

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА**

ДОБРОВОЛЬНИЙ ОЛЕКСАНДР ОЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК 615.014.2:615.45:615.322:582.635.38

**РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ СУХОГО ЕКСТРАКТУ СУПЛІДЬ
ХМЕЛЮ В ЯКОСТІ АКТИВНОГО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО
ІНГРЕДІЄНТА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

Спеціальність 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та
судова фармація

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Київ – 2015

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі військової фармації Української військово-медичної академії Міністерства оборони України

Науковий керівник: доктор фармацевтичних наук, професор
ШМАТЕНКО ОЛЕКСАНДР ПЕТРОВИЧ
Українська військово-медична академія,
начальник кафедри військової фармації

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор
КОРИТНЮК РАЙСА СЕРГІЙВНА
Національна медична академія післядипломної освіти
імені П. Л. Шупика, професор кафедри
фармацевтичної технології і біофармації

доктор фармацевтичних наук, професор
ГЛАДУХ ЄВГЕНІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ
Національний фармацевтичний університет,
завідувач кафедри промислової фармації

Захист відбудеться «___» _____ 2015 року о ___ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.04 при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

Автореферат розісланий «___» _____ 2015 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради

А. О. Дроздова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Перспективним напрямком практичного застосування фітоестрогенів є лікування розладів, що пов'язані із віковими порушеннями синтезу естрогенів. Фітоестрогени зі схожим механізмом дії з едногогенним естрадіолом здатні впливати на гормональну сферу організму. Традиційними засобами застосування фітоестрогенів в клінічній практиці є природні біофлавоноїди – геністеїн, даїдзеїн та куместрол, фітоестрогенна дія яких на даний час встановлена.

З аналізу літературних даних відомо, що основним методом лікування та профілактики гіпоестрогенії є гормонозамісна терапія. Проте, зазначений метод має цілий ряд суттєвих побічних ефектів.

Сучасні фармакологічні дослідження підтверджують, що найбільш потужним з відомих фітоестрогенів є преніловий флаванон суплідь хмелю (*Humulus lupulus L.*) 8-пренілнарінгенін. Фактором ризику застосування 8-пренілнарінгеніну, як потужного фітоестрогену, є можлива проліферація ракових клітин молочної залози. Вагомою перевагою застосування екстрактів суплідь хмелю (*Humulus lupulus L.*) є фармакологічні властивості інших складових його поліфенольної фракції. Завдяки широкому спектру механізмів інгібування канцерогенезу ксантохумолом, проліферативна активність 8-пренілнарінгеніну може бути врівноважена антипроліферативною активністю ксантохумолу. Схожий механізм дії фітоестрогенів з ендегенним естрадіолом вимагає аналізу ймовірності стимуляції ними канцерогенезу в гормон-залежних органах та тканинах. У цьому напрямку предметом розгляду безпечності застосування фітоестрогенів є здатність геністеїну та даїдзеїну до стимуляції гіперпластичних процесів в ендометрії.

Необхідно враховувати те, що не існує оптимальної технології отримання сухого екстракту хмелю, що характеризується високим вмістом фармакологічно-активних пренілованих флавоноїдів та високим виходом екстрактивних речовин. Тому у цьому аспекті визріла і набула актуальності розробка концептуального науково-практичного підходу одержання сухого екстракту суплідь хмелю, що полягає в обґрунтуванні технології сухого екстракту суплідь хмелю та його кількісного складу, а також дослідження впливу фармако-технологічних факторів на стабільність та якість активного фармацевтичного інгредієнту (АФІ), вивчення фармакологічних властивостей одержаного екстракту.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи Української військово-медичної академії (номер державної реєстрації № 0114U003806) та проблемної комісії «Фармація» МОЗ та НАМН України (Протокол № 80 від 17.04.2013 р.)

Мета і завдання дослідження. Мета роботи – наукове обґрунтування та розробка технології стандартизованого сухого екстракту суплідь хмелю для профілактики та лікування розладів, обумовлених дефіцитом естрогенів або порушенням їх метаболізму.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

- провести аналітичну оцінку літературних даних з метою визначення перспективи застосування фітоестрогенів у медичній практиці;
- визначити та включити в розробку сорти хмелю з високим вмістом

фенольних сполук;

- розробити концептуальну технологічну схему одержання екстракту з врахуванням існуючих підходів та раціональності її імплементації в промислове виробництво;
- дослідити та визначити оптимальні умови технологічних операцій з наступною розробкою загальної технології сухого екстракту;
- розробити специфікацію та критерії контролю якості продукту;
- розробити дослідно-промисловий регламент на виробництво сухого екстракту суплідь хмелю та апробувати технологію в умовах промислового виробництва;
- узагальнити результати фармакологічних досліджень властивостей сухого екстракту хмелю;
- вивчити стабільність сухого екстракту в процесі виробництва з метою встановлення умов зберігання та терміну придатності.

Об'єкти дослідження. Сухі екстракти та водно-спиртові витяги селекційних сортів суплідь хмелю із контрольованим кількісним вмістом ксантохумолу, ізоксантохумолу, 8-пренілнарінгеніну, 6-пренілнарінгеніну; супліддя хмелю звичайного (*Humulus lupulus* L.) селекційних сортів «Ксанта», «Чаклун», «Руслан»; екстрагенти (н-гептан, н-гексан, водно-етанольні розчини різних концентрацій).

Предмет дослідження. Склад та технологія сухого екстракту суплідь хмелю як активного фармацевтичного інгредієнту лікарських засобів.

Методи дослідження. У ході виконання дисертації використані: бібліосемантичний – для узагальнення аналізу літературних і власних експериментальних даних; фармако-технологічні, біофармацевтичні, фізико-хімічні та фармакологічні методи досліджень – для обґрунтування складу та технології сухого екстракту суплідь хмелю; математико-статистичний – для дослідження оптимальних параметрів процесу екстрагування.

Наукова новизна одержаних результатів полягає у науковому обґрунтуванні, розробці технології сухого екстракту хмелю з підвищеним вмістом пренілових флавоноїдів, яка включає проведення послідовних операцій: попередня термічна обробка суплідь хмелю (*Humulus lupulus*), видалення ліпофільних речовин екстракцією н-гексаном, екстрагування знежиреної сировини водно-етанольним екстрагентом, упарювання та висушування водно-спиртового витягу у вакуумі.

Вперше проведено комплексне системне дослідження з визначення оптимального сорту хмелю, як вихідної сировини, умов видалення ліпофільних речовин та екстрагування пренілових флавоноїдів із знежиреної сировини.

Виявлено вплив тривалості зберігання вихідної сировини та термічних процесів стадій упарювання і сушки на кількісні показники сухого екстракту хмелю.

Розроблено специфікацію та методи контролю якості сухого екстракту хмелю, вивчено його стабільність, визначено умови зберігання та термін придатності.

