фітохімічних досліджень, стандартизації та подальшого впровадження багатокомпонентних шлункових зборів

Назва збору	Склад збору	Захворювання, при яких рекомендується використовувати збір
1	2	3
Шлунковий збір № 1	Ромашки квітки 1ч. Деревію трава 1ч. Календули квітки 1ч. Звіробію трава 1ч. М'яти перцевої листя 1ч	Функціональна диспепсія, метеоризм, виразка шлунку та дванадцятипалої кишки
Шлунковий збір № 2	Льону насіння 3ч Подорожника великого листя 2ч Липи квітки 3ч Кмину плоди 1ч Арніки квітки 1ч	Хронічний гастрит з підвищеною секрецією, виразка шлунку та дванадцятипалої кишки, диспепсія
Шлунковий збір № 3	Крушини кора 3ч. Кропиви листя 3ч. Валеріани кореневища з коренями 1ч. М'яти перцевої листя 2ч. Аїру кореневища 1ч.	Диспепсія, запор
Шлунковий збір № 5	Аїру кореневище 1ч Ромашки квітки 3ч М'яти перцевої листя 2ч Меліси листя 2ч Берези листя 2ч	Хронічний гастрит із пониженою секрецією, виразка шлунку та дванадцятипалої кишки, холецистит
Шлунковий збір № 7	Цмину квітки 3ч Деревію трава 1ч М'яти перцевої листя 2ч Валеріани кореневища з коренями 1ч Ромашки квітки 3ч	Дискінезія жовчних шляхів, хронічний гепатит, холецистит, жовчнокам'яна хвороба, хронічний гастрит з пониженою секрецією,

Продовж. табл. 1

1	2	3
Шлунковий збір № 10	Льону насіння 3 ч Календули квітки 3 ч Берези листя 1 ч Коріандру плоди 1 ч Лаванди квітки 2 ч	Хронічний гастрит з підвищеною секрецією, виразка шлунку та дванадцятипалої кишки, холецистит
Шлунковий збір № 11	Кульбаби корені 2 ч Липи квітки 3 ч Фенхелю плоди 1 ч Арніки квітки 2 ч Ромашки квітки 2 ч	Хронічний гастрит з пониженою секрецією
Шлунковий збір № 12	Горобини плоди 3 ч Берези листя 2 ч Подорожника великого листя 2 ч М'яти перцевої листя 1 ч Ромашки квітки 2 ч	Хронічний гастрит з пониженою секрецією, диспепсія, холецистит
Шлунковий збір № 15	Артишоку листя 4 ч Шипшини плоди 1 ч Лаванди квітки 2 ч Полину трава 1 ч Фенхелю плоди 2 ч	Дискінезія жовчних шляхів, хронічний гепатит, жовчнокам'яна хвороба
Шлунковий збір № 19	Липи квітки 4 ч Кропиви листя 2 ч Фенхелю плоди 2 ч Аїру кореневище 1 ч Деревію трава 1 ч	Хронічний гастрит з підвищеною кислотністю, виразка шлунку та дванадцятипалої кишки

Маркетинговий аналіз ринку лікарських засобів, які впливають на травну систему

Проведено дослідження структури вітчизняного фармацевтичного ринку ЛЗ. Було визначено, що препарати групи А «Лікарські засоби, що впливають на травну систему та обмін речовин» за класифікацією АТХ входять до трійки лідерів за обсягами продажів. Аналіз представленості на ринку України зареєстрованих ЛЗ показав, що препарати для лікування кислотозалежних захворювань наявні у кількості 194 торгових назв, що складає 89,81% від зареєстрованих, а кількість препаратів для лікування захворювань печінки та жовчовивідних шляхів становить 101 найменування, що складає 90,18% від зареєстрованої кількості.

За результатами аналізу структури ринку ЛЗ для лікування кислотозалежних захворювань встановлено, що серед 194 препаратів сегменту (без урахування форм випуску) і 268 препаратів (з урахуванням форм випуску) ЛЗ вітчизняного виробництва складають відповідно 23% і 32,5% асортименту. Імпортні препарати постачаються, в основному, з Індії та Великобританії. Даний сегмент представлений у 12 лікарських формах. Необхідно зазначити, що сегмент

ринку, який аналізується, переважно представлений ЛЗ синтетичного походження. Препарати на основі ЛРС наявні на ринку у кількості 25 найменувань, що становить менше 10% від загальної кількості ЛЗ у цьому сегменті. За результатами проведеного аналізу даної підгрупи ЛЗ встановлено, що третина представлена у формі насіння (33,3% від загальної чисельності ЛЗ на основі лікарської рослинної сировини), найменш чисельними є препарати у формі збору і таблеток (по 8,3% сегменту) та у формі трави (4,2%).

Таким чином, результати аналізу структури асортименту ринку ЛЗ для лікування кислотозалежних захворювань свідчили про існуючу залежність вітчизняного споживача від імпортованих препаратів. Незважаючи на чисельність найменувань і лікарських форм, які пропонуються на ринку, переважна кількість є позиціями закордонного виробництва, що обмежує економічну і фізичну доступність ЛЗ для лікування кислотозалежних захворювань.

Аналіз тенденцій споживання ЛЗ для лікування кислотозалежних захворювань свідчить про зміну пріоритетів споживачів на користь вітчизняних препаратів, які є більш фізично й економічно доступними за сучасних умов існування фармацевтичного ринку України, зумовлюють необхідність впровадження вітчизняними виробниками в асортиментний портфель ЛЗ у рамках вектору фармацевтичної галузі на імпортозаміщення.

За результатами аналізу структури ринку препаратів для лікування гепатобіліарної патології встановлено переважну представленість ЛЗ вітчизняного виробництва у групі «Засоби, що застосовуються при біліарній патології» (55%) та закордонного у групі «Засоби, що застосовуються при захворюваннях печінки, ліпотропні речовини» (майже 57%). Даний сегмент формується 22 виробниками з 12 країн, що постачають на ринок України 34 найменування ЛЗ. Необхідно відзначити, що частка препаратів вітчизняного виробництва у зазначеному сегменті становить 35,3%.

Проаналізовано представленість різних країн-виробників ЛЗ для лікування захворювань печінки та жовчовивідних шляхів. Встановлено, що сегмент українського виробництва представлений 55 препаратами, що становить 48,67% від загальної їх кількості. Найбільш чисельними серед імпортованих препаратів представлені ЛЗ з Індії, Німеччини, Швейцарії й Італії.

Препарати виробляються у 14 лікарських формах. За даними аналізу асортименту ЛЗ за складом діючих речовин встановлено, що у сегменті «Засоби, що застосовуються при біліарній патології» найбільш чисельними є препарати на основі рослинної сировини – 37 найменувань, що відповідає 65%.

Встановлено, що характерним є зменшення ємності ринку ЛЗ для лікування патологій гепатобіліарної системи у натуральних показниках, натомість результати аналізу обсягів продажів у грошових одиницях свідчать про позитивну динаміку розвитку даного сегменту ринку.

За результатами проведеного маркетингового дослідження ринку ЛЗ і визначення економічної доступності ЛЗ шляхом встановлення тенденцій у зміні цін протягом останніх років встановлено зростання вартості більшості препаратів в усіх підгрупах. Однак, препарати на основі активних фармацевтичних

інгредієнтів рослинного походження при перерахунку вартості лікувальної дози переважно відносяться до низьковартісних цінових ніш у своїх підгрупах.

Проведене анкетне опитування споживачів дозволило визначити основні пріоритети у виборі препаратів даної групи. Для більшості респондентів вагомими властивостями є ефективність і безпечність лікарських препаратів на основі активної діючої речовини рослинного походження, які вони використовують як допоміжну терапію, при цьому за зручністю застосування віддають перевагу твердим лікарським формам – таблеткам та капсулам (більше 40% з опитаних протягом 2016–2017 рр. 154 респондентів).

У результаті, проведені маркетингові дослідження дали змогу зробити висновок про доцільність пошуку нових джерел для створення рослинних препаратів для лікування захворювань травної системи та стали підґрунтям для експериментальних досліджень стосовно розробки складу лікарських засобів, їх фітохімічного вивчення, стандартизації та впровадження у промислове виробництво.

Вивчення якісного складу та визначення кількісного вмісту біологічно активних речовин у шлункових зборах, артишоку суцвіттях українського та французького походження, часнику листі та цибулинах

Методами планарної хроматографії в усіх досліджуваних шлункових зборах, артишоку суцвіттях українського та французького походження, часнику листі та цибулинах виявлено вільні та зв'язані цукри, карбонові кислоти, фенольні сполуки, хлорофіли, каротиноїди, сесквітерпенові лактони, сульфурвмісні сполуки та амінокислоти. В усіх досліджуваних об'єктах ідентифіковано глюкозу, галактозу, арабінозу, рамнозу, яблучну, лимонну, винну та аскорбінову кислоти. Серед фенольних сполук в усіх видах досліджуваної сировини були присутні хлорогенова та кофейна кислоти, гіперозид, кверцетин, кемпферол, лютеолін та рутин. Крім того, у всіх шлункових зборах було ідентифіковано лютеолін-7-глюкозид. В усіх досліджуваних шлункових зборах, сировині артишоку колючого та часнику посівного містилися аспарагінова кислота, глютамінова кислота та лейцин.

У шлункових зборах № 2, № 10, № 11 та досліджуваній сировині артишоку колючого та часнику посівного було ідентифіковано фруктозу. У шлунковому зборі № 11, суцвіттях артишоку українського та французького походження та часнику цибулинах виявлено інουλін. У витяжках з часнику листя та цибулин був присутній алліїн. У шлунковому зборі № 15, артишоку суцвіттях українського та французького походження ідентифіковано цинаропікрин, а у сировині артишоку колючого, крім того, ще й гроссгемін. У всіх шлункових зборах серед амінокислот було ідентифіковано валін, гістидин, метіонін та тирозин, а в сировині артишоку колючого та часнику посівного – фенілаланін.

Кількісний вміст суми полісахаридів та їх фракційний склад визначали гравіметричним методом. Результати визначення вмісту полісахаридних комплексів у шлункових зборах та їх фракційний склад проілюстровано на рис. 1.

Найбільший вміст полісахаридів серед усіх шлункових зборів був у

шлунковому зборі № 2 (13,27%), а серед досліджуваних видів сировини артишоку колючого та часнику посівного – у артишоку суцвіттях французького походження (11,32%). ВРПС за вмістом переважали у шлункових зборах № 5, № 7, № 10 та № 15, ПР – у шлункових зборах № 2, № 11, № 12 та № 19, а ГЦ А – у шлункових зборах № 1 та № 3. У досліджуваних видах сировини артишоку колючого та часнику посівного переважала фракція ГЦ А, вміст якої складав від 10% до 11% залежно від виду сировини. Кількісний вміст полісахаридів та їх фракційний склад у сировині артишоку колючого та часнику посівного наведено в табл. 2.

Кількісний вміст інуліну визначали спектрофотометричним методом та методом газової хроматографії. Максимальне значення вмісту цієї сполуки було у шлунковому зборі № 11 і складало 3,15% за даними спектрофотометричного аналізу та 167,84 мг/г за даними ГХ аналізу. У артишоку суцвіттях французького походження містилося дещо менше інуліну – 2,77% та 147,60 мг/г відповідно за даними спектрофотометричного та ГХ аналізів.