Застосовано та експериментально підтверджено ефективність попередньої обробки вихідної сировини водяною парою, як технологічного інструменту підвищення вмісту фармакологічно-активних компонентів в кінцевому продукті.

Доклінічними дослідженнями встановлено виражений вплив сухого екстракту

на основні чинники кардіо-метаболічного ризику в умовах дефіциту естрогенів.

Експериментально підтверджено виражену фармакотерапевтичну дію отриманого сухого екстракту суплідь хмелю.

За одержаними результатами проведених досліджень з розробки технології сухого екстракту хмелю збагаченого преніловими флавоноїдами естрогенної дії, отримано позитивне рішення на патент України на корисну модель «Спосіб отримання екстракту хмелю, збагаченого преніловими флавоноїдами з естрогенною дією».

Практичне значення одержаних результатів. У результаті виконання дисертаційної роботи було розроблено технологію сухого екстракту суплідь хмелю із стандартизованим вмістом 8-пренілнarinгеніну, як основного компонента з відомою терапевтичною активністю. Одержані результати науково-практичних досліджень є фундаментальною основою для оптимізації системних технологічних принципів розробки сухого екстракту суплідь хмелю як АФІ для лікарських засобів з метою профілактики та лікування патологічних станів, що викликані дефіцитом естрогенів або порушеннями регуляції їх метаболізму.

Розроблено дослідно-промисловий регламент на виробництво препарату «Хмелю суплідь екстракт сухий». Технологію препарату апробовано в умовах промислового виробництва на ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ».

Розроблено та апробовано в умовах лабораторії ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» проект методів контролю якості «Хмелю суплідь екстракт сухий».

Фрагменти роботи впроваджено до навчального процесу кафедри промислової фармації Національного фармацевтичного університету (акт від 2014 р.); кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету (акт від 2014 р.); кафедри військової фармації Української військово-медичної академії (акт від 2015р.); кафедри фармацевтичної технології і біофармації НМАПО імені П. Л. Шупика (акт від 2014 р.); кафедри технології ліків і біофармації ЛНМУ імені Данила Галицького (акт від 2015 р.).

Промислове виробництво сухого екстракту суплідь хмелю апробовано і впроваджено на ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» (акт від 2015 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею.

У комплексному дослідженні, над яким працював творчий колектив співавторів публікацій, дисертантом особисто отримані такі результати:

- здійснено інформаційний пошук, проаналізовано та узагальнено аналіз літературних даних з питань щодо перспективи застосування фітоестрогенів у медичній практиці;
- обґрунтовано методичний підхід у виборі методів досліджень;
- встановлено оптимальний сорт хмелю як вихідної сировини;
- розраховано та запропоновано дози тест-зразка, узгоджено протокол дослідження та напрацьовано необхідну кількість екстракту хмелю для проведення експерименту;
- досліджено і визначено оптимальні технологічні параметри на всіх стадіях виробництва;

- проведено фізико-хімічний аналіз рослинної сировини та отриманих зразків екстрактів;

- вивчено стабільність прелінових флавоноїдів у сухому екстракті та встановлено вплив тривалості зберігання вихідної сировини на якість екстракту.

Постановка завдань, обговорення отриманих результатів, формулювання основних положень та висновків здійснені за участю наукового керівника. Результати випробувань статистично оброблені, систематизовані та проаналізовані дисертантом. Персональний внесок в усіх опублікованих із співавторами наукових працях (О. П. Шматенком, А. С. Шаламаєм, Л. В. Безпалько, В. Л. Савицьким, В. В. Страшним, Л. В. Проценко, Р. І. Рудиком, Ю. О. Слободянюком, С. О. Фесенком) вказується за текстом дисертації, а також в авторефераті у списку опублікованих праць. Дисертант висловлює глибоку подяку всім співавторам публікацій за плідну співпрацю.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертаційної роботи викладені та обговорені на республіканських та міжнародних конференціях: VII Національний з'їзд фармацевтів України (Харків, 2010); IV Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (Харків, 2014), науково-практична конференція з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Харків, 2015).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 10 робіт, з яких 6 наукових статей (в тому числі – 5 статей у фахових виданнях, 1 – у закордонному науково-метричному виданні), подано заявку на отримання патенту України на корисну модель (№ а 2014 03446), 3 тези доповідей.

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 160 сторінках друкованого тексту (обсяг основного тексту – 127 сторінок), складається зі вступу, шести розділів, висновків, 7 додатків. Дисертація ілюстрована 27 рисунками і 13 таблицями. Список використаних джерел містить 130 посилань, з яких 100 – іноземних авторів.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У вступі висвітлено актуальність теми, сформульовані мета і завдання роботи, визначено об'єкти, предмет і методи дослідження. Детерміновано наукову новизну, теоретичне і практичне значення одержаних результатів для фармацевтичної галузі та відомості відносно їх апробації, а також наведена структура дисертаційної роботи.

У першому розділі «**Основні напрямки розробки лікарських засобів на основі лікарської рослинної сировини для лікування та профілактики порушень гормонального балансу естрогенної природи**» проаналізовано та узагальнено сучасні літературні дані щодо перспективи розробки технології сухого екстракту хмелю як активного фармацевтичного інгредієнту лікарських засобів для регулювання вікових гормональних клімактеричних порушень.

Встановлено, що найбільш потужним з відомих фітоестрогенів є 8-пренілнарінгенін – преніловий флаванон суплідь хмелю (*Humulus lupulus L.*).

Розглянуто досягнення в технології екстрактів суплідь хмелю з естрогенною активністю та визначено ключові недоліки існуючих технологічних процесів. На основі аналізу сучасних технологічних інструментів ефективного виділення біологічно-активних речовин з рослинної сировини, розглянуто перспективу застосування фільтраційної екстракції на стадії екстрагування. Звернуто увагу на обов'язкову дотриманість повного виробничого циклу екстракту хмелю вимогам керівництв з належної практики культивування та збирання вихідної сировини рослинного походження (GACP) та належної виробничої практики (GMP), що дозволить гарантувати якість, безпеку і ефективність готового продукту.

У другому розділі **«Обґрунтування загальної концепції та методів досліджень»** описано визначену методологію досліджень, розроблено план експериментальних досліджень, теоретично обґрунтовано компонентний склад та встановлено головні критерії якості сухого екстракту суплідь хмелю:

- стандартизований вміст 8-пренілнарінгеніну як речовини, що обумовлює естрогенну активність сухого екстракту;
- кількісно визначений вміст ксантохумолу як антипроліферативний агент;
- кількісно визначений вміст ізоксантохумолу, як компонент про-естрогенної дії;
- забезпечення вагового співвідношення між ксантохумолом та 8-пренілнарінгеніном не менше 10:1, для пригнічення можливої проліферативної активності викликаной 8-пренілнарінгеніном.

Наведено характеристики об'єктів дослідження: суплідь хмелю сортів «Руслан», «Ксанта» та «Чаклун», компонентів застосованих екстрагентів (н-гексану, н-гептану, етанолу 96%, води очищеної) та контрольованих конститuentів сухого екстракту: ксантохумолу, ізоксантохумолу, 8-пренілнарінгеніну, 6-пренілнарінгеніну.

Обґрунтовано вибір методик, використаних для проведення фармако-технологічних, біофармацевтичних, фізико-хімічних та фармакологічних методів досліджень, які дозволять об'єктивно оцінити якість та ефективність сухого екстракту суплідь хмелю.

У третьому розділі **«Експериментальне обґрунтування та розробка технології сухого екстракту хмелю»** авторами обґрунтовано спосіб отримання екстракту хмелю та приведено експериментальні дослідження впливу технологічних факторів на критерії якості сухого екстракту суплідь хмелю.

Враховуючи фізико-хімічні властивості основних груп активних речовин суплідь хмелю, зокрема, властивості та вміст у вихідній сировині компонентів гіркої смоли, одержання екстракту з високим вмістом пренілових флавоноїдів потребує попереднього видалення неполярної фракції.

Авторами визначено кількісні та якісні показники процесу в результаті екстракції сировини хмелю (сорт «Руслан») з використанням як екстрагенту н-гептану до загального співвідношення «сировина: екстракт» (DER) 1:20.

Показано, що наявність якісних характеристик випробовуваних розчинів гарантує ефективне видалення гірких кислот з сировини при екстрагуванні хмелю до DER 1:12. Подальше екстрагування сировини стало недоцільним, оскільки на хроматограмах випробовуваних розчинів зразків екстрактів, одержаних із більшим

співвідношенням, не виявляються зони, що відповідають зонам хумулону, лупулону та ксантохумолу. Крім того, вміст екстрактивних речовин та вихід сухого залишку з екстрагованої сировини також не демонстрували ефективної динаміки, що доводить недоцільність продовження процесу.

На етапі оцінки екстрагуючої здатності н-гексану, як найбільш економічно доцільного екстрагенту, проводили паралельне екстрагування сировини н-гексаном та н-гептаном в однакових умовах до загального DER 1:12.

Експериментальні дослідження показали рівноцінність ефективності екстрагування між н-гептаном та н-гексаном (табл. 1).

Таблиця 1

**Характеристики екстрагування ліпофільних речовин з суплідь хмелю
н-гептаном та н-гексаном**

Екстрагент	DER	Сухий залишок ω , %	Вихід екстрактивних речовин, D, %
н-гептан	1:12	0,846	10,15
н-гексан	1:12	0,842	10,10

Таким чином, критерії оцінки ефективності екстрагенту, а саме його селективність відносно α - та β -кислот суплідь хмелю в поєднанні з відносною інертністю до екстрагування фенольних сполук, свідчать про доцільність застосування н-гексану як більш доступної альтернативи н-гептану.

Максимальне видалення із сировини ліпофільних речовин спостерігається при використанні як екстрагентів алканів з ряду C6-C7. На даній проміжній стадії процесу одержання АФІ екстрагування зазначеними алканами знаходиться в межах «сировина:екстракт» не менше 1:12. Встановлено, що пріоритетним є застосування н-гексану.

Враховуючи природу пренілових флавоноїдів, пошук оптимальних умов їх екстрагування з попередньо знежиреної сировини хмелю (сорт «Руслан») проводили 70 % етанолом до загального DER 1:20 та окремим збором водно-спиртового витягу із кроком DER 1:1.

Експериментальні дані вмісту сухого залишку, ксантохумолу, ізоксантохумолу, 8-пренілнарінгеніну, 6-пренілнарінгеніну в окремих порціях рідких екстрактів показали про характерні зміни зазначених показників в залежності від співвідношення «сировина:екстракт». Так, при збільшенні даного співвідношення від 1:1 до 1:20 сухий залишок та кількісний вміст в окремих порціях екстрактів ксантохумолу та ізоксантохумолу поступово зменшуються. Екстрагування 8-пренілнарінгеніну та 6-пренілнарінгеніну характеризується поступовим накопиченням сполук в порціях екстрактів з наступним зменшенням їх вмісту в динаміці збільшення співвідношення «сировина:екстракт». Зазначені характерні особливості екстрагування пов'язані з динамічним зниженням сухого залишку при збільшенні співвідношення «сировина:екстракт» та різним кількісним співвідношенням досліджуваних конститuentів на різних етапах екстракції.

Аналіз кількісного вмісту кожного з пренілових флавоноїдів в загальних екстрактах, одержаних при певному співвідношенні DER, свідчить про рівномірність їх екстрагування з сировини. Починаючи зі співвідношення 1:9, екстрагування 8-пренілнарінгеніну набуває сталого характеру.

Особливо важливим показником є вихід 8-пренілнарінгеніну з сировини. Важливість даного показника полягає в його демонстрації ефективності процесу екстракції як терапевтично-активного компонента. За допомогою даного показника можливо також розрахувати кількість дозованих форм, в які входить АФІ. Починаючи з DER 1:9, вихід 8-пренілнарінгеніну становить 0,005 %. Подальше екстрагування даного компонента не зростає.

Враховуючи все вищезазначене встановлено, що співвідношення DER, при якому процес екстракції забезпечує оптимальний вміст в екстракті ксантохумолу, ізоксантохумолу, 8-пренілнарінгеніну та 6-пренілнарінгеніну, лежить в межах 1:9-10.

Одержаний екстракт при визначеному співвідношенні характеризується середнім вмістом ксантохумолу – 2,61 %, ізоксантохумолу – 0,14 %, 8-пренілнарінгеніну – 0,02 %, 6-пренілнарінгеніну – 0,08 % та виходом екстрактивних речовин 22,80 – 22,15 %. Середні значення виходу ксантохумолу, ізоксантохумолу, 8-пренілнарінгеніну, 6-пренілнарінгеніну з екстрагованої сировини становлять 0,587 %, 0,031 %, 0,005 %, 0,018 % відповідно.

Таким чином, екстрагування знежирених суплідь хмелю водно-етанольним екстрагентом при співвідношенні DER 1:10 здатне забезпечити ефективне та раціональне проведення процесу екстракції.

На наступному етапі досліджень вивчався вплив попередньої обробки суплідь хмелю водяною парою на процес термічної ізомеризації.

Як технологічний інструмент з підвищення кількісного вмісту пренілових флаванонів в кінцевому екстракті вперше було застосовано термічну обробку вихідної сировини водяною парою.

Проводили порівняння кількісного вмісту пренілових флавоноїдів ксантохумолу, ізоксантохумолу, 8-пренілнарінгеніну, 6-пренілнарінгеніну в екстрактах одержаних з та без застосування парової обробки вихідної сировини (сорт «Руслан»), яка тривала 1 годину. У подальшому обидва зразки екстрактів одержували двоступеневу екстракцією н-гексаном із DER 1:12 та 70 % етанолом із DER 1:20 почерговим упарюванням та сушкою у вакуумі (табл. 2).