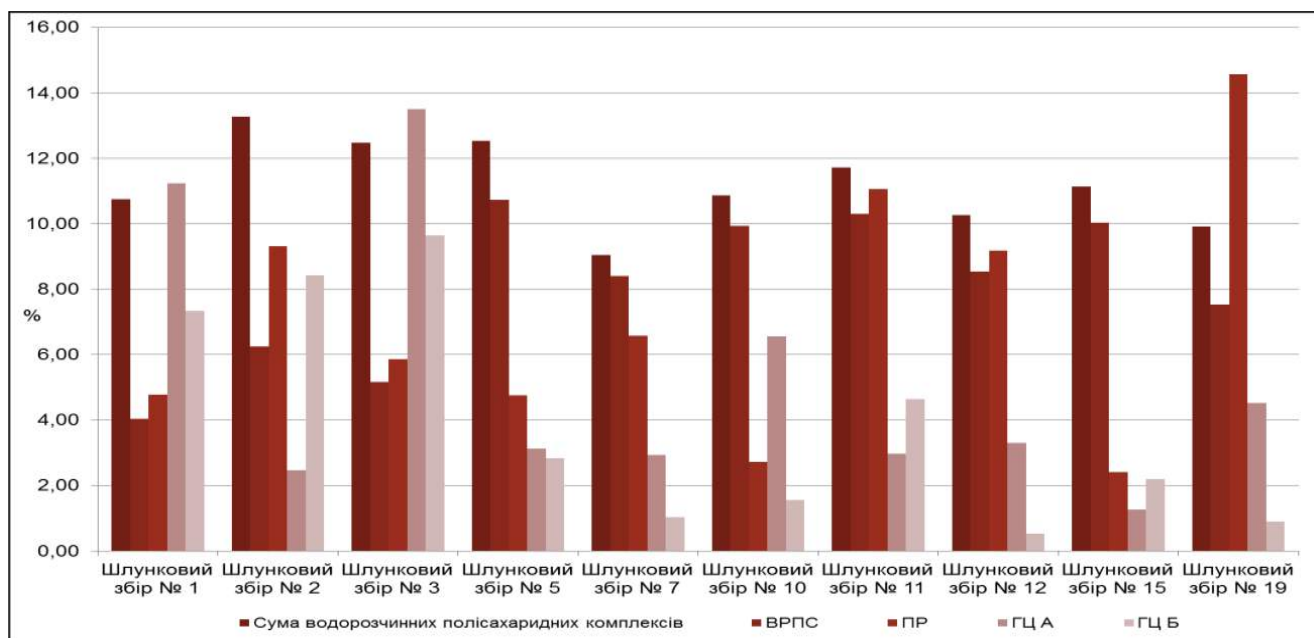


Рис. 1. Результати визначення вмісту полісахаридних комплексів у шлункових зборах та вмісту фракцій ВРПС, ПР, ГЦ А та ГЦ Б

Вміст суми вільних аліфатичних та ароматичних кислот визначали методом алкаліметрії. Максимальне значення вмісту цих сполук у досліджуваних шлункових зборах було зафіксовано у шлунковому зборі № 11 (3,82%). Серед досліджуваної сировини артишоку колючого та часнику посівного найбільше вільних карбонових кислот накопичувалося у артишоку суцвіттях українського походження – 4,13%.

Таблиця 2

Результати досліджень кількісного вмісту полісахаридів та їх фракційний склад в сировині артишоку колючого та часнику посівного (m=5, P<0,05)

Об'єкт дослідження	Кількісний вміст, %				
	сума полісахаридів	ВРПС	ПР	ГЦ А	ГЦ Б
Артишоку суцвіття українського походження	10,14±0,45	8,52±0,40	4,97±0,24	10,67±0,51	7,47±0,36
Артишоку суцвіття французького походження	11,32±0,53	9,73±0,46	5,22±0,25	10,89±0,52	7,69±0,37
Часнику листя	9,24±0,44	6,24±0,30	5,61±0,27	10,07±0,48	7,01±0,37
Часнику цибулини	11,14±0,51	8,46±0,41	5,92±0,28	10,85±0,51	7,13±0,34

Кількісний вміст аскорбінової кислоти визначали спектрофотометричним методом. Найбільший вміст кислоти аскорбінової спостерігався у шлунковому зборі № 15 і складав 3,38 мг/г. Максимальний вміст її був у часнику листі (3,17 мг/г). Результати визначення вільних аліфатичних та ароматичних карбонових кислот та кислоти аскорбінової представлено в табл. 3.

Таблиця 3

Результати досліджень кількісного вмісту карбонових кислот та кислоти аскорбінової у шлункових зборах, сировині артишоку колючого та часнику посівного (m=5, P<0,05)

Об'єкт дослідження	Вміст суми вільних аліфатичних та ароматичних карбонових кислот, %	Вміст аскорбінової кислоти, мг/г
1	2	3
Шлунковий збір № 1	1,23±0,06	2,28±0,06
Шлунковий збір № 2	2,68±0,12	1,44±0,04
Шлунковий збір № 3	1,32±0,06	2,65±0,07
Шлунковий збір № 5	1,54±0,06	0,99±0,02
Шлунковий збір № 7	3,49±0,17	сліди
Шлунковий збір № 10	2,02±0,10	0,35±0,01
Шлунковий збір № 11	3,82±0,18	1,37±0,03
Шлунковий збір № 12	1,86±0,09	2,81±0,07
Шлунковий збір № 15	2,27±0,11	3,38±0,08

1	2	3
Шлунковий збір № 19	3,35±0,16	0,69±0,02
Артишоку суцвіття українського походження	4,13±0,20	2,25±0,05
Артишоку суцвіття французького походження	3,85±0,18	2,63±0,07
Часнику листя	3,64±0,17	3,17±0,08
Часнику цибулини	2,89±0,14	2,44±0,06

Компонентний склад та кількісний вміст насичених та ненасичених монокарбонових (жирних) кислот визначали методом газової хроматографії. В усіх досліджуваних об'єктах було ідентифіковано не менше 14 жирних кислот. За кількісним вмістом у шлункових зборах та сировині часнику посівного переважали ненасичені жирні кислоти, у шлунковому зборі № 10 насичені та ненасичені жирні кислоти містилися майже в однаковій кількості, у досліджуваних зразках сировини артишоку колючого – насичені жирні кислоти. В усіх досліджуваних об'єктах серед насичених жирних кислот домінувала пальмітинова. Серед ненасичених жирних кислот у максимальних кількостях в усіх досліджуваних зразках містилися лінолева та ліноленова кислоти, а у шлункових зборах, крім того, превалювала олеїнова кислота.

Кількісний вміст поліфенольних сполук, похідних 2-гідроксифенілпропенової кислоти (гідроксикоричних кислот) та флавоноїдів визначали методом спектрофотометрії. Найбільша кількість поліфенолів та флавоноїдів містилася у шлунковому зборі № 7 і складала 6,17% та 2,98% відповідно. Вміст поліфенольних сполук був однаково високим в артишоку суцвіттях українського та французького походження та часнику листі – 6,58%, 6,63% та 6,22% відповідно. Флавоноїди переважали в артишоку суцвіттях французького походження, де їх вміст становив 1,94%. Найбільше гідроксикоричних кислот у досліджуваних зборах містилося у шлунковому зборі № 15 і становило 2,97%. Максимальний вміст гідроксикоричних кислот у досліджуваних зразках сировини артишоку колючого та часнику посівного був у артишоку суцвіттях французького походження (1,95%). Результати спектрофотометричного визначення фенольних сполук у досліджуваних шлункових зборах графічно зображено на рис. 2, а у сировині артишоку колючого та часнику посівного – у табл. 4.

Методом ВЕРХ в усіх досліджуваних зразках сировини артишоку колючого та часнику посівного ідентифіковано лютеолін, хлорогенову кислоту, космосіїн, лютеолін-7-глюкозид, кофейну кислоту, рутин та гіперозид.

За кількісним вмістом в артишоку суцвіттях українського та французького походження домінували хлорогенова кислота (513,78 мг/100 г та 560,02 мг/100 г відповідно) та космосіїн (757,01 мг/100 г та 840,28 мг/100 г відповідно). У часнику листі та цибулинах превалювали лютеолін (380,47 мг/100 г та 232,60 мг/100 г відповідно) та лютеолін-7-глюкозид (512,19 мг/100г та 286,14 мг/100 г). Крім того, у

часнику листі та цибулинах відмічено значний вміст космосііну – 272,69 мг/100 г та 113,80 мг/100 г відповідно. Найвищий вміст лютеоліну (380,47 мг/100 г) та лютеолін-7-глюкозиду (512,19 мг/100 г), гіперозиду (44,52 мг/100 г) та рутину (38,78 мг/100 г) був у часнику листі; хлорогенової (560,02 мг/100 г), кофейної (74,07 мг/100г) кислот та космосііну (840,28 мг/100 г) найбільше акумулювалось в артишоку суцвіттях французького походження. Розмаринову кислоту виявлено у слідових кількостях в усіх досліджуваних об'єктах.

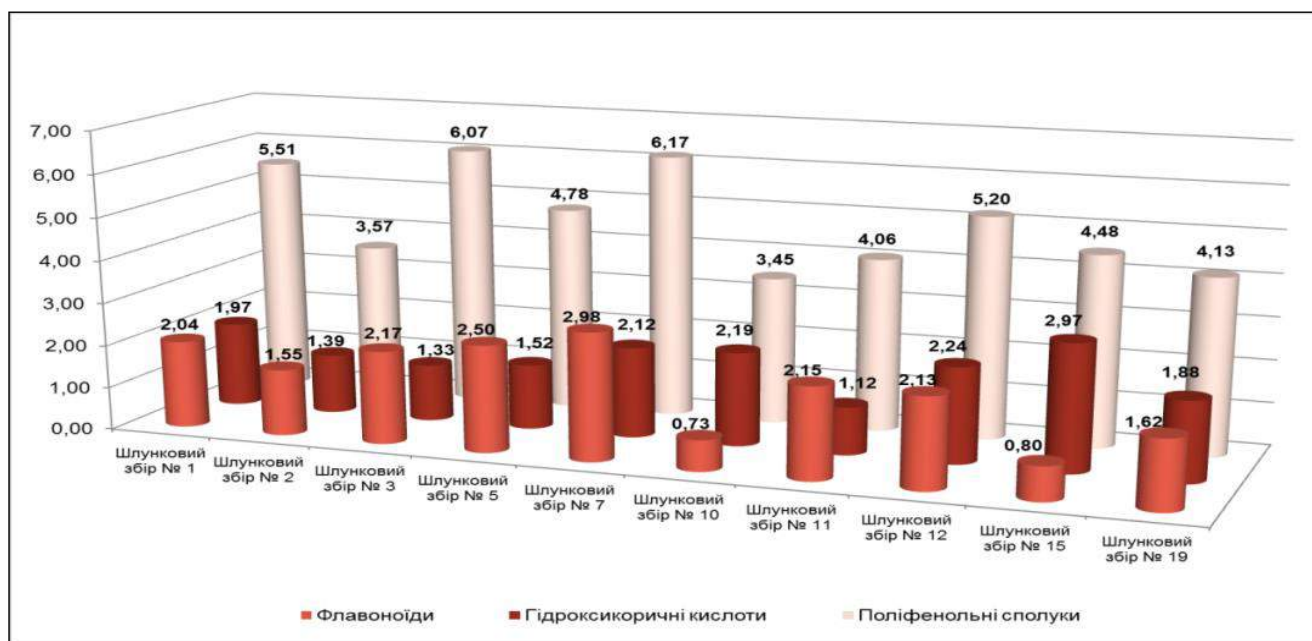


Рис. 2. Результати спектрофотометричного визначення фенольних сполук у шлункових зборах

Таблиця 4

Результати спектрофотометричного визначення фенольних сполук у сировині артишоку колючого та часнику посівного (m=5, P<0,05)

Об'єкт дослідження	Вміст БАР, %		
	гідроксикоричні кислоти	флавоноїди	сума поліфенольних сполук
Артишоку суцвіття українського походження	1,66±0,04	1,88±0,03	6,58±0,16
Артишоку суцвіття французького походження	1,95±0,05	1,94±0,03	6,63±0,17
Часнику листя	1,31±0,03	1,31±0,04	6,22±0,16
Часнику цибулини	1,10±0,03	0,63±0,05	2,87±0,07

При цьому, найбільший сумарний вміст фенольних сполук був у витяжках артишоку суцвітть французького походження – 1669,01 мг/100 г. У витяжках часнику

листя цих речовин містилося дещо менше – 1263,74 мг/100 г. Найменше фенольних сполук за результатами ВЕРХ аналізу містилося у витяжках з часнику цибулин і складало 714,79 мг/100 г.

Результати вивчення якісного складу та визначення кількісного вмісту фенольних сполук в артишоку суцвіттях українського та французького походження, часнику листі та цибулинах представлено в табл. 5.

Таблиця 5

Результати досліджень кількісного вмісту фенольних сполук у витяжках артишоку суцвітть українського та французького походження, часнику листі та цибулинах у перерахунку на абсолютно суху сировину (m=5, P<0,05)

Назва сполуки	Вміст фенольних сполук, мг/100 г			
	артишоку суцвіття		часнику листя	часнику цибулини
	українського походження	французького походження		
Лютеолін	132,17±3,30	158,60±3,97	380,47±9,51	232,60±5,82
Хлорогенова кислота	513,78±12,84	560,02±14,00	0,54±0,01	0,21±0,01
Апігенін-7-глюкозид (космосіїн)	757,01±18,93	840,28±21,01	272,69±6,82	113,80±2,85
Лютеолін-7-глюкозид	31,17±0,78	34,29±0,86	512,19±12,80	286,14±7,15
Гіперозид	0,87±0,02	0,91±0,02	44,52±1,11	37,56±0,94
Рутин	0,73±0,02	0,84±0,02	38,78±0,97	31,90±0,80
Кофейна кислота	52,16±1,30	74,07±1,85	14,55±0,36	12,58±0,31
Розмаринова кислота	сліди	сліди	сліди	сліди
Сумарний кількісний вміст ідентифікованих фенольних сполук	1487,89±37,20	1669,01±41,73	1263,74±31,59	714,79±17,87

Кількісний вміст хлорофілу а, хлорофілу b та каротиноїдів визначали спектрофотометричним методом. Встановлено, що максимальне значення вмісту хлорофілу а було у шлунковому зборі № 12 (3,91 мг/г), хлорофілу b (2,52 мг/г) – у шлунковому зборі № 7, а каротиноїдів (4,36 мг/г) – у шлунковому зборі № 5. Серед досліджуваної сировини артишоку колючого та часнику посівного найбільше хлорофілу а, хлорофілу b та каротиноїдів містилося в артишоку суцвіттях французького походження і складало 2,97 мг/г, 2,12 мг/г та 1,10 мг/г відповідно. Кількісний вміст хлорофілів та каротиноїдів у досліджуваних видах сировини представлено в табл. 6.

За результатами спектрофотометричного визначення встановлено, що у часнику листі та цибулинах сульфурвмісні сполуки накопичувалися майже в однаковій кількості, яка становила 0,63% та 0,64% відповідно.

Кількісний вміст сесквітерпенових лактонів визначали методом ВЕРХ. Встановлено, що в артишоку суцвіття українського та французького походження містилася майже однакова кількість гроссгеміну (0,06%). Вміст цинаропікрину був найвищим в артишоку суцвіття французького походження і становив 0,28%. Вміст цинаропікрину у шлунковому зборі № 15 становив 0,09%, а гроссгемін у цьому виді сировини було виявлено у слідових кількостях.

Таблиця 6

Результати досліджень кількісного вмісту хлорофілів та каротиноїдів у шлункових зборах, сировині артишоку колючого та часнику посівного (m=5, P<0,05)

Об'єкт дослідження	Кількісний вміст пігментів, мг/г		
	хлорофіл а	хлорофіл b	каротиноїди
Шлунковий збір №1	2,83±0,07	1,97±0,05	1,15±0,03
Шлунковий збір №2	1,50±0,04	1,16±0,03	1,39±0,03
Шлунковий збір №3	2,75±0,07	1,89±0,05	0,90±0,02
Шлунковий збір №5	1,68±0,04	1,65±0,04	4,36±0,11
Шлунковий збір №7	1,67±0,04	2,52±0,06	3,28±0,08
Шлунковий збір №10	1,53±0,04	1,59±0,04	1,22±0,03
Шлунковий збір №11	0,51±0,01	0,82±0,02	0,69±0,02
Шлунковий збір №12	3,91±0,10	1,29±0,03	2,12±0,05
Шлунковий збір №15	2,28±0,06	1,13±0,03	1,75±0,04
Шлунковий збір №19	1,05±0,03	1,61±0,04	1,41±0,04
Артишоку суцвіття українського походження	2,54±0,06	1,86±0,05	0,95±0,02
Часнику листя	2,31±0,06	1,78±0,04	0,84±0,02
Часнику цибулини	0,68±0,02	0,52±0,01	сліди

Хроматографічний профіль ВЕРХ сесквітерпенових лактонів шлункового збору № 15 представлено на рис. 3, артишоку суцвіття українського та французького походження – на рис. 4-5. Результати визначення якісного складу та кількісного вмісту гроссгеміну та цинаропікрину у шлунковому зборі 15 та сировині артишоку колючого наведено в табл. 7.

Методом перегонки з водяною парою визначено вміст ефірної олії у досліджуваній сировині. Найбільше ефірної олії містилося у зборі № 12 – 0,49%. Серед досліджуваної сировини артишоку колючого та часнику посівного однаково високий вміст ефірної олії було відмічено в артишоку суцвіття французького походження та часнику цибулинах – 0,21% та 0,20% відповідно. Кількісний вміст ефірної олії у досліджуваних зразках сировини представлено в табл. 8.

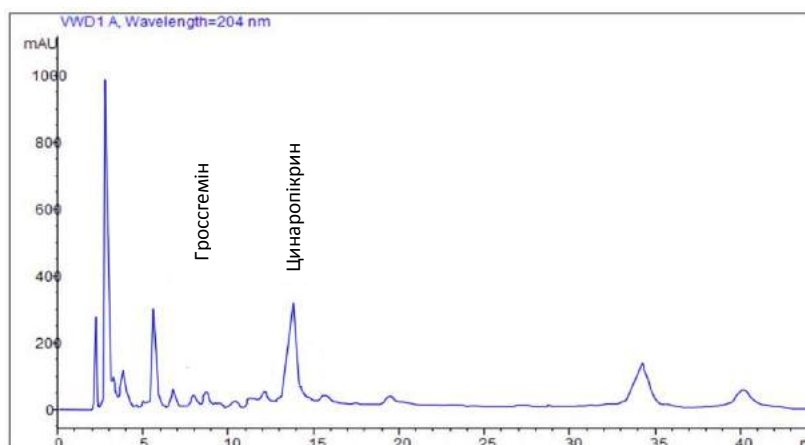


Рис. 3. Хроматограма ВЕРХ сесквітерпенових лактонів шлункового збору № 15

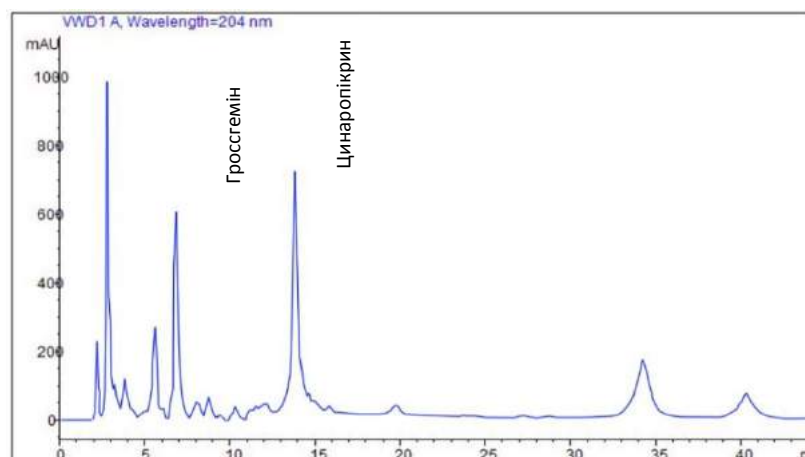


Рис. 4. Хроматограма ВЕРХ сесквітерпенових лактонів артишоку суцвіть українського походження

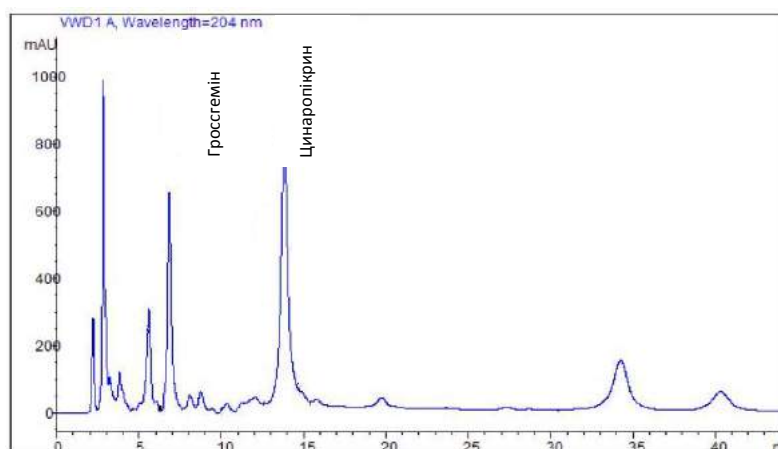


Рис. 5. Хроматограма ВЕРХ сесквітерпенових лактонів артишоку суцвіть французького походження

Таблиця 7

Результати кількісного визначення гроссгеміну та цинаропікрину у шлунковому зборі № 15 та сировині артишоку колючого (m=5, P<0,05)

Об'єкт дослідження	Гроссгемін		Цинаропікрин	
	час утримування, хв	кількісний вміст, %	час утримування, хв	кількісний вміст, %
Шлунковий збір № 15	-	сліди	13,83	0,09±0,01
Артишоку суцвіття українського походження	6,97	0,06±0,01	13,83	0,23±0,01
Артишоку суцвіття французького походження	6,98	0,06±0,01	13,82	0,28±0,01

Таблиця 8

Результати визначення кількісного вмісту ефірної олії у шлункових зборах, сировині артишоку колючого та часнику посівного (m=5, P<0,05)

Об'єкт дослідження	Вміст ефірної олії, %
Шлунковий збір № 1	0,25±0,01
Шлунковий збір № 2	0,14±0,01
Шлунковий збір № 3	0,21±0,01
Шлунковий збір № 5	0,56±0,03
Шлунковий збір № 7	0,36±0,02
Шлунковий збір № 10	0,39±0,02
Шлунковий збір № 11	0,19±0,01
Шлунковий збір № 12	0,49±0,02
Шлунковий збір № 15	0,25±0,01
Шлунковий збір № 19	0,39±0,02
Артишоку суцвіття українського походження	0,17±0,01
Артишоку суцвіття французького походження	0,21±0,01
Часнику листя	0,15±0,01
Часнику цибулини	0,20±0,01

Методом ААС в усіх досліджуваних шлункових зборах, артишоку суцвіттях

українського та французького походження, часнику листі та цибулинах ідентифіковано та визначено кількісний вміст 19 макро- та мікроелементів. Відмічено, що за кількісним вмістом в усіх досліджуваних об'єктах домінували калій, кальцій, магній, фосфор та силіцій. Найвищий вміст калію був у шлунковому зборі № 11 (4196,00 мкг /100 г), а кальцію – у шлунковому зборі № 7 (4610,00 мкг/100 г). Вміст важких металів в усіх зразках сировини, взятих для аналізу, був у межах гранично допустимих концентрацій для лікарської рослинної сировини та харчових продуктів.

Методом спектрофотометрії визначено кількісний вміст суми вільних амінокислот у досліджуваних шлункових зборах, сировині артишоку колючого та часнику посівного. Серед зразків шлункових зборів найбільший вміст суми амінокислот спостерігався у шлунковому зборі № 1 – 5,79%. Порівнюючи вміст суми амінокислот у сировині артишоку колючого та часнику посівного, відмічено, що максимальна кількість цих сполук накопичувалася у часнику листі – 3,11%. Кількісний вміст спектрофотометричного визначення суми амінокислот у досліджуваних шлункових зборах, сировині артишоку колючого та часнику посівного представлено в табл. 9.

Таблиця 9

Результати визначення вмісту суми амінокислот у шлункових зборах, сировині артишоку колючого та часнику посівного (m=5, P<0,05)

Об'єкт дослідження	Вміст суми амінокислот, %
Шлунковий збір № 1	5,79±0,14
Шлунковий збір № 2	2,80±0,07
Шлунковий збір № 3	2,44±0,06
Шлунковий збір № 5	3,57±0,09
Шлунковий збір № 7	4,86±0,12
Шлунковий збір № 10	4,65±0,12
Шлунковий збір № 11	3,25±0,08
Шлунковий збір № 12	2,42±0,06
Шлунковий збір № 15	3,58±0,09
Шлунковий збір № 19	4,47±0,11
Артишоку суцвіття українського походження	2,42±0,06
Артишоку суцвіття французького походження	2,83±0,07
Часнику листя	3,11±0,08
Часнику цибулини	2,94±0,07

Методом ВЕРХ в усіх досліджуваних видах сировини ідентифіковано та визначено кількісний вміст 16 амінокислот, серед яких 8 є незамінними.

Встановлено, що в усіх досліджуваних об'єктах амінокислоти накопичувались переважно у зв'язаному стані. Найвищий сумарний вміст амінокислот спостерігали у зборі № 7 – 48,21%, а вміст суми незамінних амінокислот сягав максимуму 16,62% у зборі № 10. Максимальне значення вмісту амінокислот серед досліджуваних видів сировини артишоку колючого та часнику посівного було в артишоку суцвіттях французького походження та часнику листі і складало 46,77% та 46,84% відповідно. Домінуючими за вмістом амінокислотами в усіх шлункових зборах, сировині артишоку колючого та часнику листі була аспарагінова кислота. У часнику цибулинах превалювала глутамінова кислота. Серед незамінних амінокислот у сировині артишоку колючого та часнику посівного переважав лейцин, який в майже однаковій кількості накопичувався в артишоку суцвіттях українського походження (3,41%) та часнику цибулинах (3,40%). Встановлено, що артишоку суцвіття українського та французького походження мали ідентичний хімічний склад, а за кількісним вмістом БАР ці види сировини відрізнялись не значно, що свідчило про їх взаємозамінність.