Таблиця 2

Кількісні характеристики сухих екстрактів, одержаних з паровою обробкою або без парової обробки сировини

Показник, %	Екстракт, одержаний з паровою обробкою сировини	Екстракт, одержаний без парової обробки сировини
Вміст X (X_n)	1,479	2,188
Вміст IX (X_n)	0,281	0,111
Вміст 8-PN (X_n)	0,028	0,019
Вміст 6-PN (X_n)	0,093	0,073
Вміст сухого залишку (ω)	1,2578	1,2975
Вихід екстрактивних речовин (D)	25,16	25,95
Втрата в масі при висушуванні (W)	5,75	5,90

Одержані експериментальні дані (табл. 2) демонструють характерний вплив термічної обробки сировини на кількісний вміст ксантохумолу (X), ізоксантохумолу (IX), 8-пренілнарінгеніну (8-PN), 6-пренілнарінгеніну (6-PN) у кінцевому продукті.

Попередня обробка суплідь хмелю водяною парою призводить до зменшення вмісту ксантохумолу на 32,40 % та збільшення вмісту ізоксантохумолу, 8-пренілнарінгеніну, 6-пренілнарінгеніну на 60,5 %, 32,14 % та 21,51 % у порівнянні з вмістом даних сполук в екстракті, який отриманий без попередньої парової обробки.

Зазначені зміни кількісного вмісту пренілових флавоноїдів є доказом ефективності застосованої операції на ізомеризацію пренілових халконів суплідь хмелю у відповідні флаванони. Термічна ізомеризація практично не впливає на вихід екстрактивних речовин з вихідної сировини та виключає можливість часткового екстрагування ксантохумолу, ізоксантохумолу, 8-пренілнарінгеніну, 6-пренілнарінгеніну у водний екстрагент.

З метою визначення оптимального сорту хмелю, як вихідної сировини, досліджено залежність впливу сорту на кількісні характеристики кінцевого екстракту. Критерієм відбору був оптимальний вміст ксантохумолу у сировині. Даний критерій вибору базувався на тому, що саме ксантохумол та дисметилксантохумол є попередниками ізоксантохумолу та суми 8-пренілнарінгеніну та 6-пренілнарінгеніну відповідно.

Технологічна схема одержання дослідних зразків екстрактів з різних сортів суплідь хмелю включала попередньо визначені оптимальні умови. Процес складався з послідовних стадій термічної ізомеризації пренілових флавоноїдів шляхом парової обробки вихідної сировини протягом 1 години, знежирення суплідь хмелю н-гексаном із DER 1:12, екстракції знежиреної сировини 70 % етанолом із DER 1:10, упарювання та сушки водно-етанольного витягу у вакуумі. Як вихідну сировину використовували супліддя хмелю сортів «Руслан», «Ксанта», «Чаклун» (табл. 3).

Таблиця 3

Кількісні характеристики сухих екстрактів, одержаних з різних сортів хмелю

Показник, %	Сорт «Руслан»	Сорт «Ксанта»	Сорт «Чаклун»
Вміст X (X_n)	1,517	1,451	0,377
Вміст IX (X_n)	0,320	0,345	0,079
Вміст 8-PN (X_n)	0,023	0,057	0,015
Вміст 6-PN (X_n)	0,085	0,179	0,069
Вміст сухого залишку (ω)	2,560	2,455	2,085
Вихід екстрактивних речовин (D)	25,60	24,55	20,85
Втрата в масі при висушуванні (W)	4,97	4,11	4,85

З результатів, наведених в табл. 3 видно, що екстракт, одержаний з суплідь сорту «Руслан», характеризується найбільшим вмістом ксантохумолу та сумарного вмісту ксантохумолу і ізоксантохумолу. Визначені кількісні значення даних сполук із відповідними показниками в екстракті з сорту «Ксанта» свідчать про відносно близький кількісний вміст ксантохумолу у вихідній сировині обох сортів. Проте, вищий вміст дисметилксантохумолу в сировині суплідь сорту «Ксанта», як

прекурсору 8-пренілнарінгеніну та суми 8-пренілнарінгеніну і 6-пренілнарінгеніну, підтверджують перевагу цього сорту над іншими досліджуваними сортами.

Екстракт, одержаний із суплідь сорту «Чаклун», характеризується найнижчими кількісними показниками ксантохумолу (X), ізоксантохумолу (IX), 8-пренілнарінгеніну (8-PN), 6-пренілнарінгеніну (6-PN) та найнижчим виходом екстрактивних речовин.

Одержані результати свідчать про те, що екстракт із суплідь хмелю сорту «Ксанта» характеризуються збалансованим компонентним складом пренілових флавоноїдів та містить найбільшу кількість 8-пренілнарінгеніну. Даний сорт є оптимальним для вихідної сировини.

Враховуючи термолабільність більшості речовин рослинного походження, розробка технології відповідних АФІ потребує дослідження залежності їх компонентного складу на кожній зі стадій процесу, що супроводжуються нагріванням продукту. Визначення впливу термічних процесів упарювання та сушки рідкого витягу хмелю на кількісний вміст ксантохумолу, ізоксантохумолу, 8-пренілнарінгеніну, 6-пренілнарінгеніну в сухому екстракті було визначальним в створенні алгоритму виконання зазначених операцій.

Об'єктами порівняння впливу термічних процесів на кількісні показники кінцевого продукту були зразки сухого екстракту суплідь хмелю сорту «Ксанта» та водно-спиртового витягу перед його упарюванням та сушкою.

З метою попередження можливої деструкції пренілових флавоноїдів упарювання сушку витягу суплідь хмелю проводили в максимально оптимальних, доцільних для подальшого виробництва умовах: температура водяної бані 60 – 63 °C, робочий діапазон вакууму 80-38 мБар (табл. 4).

Таблиця 4

Кількісні характеристики водно-спиртових і сухих екстрактів хмелю

Показник, %	Водно-спиртовий витяг	Сухий екстракт
Вміст X (X_n)	1,688	1,451
Вміст IX, (X_n)	0,412	0,345
Вміст 8-PN (X_n)	0,062	0,057
Вміст 6-PN (X_n)	0,208	0,179
Вміст сухого залишку (ω)	2,455	-
Вихід екстрактивних речовин (D)	24,55	
Втрата в масі при висушуванні (W)	-	4,11

Експериментальні дані (табл. 4) вказують на зменшення кількісного вмісту в сухому екстракті ксантохумолу (X), ізоксантохумолу (IX), 8-пренілнарінгеніну (8-PN), 6-пренілнарінгеніну (6-PN) у порівнянні з вмістом даних сполук в водно-спиртовому витязі на 14,04 %, 16,26 %, 8,06 % та 13,94 % відповідно. Це свідчить про негативний вплив упарювання та сушки рідкого витягу на кількісні характеристики сухого екстракту при знижених температурах кипіння екстрагента у вакуумі.