Проведені дослідження є підґрунтям для подальшої стандартизації досліджуваних шлункових зборів, лікарської рослинної сировини артишоку колючого та часнику посівного, а також створення нових лікарських засобів на їх основі.

Розробка складу, технології приготування та стандартизація шлункових зборів

Спираючись на знання про етіологію та патогенез захворювань ШКТ та можливі способи корекції цих станів з використанням лікарської рослинної сировини було проведено теоретичне обґрунтування сучасних підходів до розробки зборів для профілактики та лікування захворювань травної системи. Базуючись на даних літератури стосовно якісного складу та кількісного вмісту БАР у ЛРС та аналізу сировинної бази, було запропоновано лінійку із 22 прописів багатокомпонентних рослинних зборів для лікування та профілактики захворювань ШКТ. З них було обрано 10 перспективних зборів для подальших досліджень. При складанні прописів перевагу надавали офіційним видам ЛРС, якість яких регламентується ДФУ.

Відібрані для подальшого аналізу ЛРС вводили до збору як складові для усунення проявів основного захворювання та супутніх розладів. Зокрема, для впливу на секрецію шлункового соку до складу збору вводили компоненти, які проявляють в'язучі (гірчаку зміїного кореневища, родовика корені, берези бруньки), антацидні (аїру кореневища, омани кореневища та корені, крушини кора, горобини плоди) та обволікаючі властивості (алтеї корені, льону насіння). Поряд з тим, для посилення секреції травних залоз до збору додавали цмину квітки, кукурудзяні стовпчики, шипшини плоди, полину траву. Як гепатопротекторні засоби до рецептури збору включали артишоку листя, цмину квітки та розторопші плоди. Як компоненти з протимікробною дією до зборів включали кропиви листя, звіробою траву, полину

траву, берези листя. Як складові, що забезпечують протизапальною дію у збір додавали подорожника листя, ромашки квітки, материнки траву. Для забезпечення ранозагоювальної та репаративної дії до збору вводили епітелізуючі компоненти (календули квітки, арніки квітки, шипшини плоди, деревію траву, звіробою траву). Для ослаблення больового синдрому використовували ЛРС, що проявляє виражену знеболювальну та спазмолітичну дію (м'яти листя, валеріани корені, липи квітки, коріандру плоди, анісу плоди, фенхелю плоди, кмину плоди). Для нормалізації функціонального стану ЦНС до зборів включали ЛРС із седативною дією (валеріани кореневища з коренями, лаванди квітки, меліси листя). При чому, компоненти для корекції симптомів основної патології вводили в кількості, що в 2-3 рази перевищувала кількість компонентів для усунення супутніх проявів захворювань ШКТ.

При виборі складових для пропису керувалися, в першу чергу, принципами безпечності, системності, комплексності, доступності та адекватності терапії.

Принцип безпечності проявляється в прагненні мінімізувати можливість побічних ефектів при вживанні розроблених зборів.

Принцип системності передбачає урахування можливого впливу БАР обраної ЛРС на інші органи та системи організму.

Принцип комплексності при виборі інгредієнтів збору базується на знаннях етіопатогенетичних проявів основного та супутніх захворювань з метою впливу на кожен ланку патології в подальшому.

Принцип доступності полягає у наданні переваги не дорогим, офіційним в Україні видам ЛРС із відомою біологічною дією, що в свою чергу здешевлює вартість кінцевого продукту і підвищує його економічну доступність для споживачів.

Принцип адекватності терапії передбачає відповідність фармакологічної дії складових збору основним проявам захворювань ШКТ.

Загальний алгоритм до розробки складу шлункових зборів включав наступні етапи:

1. Аналіз даних літератури стосовно основних захворювань ШКТ, їх симптомів, клінічних проявів, методів лікування та профілактики. Виокремлення основних ланок патогенезу та видів можливої коригуючої терапії для кожного з них.

2. Аналіз частоти використання ЛРС для лікування та профілактики патологій ШКТ у фітотерапії та народній медицині за даними літератури. Відбір перспективних видів ЛРС із наданням переваги офіційним видам сировини, якість яких регламентовано ДФУ.

3. Аналіз сировинної бази та технологічних можливостей фармацевтичних підприємств. Вибір економічно та фізично доступних видів ЛРС, які не потребують особливих умов вирощування та додаткових стадій технологічного процесу.

4. Аналіз за даними літератури якісного складу БАР, у тому числі сильнодіючих та токсичних, та їх кількісного вмісту в обраних видах ЛРС. Відбір перспективних відносно безпечних видів ЛРС, які не мають протипоказань до

застосування та можуть використовуватися різними категоріями та віковими групами населення.

5. Розробка прописів зборів для лікування та профілактики захворювань ШКТ з урахуванням основних правил та принципів фітотерапії. Обрання перспективних прописів для подальших досліджень.

6. Вивчення якісного складу, визначення кількісного вмісту БАР, визначення показників якості відповідно до вимог ДФУ та технологічних параметрів шлункових зборів, вивчення їх морфолого-анатомічних особливостей для визначення діагностичних ознак. Вибір перспективних для впровадження шлункових зборів.

7. Розробка технології виробництва, проектів методів контролю якості та впровадження зборів у виробництво на фармацевтичних підприємствах України.

Запропоновано технологію виробництва багатокомпонентних шлункових зборів. Технологічний процес включав стадії подрібнення та просіювання кожного компонента, змішування інгредієнтів та фасування у пачки. Технологічна схема представлена на рис. 6.

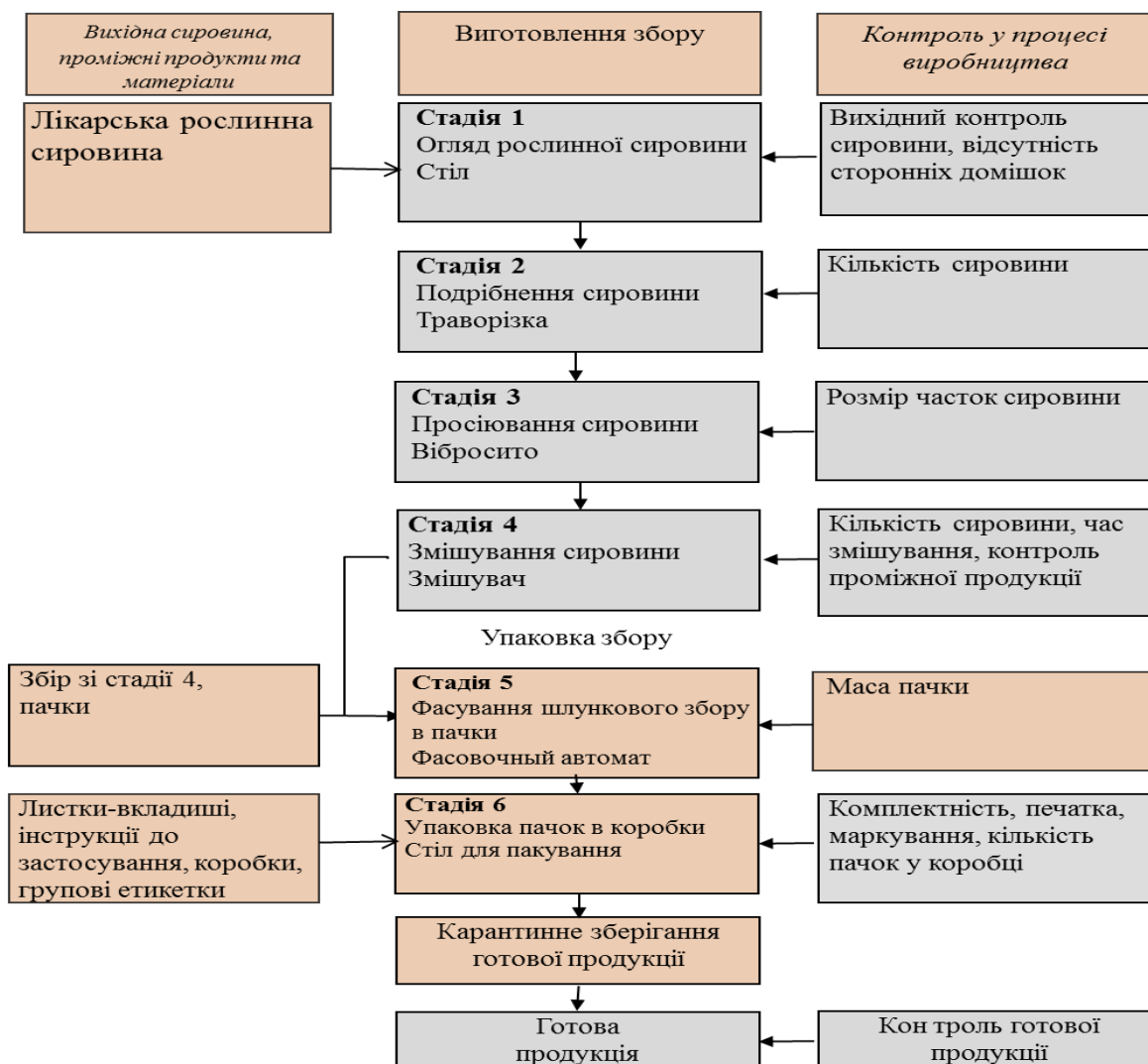


Рис. 6. Технологічна схема приготування шлункового збору

Проведений фітохімічний аналіз показав перспективність використання усіх запропонованих шлункових зборів, оскільки кожен з них містить значну кількість різноманітних БАР. Для запропонованих шлункових зборів було визначено показники якості згідно вимог ДФУ та технологічні параметри сировини. Встановлено, що найбільший вихід екстрактивних речовин був при екстракції водою, що характерно для усіх досліджуваних зборів. Максимальний їх вміст, при цьому, був у шлунковому зборі № 3 – близько 29%. Результати визначення показників якості представлено в табл. 10.

Отримано настої шлункових зборів у співвідношенні сировини до екстрагенту 1:10 та 1:40. Гравіметричним методом було визначено кількісний вміст суми полісахаридів у настоях шлункових зборів у співвідношенні сировини до екстрагенту 1:10 та 1:40. Спектрофотометричним методом визначено кількісний вміст гідроксикоричних кислот, флавоноїдів та поліфенольних сполук в них. Результати дослідження представлено в табл. 11. Встановлено, що вищий вміст БАР був у настоях шлункових зборів у співвідношенні сировини до екстрагенту 1:10.

Найбільше полісахаридів екстрагувалося зі шлункового збору № 2 у співвідношенні сировини до екстрагенту 1:10 – 11,28%, гідроксикоричних кислот – зі шлункового збору № 10 та № 1 – 1,97% та 1,77% відповідно. Флавоноїдів та поліфенольних сполук найбільше містилося у шлункових зборах № 1 (0,92% та 3,86% відповідно) та № 3 (0,90% та 4,25% відповідно). Одержані дані підтверджують перспективність розробки екстемпоральних лікарських форм на основі запропонованих шлункових зборів. Беручи до уваги високий вміст БАР у настоях шлункових зборів № 1 та № 3, їх було обрано для першочергового впровадження у промислове виробництво.

Для подальшої стандартизації досліджено морфолого-анатомічну будову шлункових зборів № 1 та № 3. У досліджуваних шлункових зборах було відмічено наявність усіх макро- та мікроскопічних діагностичних ознак їх компонентів.

Розроблено проекти методів контролю якості «Шлунковий збір № 1» та «Шлунковий збір № 3». Запропонована технологія та методи контролю якості шлункового збору № 1 були впроваджені у промислове виробництво ПАТ «Лубнифарм» (реєстраційне посвідчення № UA/12584/01/01), а шлункового збору № 3 – у промислове виробництво ПрАТ «Ліктрави» (реєстраційне посвідчення № UA/1900/01/01). Шлунковий збір № 3 було зареєстровано в Республіці Білорусь.

Результати визначення показників якості шлункових зборів (m=5, P<0,05)

Об'єкт дослідження	Втрата в масі при висушуванні, %	Зола загальна, %	Зола, нерозчинна в 10% хлористоводневій кислоті, %	Екстрактивні речовини, %:		
				вода	40% етанол	70% етанол
Шлунковий збір № 1	13,18±0,63	10,26±0,49	1,97±0,10	28,83±1,41	20,41±0,98	21,36±1,05
Шлунковий збір № 2	11,54±0,55	10,58±0,50	0,87±0,04	27,90±1,32	19,44±0,89	18,22±0,86
Шлунковий збір № 3	12,17±0,57	10,05±0,44	3,36±0,16	29,03±1,39	20,09±0,96	21,14±1,04
Шлунковий збір № 5	11,29±0,53	7,64±0,37	1,32±0,06	28,04±1,30	20,39±0,96	21,01±1,01
Шлунковий збір № 7	10,97±0,54	13,36±0,63	2,09±0,11	27,20±1,25	21,68±1,06	22,95±1,08
Шлунковий збір № 10	13,85±0,68	7,87±0,38	0,37±0,02	26,94±1,27	18,83±0,89	18,17±0,87
Шлунковий збір № 11	10,48±0,49	12,69±0,60	3,41±0,15	27,34±1,30	20,38±0,95	19,26±0,90
Шлунковий збір № 12	11,08±0,54	9,06±0,44	0,59±0,03	25,60±1,24	19,69±0,93	20,94±0,98
Шлунковий збір № 15	10,11±0,45	4,79±0,22	0,42±0,02	27,70±1,29	19,47±0,91	19,43±0,87
Шлунковий збір № 19	12,75±0,60	8,10±0,40	1,65±0,08	26,58±1,28	19,83±0,95	19,39±0,93

Результати досліджень кількісного вмісту БАР у водних витяжках шлункових зборів у співвідношенні сировини до екстрагенту 1:10 та 1:40 (m=5, P<0,05)

Об'єкт дослідження	Вміст БАР, %							
	полісахариди		гідроксикоричні кислоти		флавоноїди		сума поліфенольних сполук	
	співвідношення сировини до екстрагенту		співвідношення сировини до екстрагенту		співвідношення сировини до екстрагенту		співвідношення сировини до екстрагенту	
	1:10	1:40	1:10	1:40	1:10	1:40	1:10	1:40
Шлунковий збір № 1	9,94±0,48	8,05±0,38	1,77±0,04	1,40±0,04	0,92±0,02	0,80±0,02	3,86±0,10	3,30±0,08
Шлунковий збір № 2	11,28±0,54	9,47±0,45	1,25±0,03	1,07±0,03	0,62±0,02	0,54±0,01	2,50±0,06	1,89±0,05
Шлунковий збір № 3	10,60±0,51	8,80±0,41	1,20±0,03	1,09±0,03	0,90±0,02	0,81±0,02	4,25±0,11	3,70±0,09
Шлунковий збір № 5	10,26±0,49	8,37±0,39	1,37±0,03	1,15±0,03	0,74±0,01	0,63±0,01	3,35±0,08	2,53±0,06
Шлунковий збір № 7	7,68±0,37	6,49±0,31	1,51±0,04	1,26±0,03	0,49±0,01	0,41±0,01	3,54±0,09	3,10±0,08
Шлунковий збір № 10	9,23±0,44	7,95±0,37	1,97±0,05	1,68±0,04	0,29±0,02	0,25±0,01	2,42±0,06	2,09±0,05
Шлунковий збір № 11	9,96±0,48	8,09±0,38	1,01±0,03	0,82±0,02	0,86±0,02	0,68±0,02	2,84±0,07	2,19±0,05
Шлунковий збір № 12	8,72±0,42	7,35±0,36	1,62±0,04	1,32±0,02	0,850,02±	0,71±0,02	3,64±0,09	2,91±0,07
Шлунковий збір № 15	9,46±0,45	7,80±0,37	1,67±0,04	1,35±0,03	0,32±0,01	0,28±0,01	3,14±0,08	2,72±0,07
Шлунковий збір № 19	8,42±0,40	7,54±0,35	1,69±0,04	1,36±0,03	0,65±0,02	0,55±0,01	2,89±0,07	2,53±0,06

Стандартизація сировини артишоку колючого, часнику посівного та дієтичної добавки «Альцинара»

Оскільки, за результатами фітохімічного дослідження артишоку суцвіття українського та французького походження мають ідентичний хімічний склад, а за вмістом БАР вони відрізнялись незначно, що свідчило про їх взаємозамінність, для подальшого дослідження було обрано артишоку суцвіття українського походження, часнику листя та цибулини.

Для вибраної сировини артишоку колючого та часнику посівного було визначено показники якості за вимогами ДФУ та технологічні параметри. Результати визначення числових показників для досліджуваних об'єктів представлено в табл. 12.

Таблиця 12

Результати визначення показників якості артишоку суцвітть, часнику листя та цибулин (m=5, P<0,05)

Показник якості	Значення показників якості, %		
	артишоку суцвіття	часнику листя	часнику цибулини
Втрата в масі при висушуванні	11,17±0,54	9,25±0,44	7,39±0,35
Зола загальна	4,44±0,21	7,55±0,36	5,10±0,24
Зола, нерозчинна в 10% хлористоводневій кислоті	0,78±0,04	1,27±0,06	0,85±0,04
Екстрактивні речовини при екстракції:			
водою	27,16±1,26	22,54±0,99	24,04±1,15
40% етанолом	23,10±1,11	25,64±0,85	17,42±0,84
70% етанолом	20,53±0,79	19,08±0,92	12,87±0,62

За результатами експерименту найбільша кількість екстрактивних речовин із артишоку суцвітть та часнику цибулин вилучалась водою, а із часнику листя – 40% етанолом.

Були отримані водні, 40% та 70% етанольні витяжки із даних видів сировини і методом спектофотометрії визначено кількісний вміст гідроксикоричних кислот, флавоноїдів та суми поліфенольних сполук. За результатами експерименту. Найвищий вміст гідроксикоричний кислот та поліфенолів було відмічено у водних витяжках артишоку суцвітть, а флавоноїдів – у 40% етанольних витяжках із цього виду сировини.

Вміст гідроксикоричних кислот та поліфенольних сполук був вищим у 40% етанольних витяжках з часнику листя, а вміст флавоноїдів у водних та 40% етанольних витяжках часнику листя відрізнявся незначно.

Вміст гідроксикоричних кислот був однаково високим у водних та 70%

етанольних витяжках часнику цибулин, вміст флавоноїдів та поліфенольних сполук переважав у водних витяжках із цього виду сировини. Результати проведеного дослідження представлені в табл. 13.

Таблиця 13

Результати досліджень кількісного вмісту гідроксикоричних кислот, флавоноїдів та поліфенольних сполук у водних 40% та 70% витяжках артишоку суцвіть, часнику листя та цибулин (m=5, P<0,05)

Екстрагент	Група БАР	Вміст біологічно активних речовин, %		
		артишоку суцвіття	часнику листя	часнику цибулини
Вода	Гідроксикоричні кислоти	1,18±0,03	0,64±0,02	0,76±0,02
	Флавоноїди	0,33±0,01	0,90±0,02	0,45±0,01
	Сума поліфенольних сполук	1,76±0,04	1,81±0,05	1,36±0,03
40% Етанол	Гідроксикоричні кислоти	0,97±0,02	1,08±0,03	0,64±0,02
	Флавоноїди	0,45±0,01	0,83±0,02	0,31±0,01
	Сума поліфенольних сполук	1,52±0,04	2,23±0,06	1,12±0,03
70% Етанол	Гідроксикоричні кислоти	0,89±0,02	0,38±0,01	0,77±0,02
	Флавоноїди	0,27±0,01	0,49±0,01	0,28±0,01
	Сума поліфенольних сполук	1,40±0,04	1,10±0,03	1,17±0,03

Одержані результати підтверджують перспективність розробки лікарських засобів на основі артишоку суцвіть, часнику листя та цибулин.

Для подальшої стандартизації досліджено морфолого-анатомічну будову цих видів сировини (рис. 7–15).

До основних макроскопічних діагностичних ознак артишоку суцвіть віднесено наявність шкірястих та плівчастих, шовковистих на дотик лусочок обгортки суцвіть. До мікроскопічних – наявність зморшкуватої епідерми, простих довгих та коротких волосків та видільних залозок на ній, а також аномоцитний тип продихового апарату. Результати наведені на рис. 7–11.

Видовжено-ланцетну форму листкової пластинки із сизим нальотом та паралельним типом жилкування було віднесено до основних макроскопічних діагностичних ознак часнику листя.

До мікроскопічних ознак цієї сировини віднесено уніфаціальний тип листкової пластинки з тетрацитним продиховим апаратом. Результати вивчення морфолого-анатомічної будови часнику листя проілюстровано на рис. 12–13.

До макроскопічних ознак часнику цибулин віднесено характерний отвір по центру пластинок різаної сировини, а також жовті вкраплення, що розташовуються

по колу, по всій її площі. Сировина на зламі має зернисту структуру.

До мікроскопічних діагностичних ознак часнику цибулин було віднесено наявність пухкої серцевини, яку утворюють вегетативні бруньки із зародками листків, наявність концентрично розташованих провідних пучків закритого колатерального типу та клітин у мезофілі із включеннями кальцію оксалату. Результати дослідження морфолого-анатомічної будови часнику цибулин представлено на рис. 14–15.

У рамках аналітичних випробувань було проведено вивчення якісного складу та визначення вмісту БАР у дієтичній добавці «Альцинара», яку розроблено на основі комбінації артишоку екстракту та часнику порошку на ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ».

Методами ПХ та ТШХ досліджено якісний склад БАР дієтичної добавки ДД «Альцинара». За результатами серії експериментів у цьому об'єкті було ідентифіковано 32 сполуки, серед яких яблучна, лимонна, винна, щавлева, аскорбінова та бурштинова кислоти; хлорогенова, кофейна, неохлорогенова, *n*-кумарова, цинаринова гідроксикоричні кислоти. Були виявлені флавоноїди апігенін, гіперозид, ізокверцетин, кверцетин, кемпферол, лютеолін, лютеолін-7-глюкозид та рутин. Крім того, в таблетках дієтичної добавки «Альцинара» було ідентифіковано сесквітерпенові лактони гроссгемін та цинаропикрин, а також сульфурвмісну сполуку аліін.

Серед амінокислот на хроматограмах дієтичної добавки «Альцинара» проявлялись аргінін, аспарагінова та глютамінова кислоти, валін, гістидин, лейцин, серин, тирозин, триптофан та фенілаланін.

Визначено вміст основних груп БАР у таблетках дієтичної добавки «Альцинара». Крім того, було розроблено методики визначення кількісного вмісту поліфенольних сполук та гідроксикоричних кислот спектрофотометричним методом у перерахунку на цинарин у таблетках дієтичної добавки «Альцинара». Результати дослідження наведено в табл. 14.

Методику визначення вмісту поліфенольних сполук у таблетках дієтичної добавки «Альцинара» спектрофотометричним методом у перерахунку на цинарин було взято за основу при розробці інформаційного листа «Методика визначення кількісного вмісту поліфенолів у добавці дієтичній».

Методика спектрофотометричного визначення кількісного вмісту гідроксикоричних кислот у перерахунку на цинарин у таблетках дієтичної добавки «Альцинара» захищена патентом України на корисну модель.