Отже, підвищення температури та/або зменшення глибини вакууму може призвести до більшого зниження кількісного вмісту ксантохумолу, ізоксантохумолу, 8-пренілнарінгеніну, 6-пренілнарінгеніну в сухому екстракті суплідь хмелю.

Таким чином, спосіб проведення зазначених операцій має гарантувати ефективне протікання процесу у вакуумі при температурі середовища не вище 63 °С.

Попередньо одержані дані демонстрували суттєвий вплив ряду факторів на кількісні характеристики кінцевого продукту: ізомеризація пренілових флавоноїдів, сорт хмелю, умови упарювання та сушки екстракту.

Враховуючи вищезазначене, важливим моментом стала перевірка доцільності обраної концентрації етанолу в екстрагенті на стадії екстрагування термічно обробленої та знежиреної сировини.

При дослідженні впливу концентрації етанолу в екстрагенті на виділення ксантохумолу, ізоксантохумолу, 8-пренілнарінгеніну, 6-пренілнарінгеніну було враховано природу даних сполук і як екстрагенти були використані 50 %, 70 % та 90 % етанол (табл. 5).

Таблиця 5

Кількісні характеристики сухих екстрактів хмелю, одержаних при різних концентраціях етанолу

Показник, %	50 % етанол	70 % етанол	90 % етанол
Вміст X (X_n) / Вихід X (L_x)	2,002/0,458	2,226/0,572	2,731/0,452
Вміст IX, (X_n) / Вихід IX (L_x)	0,457/0,105	0,405/0,104	0,544/0,090
Вміст 8-PN (X_n) / Вихід 8-PN (L_x)	0,095/0,022	0,091/0,023	0,115/0,019
Вміст 6-PN (X_n) / Вихід 6-PN (L_x)	0,255/0,058	0,261/0,067	0,347/0,057
Вміст сухого залишку (ω)	2,289	2,571	1,655
Вихід екстрактивних речовин (D)	22,89	25,71	16,55
Втрата в масі при висушуванні (W)	4,84	4,01	5,72

Експериментальні дані, що наведені у табл. 5 свідчать про те, що сухий екстракт хмелю, одержаний з використанням 90 % етанолу, характеризується найбільшим вмістом ксантохумолу (X), ізоксантохумолу (IX), 8-пренілнарінгеніну (8-PN), 6-пренілнарінгеніну (6-PN). Проте, оцінюючи показники виходів даних сполук з екстрагованої сировини, очевидним постає їх поступливість аналогічним показникам виходів пренілових флавоноїдів при екстрагуванні сировини 70 % та 50 % етанолом. Це свідчить про те, що застосування 90 % етанолу як екстрагента на другому ступені екстрагування сировини хмелю є недостатньо ефективним.

Подальший аналіз одержаних даних демонструє підвищення показників вмісту ізоксантохумолу та 8-пренілнарінгеніну в екстракті, одержаному з використанням 50 % етанолу як екстрагенту, у порівнянні з використанням 70 % етанолу. Застосування 50 % етанолу призводить до зниження виходів ксантохумолу, 8-пренілнарінгеніну та 6-пренілнарінгеніну в порівнянні із використанням як екстрагенту 70 % етанолу, що свідчить про його меншу ефективність. Експериментально доведено, що вибір 70 % етанолу, як екстрагенту на другому ступені екстрагування, є обґрунтованим.

Ефективність обраної концентрації етанолу демонструє показники кількісного вмісту ксантохумолу, ізоксантохумолу, 8-пренілнарінгеніну, 6-пренілнарінгеніну в екстракті, в поєднанні із найвищим виходом 8-пренілнарінгеніну, як компонента з найбільшою естрогенною активністю та найвищим виходом екстрактивних речовин.

Наступним етапом наших досліджень було вивчення впливу часових факторів зберігання сировини хмелю на вміст пренілових флавоноїдів ксантохумолу, ізоксантохумолу, 8-пренілнарінгеніну, 6-пренілнарінгеніну в кінцевому продукті.

Об'єктами порівняння були сухі екстракти суплідь хмелю, одержані із сировини сорту «Ксанта» врожаю 2012 та 2013 років з різною тривалістю зберігання вихідної сировини. Обидва зразки були одержані за загальною схемою виробництва в однакових умовах (табл. 6).

Таблиця 6

Кількісні характеристики сухих екстрактів хмелю в залежності від часу зберігання

Вихідна сировина: сорт/врожай	«Ксанта»/2012	«Ксанта»/2013
Вміст X в вихідній сировині на момент її виробництва, %	0,75%	0,82%
Тривалість зберігання сировини в проміжку між її виробництвом та виробництвом екстракту	11 місяців	4 місяці
Вміст X (X_n , %)	1,451	2,226
Вміст IX (X_n , %)	0,345	0,405
Вміст 8-PN (X_n , %)	0,057	0,091
Вміст 6-PN (X_n , %)	0,179	0,261
Вміст сухого залишку (ω , %)	2,455	2,571
Вихід екстрактивних речовин (D , %)	24,55	25,71
Втрата в масі при висушуванні (W , %)	4,11	4,01

Одержані результати (табл. 6) свідчать про те, що кількісний вміст ксантохумолу (X), ізоксантохумолу (IX), 8-пренілнарінгеніну (8-PN), 6-пренілнарінгеніну (6-PN) в сухому екстракті хмелю суттєво залежить від тривалості зберігання вихідної сировини.

Отже, доцільним може бути «сезонне» виробництво екстракту із свіжо зібраного врожаю хмелю або використання у виробництві сировини із терміном зберігання не більше 1 року.

У четвертому розділі «Розробка дослідно-промислового регламенту та валідація процесу» висвітлено розробку дослідно-промислового регламенту виробництва сухого екстракту суплідь хмелю, визначено контрольні параметри процесу та розроблено схему його валідації.

Ключовим етапом розробки технології є її трансфер в умови промислового виробництва. Враховуючи та узагальнюючи результати досліджень на попередніх етапах, нами було розроблено дослідно-промисловий регламент. Даний вид технологічної документації є базою для імплементації технологічного процесу, що встановлює всі технологічні стадії та операції на етапах виробництва дослідно-промислових серій незареєстрованого (нового) АФІ та проведення перспективної валідації процесу.

Відповідно до запропонованої технології розроблено блок-схему на виробництво препарату «Хмелю суплідь екстракт сухий» (рис. 1).