Рис. 7. Трихоми лусок обгортки артишоку суцвіть



Рис. 8. Опущення по краю лусок обгортки артишоку суцвіть

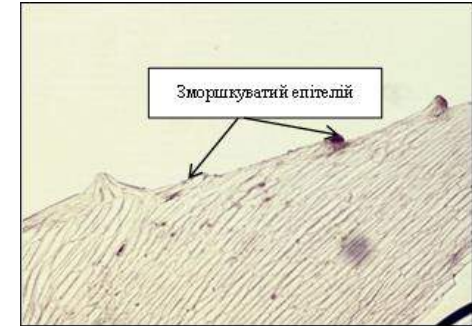


Рис. 9. Епітелій краю внутрішньої луски обгортки артишоку суцвіть



Рис. 10. Видільні тканини артишоку суцвіть

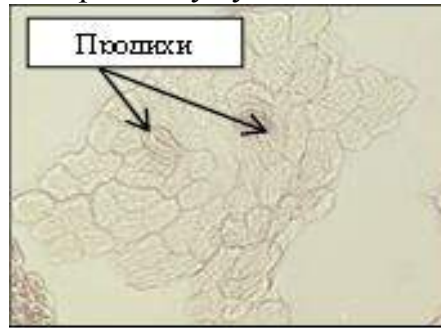


Рис. 11. Епідерма з продихами внутрішньої луски обгортки над мезофілом



Рис. 12. Фрагмент верхньої епідерми з продихами часнику листя



Рис. 13. Фрагмент верхньої епідерми з продихами часнику листя

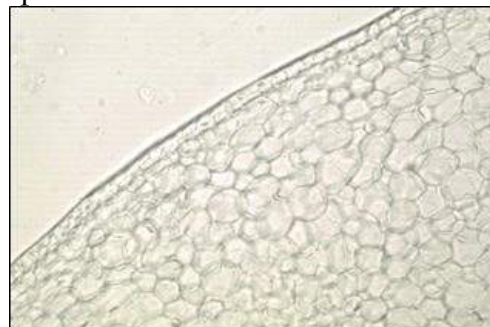


Рис. 14. Мезофіл зрілих часнику цибулин

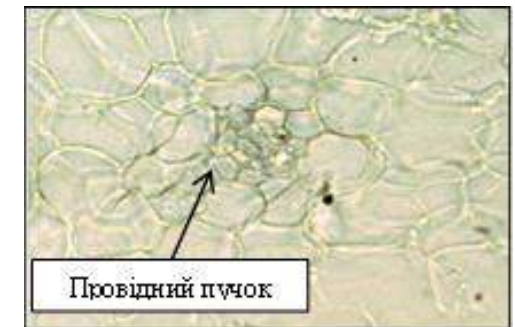


Рис. 15. Провідний пучок зрілих часнику цибулин

**Результати визначення кількісного вмісту основних груп БАР у
таблетках дієтичної добавки «Альцинара» (m=5, P<0,05)**

Клас сполук	Метод визначення	Кількісний вміст БАР
Вільні алифатичні та ароматичні карбонові кислоти	Алкаліметрія	6,62±0,32%
Похідні 2-фенілпропенової кислоти (гідроксикоричні кислоти)	Спектрофотометрія (в перерахунку на хлорогенову кислоту)	1,74±0,05%
Похідні 2-фенілпропенової кислоти (гідроксикоричні кислоти)	Спектрофотометрія (в перерахунку на цинарин)	3,43±0,09 мг (в одній таблетці)
Поліфенольні сполуки	Спектрофотометрія (в перерахунку на пірогалол)	4,81±0,10%
Поліфенольні сполуки	Спектрофотометрія (в перерахунку на цинарин)	5,27±0,14 мг (в одній таблетці)
Флавоноїди	Спектрофотометрія	2,15±0,05%
Сульфурвмісні сполуки	Спектрофотометрія	0,08±0,01%.
Сесквітерпенові лактони (цинаропікрин)	ВЕРХ	0,11±0,01%
Сесквітерпенові лактони (гроссгемін)	ВЕРХ	0,02±0,01%
Амінокислоти	Спектрофотометрія	6,29±0,16%

Методом ВЕРХ у таблетках дієтичної добавки «Альцинара» ідентифіковано 16 амінокислот, вміст суми яких складав 29,23% від вмісту діючих речовин. Серед визначених було 8 незамінних, які становили п'яту частину від загального вмісту амінокислот. Майже всі амінокислоти містились у зв'язаному стані, окрім частково незамінних. У найбільшій кількості у таблетках дієтичної добавки «Альцинара» містилися аспарагінова, глютамінова кислоти та аргінін. Серед ненасичених мажоритарними були лейцин та фенілаланін. Кількісний вміст амінокислот у таблетках дієтичної добавки «Альцинара» представлено в табл. 15.

Дослідження фармакологічної активності дієтичної добавки «Альцинара» проводили на кафедрі клінічної фармакології та клінічної фармації під керівництвом д. мед. н., проф. Зупанця І. А. Встановлено, що лікарський засіб належить до V класу токсичності (практично нетоксичні речовини) за токсикологічною класифікацією К. К. Сидорова. Мінімальна умовно ефективна доза складала 100 мг/кг. Дієтична добавка «Альцинара» проявляла виражену гепатопротекторну дію у порівнянні з препаратом «Хофітол» («Laboratories Rosa-PhytoPharma», Франція), жовчогінну дію у порівнянні з препаратом «Алохол» (ПАТ НВЦ «БХФЗ», Україна), гіпохолестеринемічну дію, у порівнянні з препаратом «Гербіон® Алліум» («KRKA», Словенія) та антиатерогенну дію у

порівнянні з препаратом «Ліпримар®» («Pfizer Inc.», Німеччина)

Таблиця 15

Результати досліджень кількісного вмісту вільних та зв'язаних амінокислот у дієтичній добавці «Альцинара» (m=5, P<0,05)

Назва амінокислоти	Час утримування, хв	Вміст амінокислоти, %		
		сума	вільні	зв'язані
Замінні амінокислоти				
Аспарагінова кислота	1,66	3,05±0,08	0,12±0,01	2,93±0,07
Глутамінова кислота	2,90	8,81±0,22	0,24±0,01	8,57±0,21
Серин	6,17	1,01±0,03	0,09±0,01	0,92±0,02
Гліцин	7,64	1,08±0,03	0,03±0,01	1,05±0,03
Аланін	9,32	1,00±0,03	0,20±0,01	0,80±0,02
Пролін	20,10	0,40±0,01	0,27±0,01	0,13±0,01
Частково незамінні амінокислоти				
Аргінін	8,81	6,71±0,17	6,62±0,17	0,09±0,01
Тирозин	10,74	0,71±0,02	0,04±0,01	0,67±0,02
Незамінні амінокислоти				
Гістидин	7,22	0,55±0,01	0,53±0,01	0,02±0,01
Треонін	7,87	0,75±0,02	0,07±0,01	0,68±0,02
Валін	12,94	1,02±0,03	0,08±0,01	0,94±0,02
Метіонін	13,20	0,12±0,01	–	0,12±0,01
Фенілаланін	14,65	1,36±0,03	0,13±0,01	1,23±0,03
Ізолейцин	14,87	0,67±0,02	–	0,67±0,02
Лейцин	15,61	1,26±0,03	0,03±0,01	1,23±0,03
Лізін	16,03	0,73±0,02	0,55±0,01	0,18±0,01
Вміст незамінних амінокислот		6,46±0,16	1,39±0,03	5,07±0,13
Вміст частково незамінних амінокислот		7,43±0,19	6,66±0,17	0,76±0,02
Загальний вміст амінокислот		29,23±0,73	9,00±0,23	20,23±0,51

Розроблено проекти МКЯ «Артишоку суцвіття», «Часнику листя», «Часнику цибулини», «Альцинара». Методики визначення кількісного вмісту гідроксикоричних кислот та поліфенольних сполук у перерахунку на цинарин у таблетках дієтичної добавки «Альцинара» апробовано, впроваджено в технологічний процес ПАТ НВЦ «Борщагівського ХФЗ» та затверджено в

ТУУ 10.8-23518596-004:2013.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування та практичне вирішення наукової проблеми, суть якої полягає у формуванні підходів до створення оптимальних прописів багатокомпонентних лікарських рослинних зборів для лікування патологій ШКТ та експериментальному підтвердженні раціональності їх складу, розробки технології виготовлення, комплексному фармакогностичному вивченні артишоку суцвіть українського та французького походження, часнику листя, часнику цибулин, дієтичної добавки «Альцинара» та розробки методів контролю якості на ці об'єкти.

1. Проведено дослідження структури вітчизняного фармацевтичного ринку, за результатами якого встановлено, що існує потреба в забезпеченні економічної ніші засобами на основі лікарської рослинної сировини для лікування та профілактики захворювань ШКТ та ГБС. Теоретично обґрунтовано та сформовано основні підходи – алгоритм до розробки складу та технології виробництва багатокомпонентних лікарських рослинних зборів, визначено оптимальний склад прописів зборів для профілактики та лікування патологій шлунково-кишкового тракту.

2. Методами ПХ та ТШХ у розроблених шлункових зборах, артишоку суцвіттях українського та французького походження, часнику листі та цибулинах виявлено та ідентифіковано БАР, які належать до вільних та зв'язаних цукрів, аліфатичних та ароматичних карбонових кислот, гідроксикоричних кислот, поліфенольних сполук, флавоноїдів, хлорофілів, каротиноїдів, сесквітерпенових лактонів, амінокислот та ефірної олії.

3. Вперше методом ВЕРХ встановлено компонентний склад та визначено кількісний вміст фенольних сполук, сесквітерпенових лактонів: гроссгеміну (у артишоку суцвіттях українського та французького походження по 0,06%) та цинаропікрину (у шлунковому зборі № 15 – 0,09%, в артишоку суцвіттях українського та французького походження – 0,23% та 0,28% відповідно) та амінокислот (найвищий вміст відмічено у шлунковому зборі № 7 – 48,21%, артишоку суцвіттях французького походження та часнику листі – 46,77% та 46,84% відповідно) у досліджуваних видах сировини. Методом ГХ проведено ідентифікацію та визначено кількісний вміст інуліну (у шлунковому зборі № 11 – 167,84 мг/мл, в артишоку суцвіттях українського та французького походження – 119,30 мг/мл та 147,60 мг/мл, у часнику цибулинах – 107,79 мг/мл) у досліджуваних об'єктах. Методом атомно-абсорбційної спектроскопії вивчено мінеральний склад досліджуваних видів сировини. Методом ГХ встановлено, що в переважній більшості зразків досліджуваної сировини домінували ненасичені лінолева та ліноленова жирні кислоти. Методом ВЕРХ встановлено, що досліджувані види сировини артишоку колючого та часнику посівного накопичують значну кількість лютеоліну (найвищий вміст у часнику листі – 380,47 мг/100 г), хлорогенової кислоти (найвищий вміст в артишоку суцвіттях

французького походження –560,02 мг/100 г), космосіну (найвищий вміст в артишоку суцвіттях французького походження –840,28 мг/100 г) та лютеолін-7-глюкозиду (найвищий вміст у часнику листі – 512,19 мг/100 г).

4. Методом титриметрії визначено вміст суми вільних аліфатичних та ароматичних карбонових кислот у шлункових зборах, сировині артишоку колючого та часнику посівного. Спектрофотометричним методом визначено вміст аскорбінової кислоти, суми гідроксикоричних кислот (найвищий вміст у шлунковому зборі № 15 та артишоку суцвіттях французького походження – 2,97% та 1,95% відповідно), суми флавоноїдів та суми поліфенольних сполук (найвищий вміст у шлунковому зборі № 7 (2,98% та 6,17% відповідно) та артишоку суцвіттях французького походження (1,94% та 6,63% відповідно), сульфурвмісних сполук (у часнику листі – 0,63%, у часнику цибулинах – 0,64%) та суми амінокислот у цих об'єктах. Методом гравіметрії визначено кількісний вміст суми полісахаридних комплексів та їх фракційний склад, методом перегонки з водяною парою визначено кількісний вміст ефірної олії у запропонованих шлункових зборах (найвищий вміст у шлунковому зборі № 5 – 0,56%), досліджуваній сировині артишоку колючого та часнику посівного. Артишоку суцвіття українського та французького походження мають ідентичний хімічний склад, а за кількісним вмістом БАР ці види сировини відрізняються не значно, тому можуть бути взаємозамінними.

5. Вперше визначено показники якості згідно вимог ДФУ та технологічні параметри досліджуваних шлункових зборів, одержано водні настої та визначено вміст БАР у них. Досліджено морфолого-анатомічну будову шлункових зборів № 1 і № 3 та встановлено їх основні макро- та мікроскопічні діагностичні ознаки. За результатами проведених досліджень розроблено проекти методів контролю якості «Шлунковий збір № 1» та «Шлунковий збір № 3».

6. Запропонована технологія та методи контролю якості шлункового збору № 1 були впроваджені у промислове виробництво ПАТ «Лубнифарм» (реєстраційне посвідчення № UA/12584/01/01), а шлункового збору № 3 – у промислове виробництво ПрАТ «Ліктрави» (реєстраційне посвідчення № UA/1900/01/01).

7. Встановлено основні макро- та мікроскопічні ознаки артишоку суцвітть, часнику листя та цибулин. За результатами проведених досліджень розроблено проекти методів контролю якості «Артишоку суцвіття», «Часнику листя» та «Часнику цибулини».

8. Проведено стандартизацію дієтичної добавки «Альцинара», склад та технологію якої розроблено ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ». Вивчено якісний склад та визначено кількісний вміст у одній таблетці вільних аліфатичних та ароматичних карбонових кислот (6,62%), гідроксикоричних (1,74% у перерахунку на хлорогенову кислоту та 3,43 мг у перерахунку на цинарин), поліфенольних сполук (4,81% у перерахунку на пірогалол та 5,27 мг у перерахунку на цинарин), флавоноїдів (2,15%), сульфурвмісних сполук (0,08%), сесквітерпенових лактонів гроссгеміну (0,02%) та цинаропікрину (0,11%) та амінокислот (6,29%). Розроблено методики кількісного визначення гідроксикоричних кислот та поліфенольних сполук у перерахунку на цинарин у таблетках дієтичної добавки «Альцинара».

Методика визначення кількісного вмісту поліфенольних сполук спектрофотометричним методом у перерахунку на цинарин у дієтичній добавці «Альцинара» покладена в основу інформаційного листа про нововведення в галузі охорони здоров'я «Методика визначення кількісного вмісту поліфенолів у добавці дієтичній», м. Київ, 2016 р. Методика кількісного визначення гідроксикоричних кислот в перерахунку на цинарин захищена патентом України на корисну модель № 111355 У від 10.11.2016 р. «Спосіб якісного та кількісного визначення біологічно активних речовин у фітозасобах з артишоку». Дані методики було апробовано, впроваджено в технологічний процес ПАТ НВЦ «Борщагівського ХФЗ» та внесено у відповідні розділи розроблених ТУУ 10.8-23518596-004:2013.