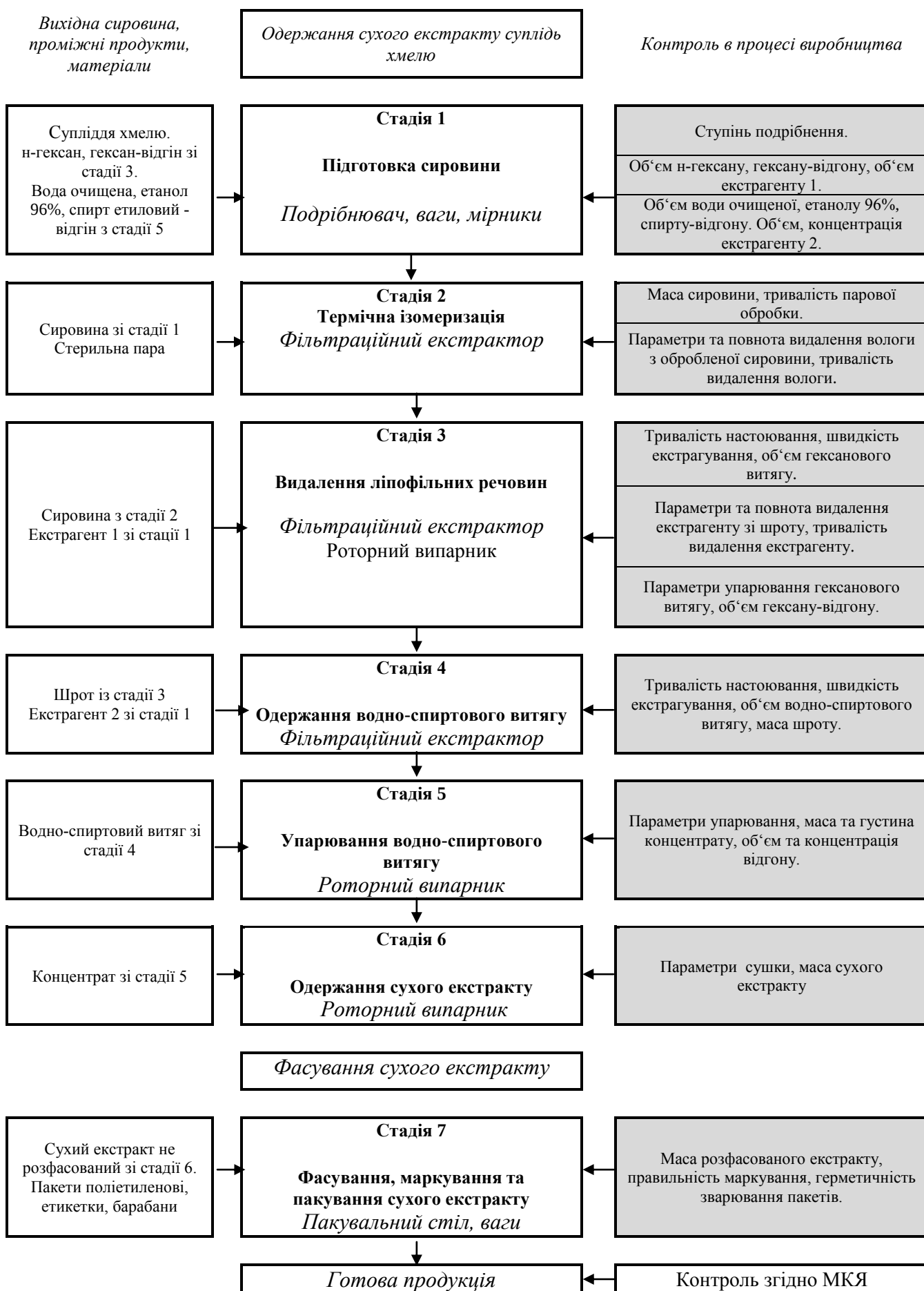


Рис. 1. Блок-схема виробництва сухого екстракту суплідь хмелю.

Авторами визначено контрольні параметри процесу та розроблено схему його валідації.

За встановленою технологічною документацією, в умовах виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», було напрацьовано дослідно-промислову серію сухого екстракту суплідь хмелю.

Визначені кількісні характеристики одержаного екстракту (вміст ксантохумолу 2,818 %; ізоксантохумолу 0,498 %; 8-пренілнарінгеніну 0,117 %; 6-пренілнарінгеніну 0,330 %) та вихід екстрактивних речовин (26,79 %) підтвердили відтворюваність розробленої технології.

Дані валідації першої дослідно-промислової серії відповідали встановленим критеріям прийнятності, що продемонструвало відтворюваність та перспективність подальшої валідації процесу.

Апробація розробки в умовах промислового виробництва підтвердила правильність та ефективність розробленої технології.

П'ятий розділ **«Вивчення стабільності сухого екстракту хмелю та розробка методів контролю якості»** присвячений вивченню стабільності сухого екстракту суплідь хмелю, одержаного за розробленою технологією, а також визначенню специфікації та методів контролю якості.

Встановлення специфікацій для рослинного препарату є важливою складовою його контролю.

Специфікація та методи контролю показників якості сухого екстракту суплідь хмелю розроблялись на підставі одержаних експериментальних даних.

Обов'язковим було врахування загальноприйнятих для рослинних препаратів показників якості та їх критеріїв, вимог ДФУ та ЄФ, сучасних підходів фармацевтичного аналізу.

Проект методів контролю якості «Хмелю суплідь екстракт сухий» апробовано в умовах лабораторії ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ».

Вивчення стабільності сухого екстракту суплідь хмелю проводили на дослідно-промисловій серії в умовах довгострокового (температура 25 ± 2 °C, відносна вологість 60 ± 5 %) та прискореного (температура 40 ± 2 °C, відносна вологість 75 ± 5 %) зберігання (табл. 7, 8).

Контроль показників якості проводили через 0, 3, 6, 9, 12 місяців для довгострокового вивчення та через 0, 3, 6 місяців для прискореного вивчення.

На основі даних, одержаних при довгостроковому та прискореному вивченні стабільності сухого екстракту суплідь хмелю в пакетах подвійних поліетиленових було встановлено, що досліджуваний рослинний препарат є стабільним та відповідає вимогам встановленої для нього специфікації якості.

**Результати вивчення стабільності сухого екстракту хмелю в умовах довготривалого зберігання
(температура $25 \pm 2^\circ\text{C}$, відносна вологість $60 \pm 5\%$)**

Властивості	Ідентифікація		Втрата в масі при висушуванні, %	Кількісне визначення, %			Мікробіологічна чистота	Термін зберігання	Висновок
				X	IX	8-PN			
Порошок від жовтого до жовто-коричневого кольору, із специфічним запахом, гіркий на смак	Метод ВЕРХ: На хроматограмі випробовуваного розчину, часи утримування основних піків X, IX, 8-PN, 6-PN мають збігатися з часами утримування відповідних піків на хроматограмі розчину порівняння для ідентифікації піків	Метод ТПХ: Наявність відповідних плям на хроматограмі відповідно до тесту	не більше 10,0	Не менше 1,0	Не менше 0,3	0,05-0,15	Загальне число аеробних мікроорганізмів – ТАМС – не більше 10000 в 1 г. Загальне число дріжджових та пліснявих грибів - ТУМС – не більше 100 в 1 г. Не більше 10^2 грамнегативних бактерій толерантних до жовчі у грамі. Відсутність Salmonella в 25 г. Відсутність Escherichia coli в 1 г	2 роки	по зберігання
Порошок жовто-коричневого кольору, із специфічним запахом, гіркий на смак	Відповідає	Відповідає	7,25	2,818	0,498	0,117	Відповідає	0 міс	Придатний
Порошок жовто-коричневого кольору, із специфічним запахом, гіркий на смак	Відповідає	Відповідає	5,82	2,40	0,45	0,0990	-	3 міс	Придатний
Порошок жовто-коричневого кольору, із специфічним запахом, гіркий на смак	Відповідає	Відповідає	5,14	2,10	0,43	0,1030	-	6 міс	Придатний
Порошок жовто-коричневого кольору, із специфічним запахом, гіркий на смак	Відповідає	Відповідає	5,61	2,04	0,42	0,0896	-	9 міс	Придатний
Порошок жовто-коричневого кольору, із специфічним запахом, гіркий на смак	Відповідає	Відповідає	5,98	1,95	0,41	0,0854	Відповідає	12 міс	Придатний

Таблиця 8

**Результати вивчення стабільності сухого екстракту хмелю в умовах прискореного зберігання
(температура $40 \pm 2^\circ\text{C}$, відносна вологість $75 \pm 5\%$)**

Властивості	Ідентифікація		Втрата в масі при висушуванні, %	Кількісне визначення, %			Термін зберігання	Висновок
Порошок від жовтого до жовто-коричневого кольору, із специфічним запахом, гіркий на смак	Метод ВЕРХ: На хроматограмі випробовуваного розчину, часи утримування основних піків X, IX, 8-PN, 6-PN мають збігатися з часами утримування відповідних піків на хроматограмі розчину порівняння для ідентифікації піків	Метод ТШХ: Наявність відповідних плям на хроматограмі відповідно до тесту	не більше 10,0	X	IX	8-PN	2 роки	по зберіганню
				Не менше 1,0	Не менше 0,3	0,05-0,15		
Порошок жовто-коричневого кольору, із специфічним запахом, гіркий на смак	Відповідає	Відповідає	7,25	2,818	0,498	0,117	0 міс	Придатний
Порошок жовто-коричневого кольору, із специфічним запахом, гіркий на смак	Відповідає	Відповідає	4,97	2,10	0,44	0,0943	3 міс	Придатний
Порошок жовто-коричневого кольору, із специфічним запахом, гіркий на смак	Відповідає	Відповідає	5,29	1,58	0,42	0,0895	6 міс	Придатний

У шостому розділі «Результати фармакологічних властивостей сухого екстракту хмелю» представлено вивчення результатів доклінічного дослідження фармакологічних властивостей зразку сухого екстракту суплідь хмелю.

При проведенні досліджень було визначено вплив активних компонентів запропонованого екстракту хмелю з урахуванням чинників кардіо-метаболічного ризику.

Встановлено, що застосування екстракту хмелю у дозі 20 і 200 мкг/кг маси тіла (з розрахунку на 8-PN) сприяє зменшенню концентрації фібриногену, що свідчить про безпеку його використання у постменопаузальних жінок з підвищеним ризиком тромбоутворення.

Так, введення екстракту хмелю у дозі 200 мкг/кг маси тіла (з розрахунку на 8-PN) зменшує депресивні симптоми у щурів з метаболічним синдромом на фоні дефіциту естрогенів, нормалізуючи орієнтовно-дослідницьку діяльність.

Виявлений кардіопротекторний ефект екстракту хмелю у дозі 200 мкг/кг маси тіла (з розрахунку на 8-пренілнарінгенін) по виразності досліджуваної фармакологічної дії не поступається препарату порівняння «Прогінова» (Bayer, Німеччина) у аналогічній дозі. Визначено, що фармакологічний ефект реалізується за рахунок покращення ліпідного профілю, зниження інсуліно-резистентності, ожиріння, оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції та протромботичного стану.

Результати проведених фармакологічних досліджень показали перспективність використання сухого екстракту хмелю для профілактики та лікування серцево-судинних ускладнень у постменопаузальних жінок з метаболічним синдромом.

ВИСНОВКИ

Теоретично узагальнені та експериментально обґрунтовані наукові підходи до розробки ефективної та раціональної технології сухого екстракту суплідь хмелю із стандартизованим вмістом 8-пренілнарінгеніну як активного фармацевтичного інгредієнта лікарських засобів для профілактики та лікування патологічних станів, викликаних дефіцитом естрогенів або порушеннями їх регуляції.

1. На основі бібліосемантичного аналізу літературних даних виявлено перспективність застосування фітоестрогенів у медичній практиці. Встановлено, що найбільш потужним з відомих фітоестрогенів є преніловий флаванон суплідь хмелю (*Humulus lupulus* L.) 8-пренілнарінгенін.

2. Встановлено, що оптимальним сортом вихідної сировини для одержання екстракту з високою естрогенною активністю є сорт «Ксанта». Сухий екстракт, одержаний з даного сорту, характеризуються збалансованим компонентним складом пренілових флавоноїдів та містить найбільшу кількість 8-PN, як речовини обумовлюючої естрогенну активність продукту.

3. На підставі проведених фармако-технологічних та фізико-хімічних досліджень розроблено технологію сухого екстракту суплідь хмелю, що полягає у послідовному виконанні основних стадій: термічної ізомеризації; видалення ліпофільних речовин з сировини; одержання водно-спиртового витягу, збагаченого

ксантохумолом, ізоксантохумолом, 8-пренілнарінгенінном, 6-пренілнарінгеніном; упарювання водно-спиртового витягу та сушки концентрату.

Експериментально встановлено, що обробка вихідної сировини водяною парою протягом 1 години на стадії термічної ізомеризації є ефективним інструментом підвищення кількісного вмісту 8-пренілнарінгеніну як компонента, що обумовлює фармакологічну активність активного фармацевтичного інгредієнту.

Дослідженнями умов видалення з сировини речовин ліпофільної фракції визначено ефективну екстракцію сировини н-гексаном із співвідношенням «сировина: екстракт» 1:12. При дослідженнях впливу сорту хмелю та тривалості зберігання вихідної сировини на показники якості сухого екстракту встановлено, що оптимальним є сорт хмелю «Ксанта» із тривалістю зберігання не більше 1 року.

4. Експериментально встановлено, що на стадії одержання водно-спиртового витягу найбільш ефективними умовами видалення пренілових флавоноїдів є екстрагування сировини 70 % етанолом із співвідношенням «сировина: екстракт» 1:10. У результаті досліджень визначено зниження кількісного вмісту ксантохумолу, ізоксантохумолу, 8-пренілнарінгеніну, 6-пренілнарінгеніну у сухому екстракті під впливом термічних процесів на стадіях упарювання та сушки водно-спиртового витягу. Визначено необхідність проведення зазначених процесів в умовах вакууму при температурі середовища не більше 63 °С.