9. На основі результатів фармакологічних досліджень дієтичну добавку «Альцинара» було віднесено до V класу токсичності (практично нетоксичні речовини) за класифікацією К. К. Сидорова. Визначена мінімальна умовно ефективна доза дієтичної добавки «Альцинара» - 100 мг/кг, при застосуванні якої даний лікарський засіб проявляє виражену жовчогінну, гепатопротекторну, гіполіпідемічну та антиатерогенну дію.

10. Результати проведених фармакогностичних досліджень підтверджують перспективність впровадження розроблених лікарських засобів на основі запропонованих прописів шлункових зборів, артишоку суцвіть, часнику листя та часнику цибулин у промислову фармацію.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Федосов А. І. Розробка складу шлункових зборів та визначення їх тотожності. *Фітотерапія. Часопис*. 2014. № 3. С. 61-62.

2. Федосов А. І., Кисличенко В. С., Кисличенко О. А. Кількісне визначення біологічно активних речовин з антимікробною дією у шлункових зборах. *Клінічна фармація*. 2014. Т. 18, № 4. С. 63-65. (Особистий внесок – здобувачем проведено планування експерименту, проведення експериментальних досліджень, аналіз та узагальнення результатів експерименту).

3. Федосов А. І. Визначення оптимального способу приготування лікарських форм зі зборів для лікування захворювань шлункового тракту. *Фітотерапія. Часопис*. 2014. № 4. С. 82-83.

4. Определение аскорбиновой кислоты и органических кислот в желудочных сборах различных производителей Украины / В. С. Кисличенко, А. И. Федосов, А. А. Кисличенко, Е. Н. Новосел. *Фармацевтический журнал*. 2015. №2. С. 12-15. (Особистий внесок – здобувачем проведено планування експерименту, огляд літературних джерел, проведення експериментальних досліджень, аналіз та узагальнення результатів експерименту).

5. Волкова А. В., Федосов А. І., Кисличенко В. С. Дослідження структури українського ринку лікарських засобів для лікування захворювань гепатобіліарної системи. *Фармацевтичний часопис*. 2015. № 2. С. 72-75. (Особистий внесок – здобувачем проведено планування експерименту, огляд літературних джерел, комп'ютерна обробка, аналіз та узагальнення результатів експерименту).

6. Волкова А. В., Федосов А. І., Кисличенко В. С. Маркетинговий аналіз ринку гепатотропних лікарських засобів. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2015. Вип. 24 (5). С. 294-300. (Особистий внесок – здобувачем проведено планування експерименту, огляд літературних джерел, аналіз та узагальнення результатів експерименту).

7. The economic substantiation for production of gastric teas as promising medicines for treating gastro-intestinal tract diseases / О. А. Kyslychenko, А. І. Fedosov, О. V. Dorovskyy, R. V. Sahaidak-Nikitiuk. *Вісник фармації*. 2015. № 4. С. 31-36. (Особистий внесок – здобувачем проведено планування експерименту, огляд літературних джерел, комп'ютерна обробка, аналіз та узагальнення результатів експерименту).

8. Федосов А. І., Кисличенко В. С., Волкова А. В. Аналіз перспектив розвитку українського ринку лікарських засобів для лікування кислотозалежних захворювань. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2015. № 6. С. 90-95. (Особистий внесок – здобувачем проведено планування експерименту, огляд літературних джерел, аналіз та узагальнення результатів експерименту, комп'ютерна обробка матеріалів).

9. Федосов А. І., Кисличенко В. С., Новосел О. М. Дослідження інуліну в артишоку суцвіттях, заготовлених на Україні та у Франції. *Медична та клінічна хімія*. 2017. Т. 19. № 1 (70). С. 65-70. (Особистий внесок – здобувачем проведено планування експерименту, проведення експериментальних досліджень, аналіз та узагальнення результатів експерименту).

10. Порівняльний аналіз гідроксикоричних кислот артишоку, що вирощений в Україні та Франції / А. І. Федосов, О. О. Добровольний, А. С. Шаламай, О. М. Новосел, В. С. Кисличенко. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2017. № 1 (23). С. 49-53. (Особистий внесок – здобувачем проведено планування експерименту, дослідження кількісного вмісту гідроксикоричних кислот в сировині артишоку, аналіз та узагальнення результатів експерименту).

11. Федосов А. І., Кисличенко В. С., Новосел О. М. Визначення якісного складу та кількісного вмісту амінокислот у часнику цибулинах і листі. *Медична та клінічна хімія*. 2017. № 3 (72). С. 42-47. (Особистий внесок – здобувачем проведено планування та проведення експериментальних досліджень, аналіз та узагальнення результатів експерименту).

12. Федосов А. І., Кисличенко В. С. Вивчення елементного складу артишоку суцвіт'я та часнику цибулин. *Фітотерапія. Часопис*. 2017. № 3. С. 52-55. (Особистий внесок – здобувачем проведено огляд літературних джерел, планування та проведення експерименту, аналіз та узагальнення результатів, комп'ютерна обробка матеріалів дослідження).

13. Федосов А. І., Кисличенко В. С., Новосел О. М. Дослідження жирнокислотного складу часнику листя та цибулин. *Медична та клінічна хімія*. 2017. № 4 (73). С. 5-9. (Особистий внесок – здобувачем проведено планування експерименту, проведення експериментальних досліджень, аналіз та узагальнення результатів експерименту).

14. Федосов А. І. Дослідження амінокислотного складу артишоку суцвіть. *Фармацевтичний часопис*. 2017. № 3 (43). С. 25-30.
15. Перспективи застосування в клінічній медицині комплексу артишоку та часнику / Є. Ф. Грінцов, А. І. Федосов, В. А. Мороз, Ю. В. Тимченко, А. С. Шаламай. *Клінічна фармація*. 2017. Т. 21, № 3. С. 11-20. (Особистий внесок – здобувачем проведено планування роботи, огляд літературних даних стосовно хімічного складу артишоку колючого та часнику посівного та препаратів на їх основі, аналіз та узагальнення даних, комп'ютерна обробка матеріалів).
16. Федосов А. І., Кисличенко В. С., Новосел О. М. Визначення кількісного вмісту суми фенольних сполук у артишоку суцвіттях, часнику листі та цибулинах. *Медична та клінічна хімія*. 2018. № 1 (74). С. 100-104. (Особистий внесок – здобувачем проведено планування експерименту, проведення експериментальних досліджень, аналіз та узагальнення результатів експерименту).
17. Федосов А. І., Кисличенко В. С., Новосел О. М. Дослідження жирнокислотного складу артишоку суцвіть методом газової хроматографії. *Фітотерапія. Часопис*. 2018. № 1. С. 31-35. (Особистий внесок – здобувачем проведено планування та проведення експериментальних досліджень, аналіз та узагальнення результатів експерименту).
18. Изучение полисахаридных комплексов желудочного сбора и желудочного сбора № 3 / А. И. Федосов, А. А. Кисличенко, В. С. Кисличенко, Е. Н. Новосел. *Вестник Южно-Казахстанской государственной фармацевтической академии*. 2014. № 4 (69). С. 136-140. (Особистий внесок – здобувачем проведено планування та проведення експериментальних досліджень, огляд літературних джерел, , аналіз та узагальнення результатів експерименту).
19. Изучение аминокислотного состава диетической добавки «Альцинара» методом ВЭЖХ / А. И. Федосов, А. А. Добровольный, А. С. Шаламай, В. С. Кисличенко, Е. Н. Новосел. *Рецепт*. 2017. № 6 (20). С. 551-557. (Особистий внесок – здобувачем проведено планування експерименту, огляд літературних джерел, аналіз та узагальнення результатів експерименту).
20. Перспективы применения в клинической медицине препаратов на основе артишока / Е. Ф. Гринцов, Е. В. Гладох, В. А. Мороз, А. И. Федосов, А. Н. Семенов. *Фармація Казахстана*. 2017. № 10. С. 24-28. (Особистий внесок – здобувачем проведено планування роботи, огляд літературних даних стосовно хімічного складу артишоку колючого, аналіз та узагальнення даних, комп'ютерна обробка матеріалів).
21. Перспективы применения в клинической медицине препаратов на основе чеснока / Е. Ф. Гринцов, В. А. Мороз, А. И. Федосов, Е. В. Гладох, А. Н. Семенов. *Фармація Казахстана*. 2018. № 3. С. 34-39. (Особистий внесок – здобувачем проведено планування роботи, огляд літературних даних стосовно хімічного складу часнику посівного, аналіз та узагальнення даних, комп'ютерна обробка матеріалів).
22. Пат. на корисну модель № 111355 Україна, G01N 33/15 (2006.01). Спосіб якісного та кількісного визначення біологічно активних речовин у фітозасабах з артишоку / Федосов А. І., Добровольний О. О., Кисличенко В. С., Шаламай А. С., Новосел О. М. № u 2016 04215 ; заявл. 18.04.16 ; опубл. 10.11.16, Бюл. № 21.

(Особистий внесок – здобувачем проведено планування експерименту, проведення експериментальних досліджень, аналіз та узагальнення результатів експерименту).

23. Федосов А. І., Кисличенко В. С. Рослинні збори для лікування хвороб шлунково-кишкового тракту. *Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики* : зб. тез наук. роб. учасників міжнар. наук.-практ. конф., Львів, 20-21 грудня 2013 р. Л. : ГО «Львівська медична спільнота», 2013. С. 107-108. (Особистий внесок – здобувачем проведено планування досліджень, огляд літературних джерел, аналіз та узагальнення результатів експерименту, комп'ютерна обробка матеріалів дослідження).

24. Разработка состав, технологии и фитохимическое исследование желудочного сбора / А. И. Федосов, В. С. Кисличенко, Е. Н. Новосел, А. А. Кисличенко. *Интеграция образования, науки и производства в фармации* : матер. Республ. науч.-практ. конф. с междунар. Участием, Ташкент, 11-12 ноября 2014 г. Ташкент, 2014. С. 236-238. (Особистий внесок – здобувачем проведено планування та проведення експериментальних досліджень, аналіз та узагальнення результатів експерименту).

25. Федосов, А. І., Кисличенко В. С., Новосел О. М. Перспективи створення фітозасобів на основі рослинної сировини. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології* : матер. IV наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Харків, 16-17 жовтня 2014 р. Х. : Вид-во НФаУ, 2014. С. 296-297. (Особистий внесок – здобувачем проведено планування досліджень, огляд літературних джерел, аналіз та узагальнення результатів експерименту).

26. Федосов А. І., Кисличенко В. С. Дослідження органічних кислот у зборах для лікування шлунково-кишкового тракту. *Сучасні проблеми народної і нетрадиційної медицини* : мат. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Київ, 16-17 жовтня 2014 р. К., 2014. С. 125. (Особистий внесок – здобувачем проведено планування та проведення експериментальних досліджень, огляд літературних джерел, аналіз та узагальнення результатів експерименту, комп'ютерна обробка матеріалів дослідження).

27. Standardization of Extracts Obtained from Yarrow Herb Collected in Ukraine / О. А. Kyslychenko, А. І. Fedosov, О. М. Semenchenko, V. А. Mishchenko. *The 15th International Congress of the International Society for Ethnopharmacology*, Petra-Jordan, 05-08 May, 2015. Petra-Jordan, 2015. P. 63-64. (Особистий внесок – здобувачем проведено планування експерименту, огляд літературних даних, аналіз та узагальнення результатів експерименту).

28. Федосов А. І., Новосел О. М., Кисличенко В. С. Порівняльне вивчення флавоноїдного складу шлункових зборів різних виробників України. *Фармація XXI століття: тенденції та перспективи* : матер. VIII Нац. З'їзду фармацевтів України, Харків, 13-16 вересня 2016 р.; у 2 т. / М-во охорони здоров'я України, Нац. фармац. ун-т; ред. кол.: В.П. Черних (голова) та ін.; уклад.: С. Ю. Данильченко та ін. Х.: НФаУ, 2016. Т. 1. С. 149. (Особистий внесок – здобувачем проведено планування та проведення експериментальних досліджень, аналіз та узагальнення результатів експерименту).

29. Федосов А. І., Новосел О. М., Кисличенко В. С. Біологічно активні речовини часнику городнього. *Хімія природних сполук* : мат. IV Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Тернопіль, 21-22 квітня 2016 р. Т. : ТДМУ, 2016. С. 57-58. (Особистий внесок – здобувачем проведено планування досліджень, огляд літературних джерел, аналіз та узагальнення результатів експерименту).

30. Standardization parameters of the plant material of some food crops / I. G. Gurieva, A. I. Fedosov, D.-M. V. Paziuk, I. O. Zhuravel. *Biopiracy and Phytomedicine* : International conference on science and society, Mainz-Germany, July 24-28, 2017. Mainz, 2017. P. 86. (Особистий внесок – здобувачем проведено планування та проведення експериментальних досліджень, огляд літературних даних, аналіз та узагальнення результатів експерименту)

31. Федосов А. І., Кисличенко В. С., Новосел О. М. Дослідження сульфоровмісних сполук часнику посівного. *Синтез і аналіз біологічно активних речовин і лікарських субстанцій* : Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвячена 80-річчю з дня народження д. фарм. н., проф. Гайдукевича О. М., Харків, 12-13 квітня 2018 р. Х., 2018. С. 306. (Особистий внесок – здобувачем проведено планування та проведення експериментальних досліджень, аналіз та узагальнення результатів експерименту).

32. Федосов А. І., Кисличенко В. С., Новосел О. М. Визначення технологічних параметрів шлункових зборів. *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження* : I Міжнар. наук.-практ. інтернет-конференція, Харків, 5 квітня 2018 р. Х., 2018. С. 132-133. (Особистий внесок – здобувачем проведено планування та проведення експериментальних досліджень, аналіз та узагальнення результатів експерименту).

33. Федосов А. І., Кисличенко В. С., Новосел О. М. Дослідження флавоноїдів у шлункових зборах. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : зб. наук. праць. Х. : Вид-во НФаУ, 2018. Вип. 4. С. 267-269. (Особистий внесок – здобувачем проведено планування та проведення експериментальних досліджень, аналіз та узагальнення результатів експерименту).

34. Методика визначення кількісного вмісту поліфенолів у добавці дієтичній / А. І. Федосов, О. О. Добровольний, В. С. Кисличенко, О. М. Новосел, А. А. Крутських. Інформаційний лист № 38. Вип. 10. Укрмедпатентінформ «Фармація», 2016. 4 с. (Особистий внесок – здобувачем проведено планування експерименту, проведення експериментальних досліджень, аналіз та узагальнення результатів експерименту).

АНОТАЦІЯ

Федосов А. І. Теоретичне обґрунтування та практичне вирішення проблеми розробки та виробництва лікарських засобів для лікування органів травлення. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за

спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія. Запорізький державний медичний університет, МОЗ України, Запоріжжя, 2018.

Дисертаційна робота присвячена розробці складу та технології виготовлення шлункових зборів, експериментальному підтвердженні раціональності їх складу, а також фармакогностичному вивченню артишоку суцвіть, часнику листя та цибулин, дієтичної добавки «Альцинара» та розробці МКЯ на ці об'єкти.

Проведено маркетинговий аналіз ринку ЛЗ та встановлено, що існує потреба у вітчизняних засобах для лікування захворювань ШКТ на основі рослинної сировини.

Метами ПХ, ТШХ, ВЕРХ, ГХ, ААС спектрофотометрії, гравіметрії та титриметрії у зборах, сировині артишоку колючого, часнику посівного та ДД «Альцинара» виявлено та визначено вміст вуглеводів, карбонових кислот, фенольних сполук, речовин терпенової природи та амінокислот. Розроблено методики спектрофотометричного визначення вмісту поліфенолів та гідроксикоричних кислот у перерахунку на цинарин у таблетках ДД «Альцинара», які впроваджено в технологічний процес ПАТ НВЦ «Борщагівського ХФЗ».

Для досліджуваних об'єктів визначено показники якості згідно вимог ДФУ та технологічні параметри. Одержано настої шлункових зборів, та визначено кількісний вміст БАР у них. Встановлено діагностичні ознаки компонентів шлункового збору № 1 та № 3, артишоку суцвіть, часнику листя та цибулин. Вивчено фармакологічну дію ДД «Альцинара».

Розроблено МКЯ «Шлунковий збір № 1», «Шлунковий збір № 3», «Артишоку суцвіття», «Часнику листя», «Часнику цибулини» «Альцинара». Технологія одержання та методи контролю якості шлункового збору № 1 були впроваджено у промислове виробництво ПАТ «Лубнифарм», а шлункового збору № 3 – у промислове виробництво ПрАТ «Ліктрави».

Ключові слова: шлункові збори, артишок колючий, часник посівний, дієтична добавка «Альцинара», якісний та кількісний аналіз.

АННОТАЦИЯ

Федосов А. И. Теоретическое обоснование и практическое решение проблемы разработки и производства лекарственных средств для лечения органов пищеварения. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия. Запорожский государственный медицинский университет, МЗ Украины, Запорожье, 2018.

Диссертационная работа посвящена решению научной проблемы теоретического обоснования, разработки рационального состава и технологии изготовления желудочных сборов, экспериментальному подтверждению рациональности их состава, а также комплексному фармакогностическому изучению артишока соцветий украинского и французского происхождения, чеснока листя,

чеснока луковиц, диетической добавки «Альцинара» и разработки методов контроля качества на эти объекты.

Проведено исследование структуры рынка лекарственных средств для лечения и профилактики заболеваний органов пищеварения и его маркетинговый анализ. Установлено, что существует потребность в отечественных средствах для лечения кислотозависимых заболеваний и патологий гепатобилиарной системы.

Разработано рациональные прописи желудочных сборов. Используя методы БХ и ТСХ, в исследуемых желудочных сборах, сырье артишока колючего и чеснока посевного обнаружены углеводы, карбоновые кислоты, фенольные соединения, вещества терпеновой природы и аминокислоты. Кроме того, в чесноке листьях обнаружены серосодержащие соединения. В желудочном сборе № 11, сырье артишока колючего и чеснока луковицах был идентифицирован инулин. В желудочном сборе № 15, артишока соцветиях украинского и французского происхождения идентифицированы сесквитерпеновые лактоны (гроссгемин и цинаропикрин). В исследуемом сырье чеснока посевного – серосодержащее вещество аллиин.

Современными методами анализа (ВЭЖХ, ГХ, спектрофотометрии, гравиметрии, титриметрии и методом атомно-абсорбционной спектроскопии) определено количественное содержание полисахаридов, в частности инулина, и их фракционный состав, свободных карбоновых кислот, в том числе аскорбиновой кислоты, жирных кислот, гидроксикоричных кислот, полифенолов, флаваноидов, хлорофиллов, каротиноидов, минеральных элементов и аминокислот. Методом перегонки с водяным паром определено количественное содержание эфирного масла в исследуемых желудочных сборах, сырье артишока колючего и чеснока посевного. Методом ВЭЖХ в сырье артишока колючего и чеснока посевного идентифицировано 8 фенольных соединений и определено их количественное содержание. Методом ВЭЖХ в желудочном сборе № 15 и сырье артишока колючего определено содержание гроссгемина и цинаропикрина.

Установлено, что соцветия артишока украинского и французского происхождения имели идентичный химический состав, а по количественному содержанию БАВ они отличались незначительно.

Для исследуемых желудочных сборов, сырья артишока колючего и чеснока посевного были определены показатели качества согласно требованиям ГФУ и технологические параметры. Получены настои исследуемых желудочных сборов при соотношении сырья к экстрагенту 1:10 и 1:40, а также водные, 40% и 70% этанольные вытяжки из сырья артишока колючего и чеснока посевного и определено количественное содержание БАВ в этих вытяжках. Высокое содержание БАВ в них свидетельствовало о перспективности разработки экстенпоральных лекарственных средств на основе исследуемых видов сырья.

Изучено морфолого-анатомическое строение и установлены основные макро- и микроскопические диагностические признаки компонентов желудочного сбора № 1 и № 3, артишока соцветий, чеснока листьев и луковиц. Разработаны методы контроля качества «Желудочный сбор № 1», «Желудочный сбор № 3», «Артишока соцветия», «Чеснока листья», «Чеснока луковицы». Технология

получения и методы контроля качества желудочного сбора № 1 были внедрены в промышленное производство ПАО «Лубныфарм», а желудочного сбора № 3 – в промышленное производство ЧАО «Лектравы».

В таблетках диетической добавки «Альцинара» определено количественное содержание карбоновых кислот, фенольных соединений, аминокислот, серосодержащих соединений и сесквитерпеновых лактонов гроссгемина и цинаропикрина. Разработано методики спектрофотометрического определения полифенольных соединений и гидроксикоричных кислот в перерасчете на цинарин в таблетках диетической добавки «Альцинара», которые были апробированы, внедрены в технологический процесс ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ» и утверждено в ТУУ 10.8-23518596-004:2013.

По результатам изучения острой и хронической токсичности установлено, что диетическая добавка «Альцинара» принадлежит к V классу токсичности (относительно нетоксичные вещества) согласно классификации Сидорова К.К. В минимальной условно терапевтической дозе 100 мг/ кг диетическая добавка «Альцинара» проявляет гепатопротекторное, желчегонное, антиатерогенное и гипохолестеринемическое действия.

В результате исследований разработано проект методов контроля качества диетической добавки «Альцинара».

Ключевые слова: желудочные сборы, артишок колючий, чеснок посевной, диетическая добавка «Альцинара», качественный и количественный анализ.

ANNOTATION

Fedosov A. I. Theoretical substantiation and practical solution of the problem of development and production of remedies for digestive organs treatment. – The manuscript.

Thesis for the Degree of Doctor of Pharmacy, specialty 15.00.02 – Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy. Zaporizhzhia State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2018.

The thesis is devoted to the development of composition and manufacture technology of gastric species, to the experimental confirmation of their composition rationality as well as to pharmacognostic study of artichoke inflorescences, garlic leaves and bulbs, dietary supplement “Alcynara” and to Methods of Quality Control (MQC) projects development for these objects.

The marketing analysis of drug market was conducted. It was found that there is a need for domestic remedies for the treatment of gastrointestinal tract diseases on the basis of plant raw material.

The content of carbohydrates, carbonic acids, phenolic compounds, terpenes and amino acids was detected and determined by paper chromatography (PC), thin layer chromatography (TLC), gas chromatography (GC), atomic absorption spectroscopy (AAS), gravimetric and titrimetric techniques in species, *Cynara scolymus* and *Allium sativum* plant raw material as well as in a dietary supplement “Alcynara”. The methods of spectrophotometric determination of the content of polyphenols and

hydroxycinnamic acids in terms of cynarine in dietary supplement “Alcynara” tablets, which were introduced into the technological process of the PJSC SIC “Borshchahivskiy CPP”, have been developed.

Quality indicators according the demands of the State Pharmacopoeia of Ukraine and technological parameters were determined. The infusions of gastric species were obtained with the following determination of the biologically active compounds content in them. Diagnostic features of the components of gastric species № 1 and № 3, artichoke inflorescences, garlic leaves and bulbs were determined. The pharmacological action of dietary supplement “Alcynara” was studied.

MQC “Gastric species № 1”, “Gastric species № 3”, “Artichoke inflorescences”, “Garlic leaves”, “Garlic bulbs” and “Alcynara” were worked out. The technology of obtaining and quality control methods of gastric species № 1 were introduced into industrial production process of PJSC “Lubnypharm”. The technology of obtaining and quality control methods of gastric species № 3 were introduced into industrial production process of PrJSC “Liktravy”.

Key words: gastric species, *Cynara scolymus*, *Allium sativum*, dietary supplement “Alcynara”, qualitative and quantitative analysis.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ААС	– атомно-абсорбційна спектроскопія;
БАВ	– биологически активные вещества;
БАР	– біологічно активні речовини;
БХ	– бумажная хроматография;
ВЕРХ	– високоефективна рідинна хроматографія;
ВПРС	– водорозчинні полісахариди;
ВЭЖХ	– высокоэффективная жидкостная хроматография;
ГБС	– гепатобіліарна система;
ГФУ	– Государственная Фармакопея Украины;
ГХ	– газова хроматографія;
ГЦ А	– геміцелюлоза А;
ГЦ Б	– геміцелюлоза Б;
ДД	– дієтична добавка;
ДФУ	– Державна фармакопея України;
ЛЗ	– лікарський засіб;
ЛРС	– лікарська рослинна сировина;
МКЯ	– методи контролю якості;
ОАО	– открытое акционерное общество;
ПАО	– публичное акционерное общество;
ПАТ	– публічне акціонерне товариство;
ПР	– пектинові речовини;
ПрАТ	– приватне акціонерне товариство;
ПХ	– паперова хроматографія;
ТСХ	– тонкслоная хроматография;
ТШХ	– тонкошарова хроматографія;
ЧАО	– частное акционерное общество;
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт.