5. На підставі одержаних експериментальних даних розроблено проект специфікації з якості сухого екстракту з наступними критеріями основних показників: генуїнне співвідношення «сировина:екстракт» 3-5:1; вміст ксантохумолу – не менше 1 %; вміст ізоксантохумолу – не менше 0,3%; вміст 8-пренілнарінгеніну – 0,05-0,15%; співвідношення ксантохумол/8-пренілнарінгенін – не менше 10/1.

6. Розроблено та апробовано в умовах лабораторії ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» проект методів контролю якості «Хмелю суплідь екстракт сухий». За результатами досліджень розроблено дослідно-промисловий регламент на виробництво препарату «Хмелю суплідь екстракт сухий». Визначено контрольні параметри стадій технологічного процесу та розроблено схему його валідації. Технологію активного фармацевтичного інгредієнта апробовано в умовах промислового виробництва на ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ».

7. Доклінічними дослідженнями впливу активних компонентів екстракту хмелю на основні чинники кардіо-метаболічного ризику за умов дефіциту естрогенів встановлено, що екстракт хмелю у дозі 200 мкг/кг маси тіла (з розрахунку на 8-пренілнарінгенін) по силі фармакологічної дії в аналогічній дозі не поступається препарату порівняння «Прогінова» (Bayer, Німеччина).

8. Експериментально доведена стабільність розробленого сухого екстракту суплідь хмелю при зберіганні, що дозволило встановити його термін придатності: 2 роки при температурі не вище 25 °С в подвійних поліетиленових пакетах.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у фахових виданнях

1. Вивчення умов екстрагування речовин ліпофільної природи з суплідь хмелю / О. П. Шматенко, О. О. Добровольний, В. Л. Савицький [та ін.] // Проблеми

військової охорони здоров'я: зб. наук. праць УВМА. – Вип. 40. – К., 2013. – С. 282-289. *(Особисто автором проведено експериментальні дослідження, узагальнення результатів та написання статті)*

2. Добровольний О. О. Дослідження процесу екстрагування ксантохумолу, ізоксантохумолу, 8-пренілнарінгеніну та 6-пренілнарінгеніну з сировини хмелю / О. О. Добровольний, О. П. Шматенко, Ю. О. Слободянюк // Військова медицина України. – 2013. – Т. 13, № 4. – С. 86-92. *(Особисто автором проведено, експериментальні дослідження, узагальнення результатів та написання статті)*

3. Дослідження ефективності виділення пренілових флавоноїдів з сировини хмелю (*Humulus lupulus L.*) етанолвмістними екстрагентами / О. О. Добровольний, О. П. Шматенко, А. С. Шаламай [та ін.] // Фармацевтичний журнал. – 2015. № 2. – С. 49-52. *(Особисто автором проведено, експериментальні дослідження, інтерпретація результатів, підготовка статті).*

4. Дослідження сортів хмелю як вихідної сировини екстракту з підвищеним вмістом пренілових флавоноїдів / О. О. Добровольний, А. С. Шаламай, О. П. Шматенко [та ін.] // Фармацевтичний часопис. – 2014. – № 2 (30). – С. 11-16. *(Особисто автором проведено, експериментальні дослідження, узагальнення результатів та написання статті).*

5. Dobrovolnyi O. O. The study of dependence of the prenyl flavonoids content in the hop dry extract on temperature parameters of its obtaining / O. O. Dobrovolnyi // Вісник фармації. – 2014. - № 3(79). – С. 20-24.

Патенти

6. Заявка на корисну модель № а 2014 03446. Спосіб отримання екстракту хмелю, збагаченого преніловим флавоноїдами з естрогенною дією / О. О. Добровольний, Л. В. Безпалько, Ю. О. Слободянюк та ін., заявл. 04.04.2014 р. *(Особисто автором здійснений патентний пошук, обробка первинної інформації, розробка способу одержання мазі, систематизація та інтерпретація отриманих результатів, формулювання винаходу, участь в підготовці матеріалів для оформлення патенту).*

Роботи в інших виданнях

7. Добровольний А. А. Влияние термической обработки сырья на содержание прениловых флавоноидов в экстракте хмеля / А. А. Добровольный, А. С. Шаламай, А. П. Шматенко // Фармация. – 2014. – № 8. – С. 20-22. *(Особисто автором проведено експериментальні дослідження, реєстрація та інтерпретація результатів, підготовка статті).*

Тези

8. Добровольний О. О. Экстракты хмелю, що проявляють естрогенну та антипроліферативну активність, в якості активних субстанцій лікарських засобів / О. О. Добровольний, А. С. Шаламай // Фармація України. Погляд у майбутнє: VII Національний з'їзд фармацевтів України, 15-17 вер. 2010 р. : матеріали з'їзду. - Харків: НФаУ, 2010. – Т. 1. - С. 250. *(Особисто автором проведено аналіз та узагальнення даних, підготовка тез).*

9. Влияние фитоэстрогенов хмеля на основные факторы кардио-метаболического риска при дефиците эстрогенов / Н. И. Горбенко, О. Ю. Бори́ков,

О. В. Иванова [та ін.] // Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології: наук.-практ. конф. з міжнар. уч., 2-3 бер. 2015 р. : матеріали конф. – Харків: 2015. - С. 51-52. *Особисто автором проведено аналіз та узагальнення даних, підготовка тез).*

10. Дослідження впливу тривалості зберігання суплідь хмелю на кількісний вміст пренілових флавоноїдів в сухому екстракті / О. О. Добровольний, О. П. Шматенко, А. С. Шаламай [та ін.] // Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології: VI наук.-практ. конф. з між нар. уч., 16-17 жовт. 2014 р. : матеріали конф. – Харків: НФаУ, 2014. - С. 104-105. *Особисто автором проведено аналіз та узагальнення даних, підготовка тез).*

АНОТАЦІЯ

Добровольний О. О. Розробка технології сухого екстракту суплідь хмелю в якості активного фармацевтичного інгредієнта лікарських засобів. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація. – Українська військово-медична академія МО України, Київ 2015 р.

Розроблено науково-методичний підхід одержання сухого екстракту суплідь хмелю із стандартизованим вмістом 8-пренілнарінгеніну з метою його застосування як активного фармацевтичного інгредієнта лікарських засобів.

На підставі комплексних технологічних та фізико-хімічних досліджень, розроблено технологію і методи контролю якості сухого екстракту суплідь хмелю. Досліджена його стабільність при зберіганні.

Проведено доклінічне дослідження розробленого сухого екстракту суплідь хмелю та доведено вплив його активних компонентів на основні чинники кардіо-метаболічного ризику за умов дефіциту естрогенів.

Ключові слова: технологія, супліддя хмелю, сухий екстракт, пренілові флавоноїди, 8-пренілнарінгенін, фітоестрогени, активний фармацевтичний інгредієнт.

АННОТАЦИЯ

Добровольный А. А. Разработка технологии сухого экстракта хмеля в качестве активного фармацевтического ингредиента лекарственных средств. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – технология лекарств, организация фармацевтического дела и судебная фармация. – Украинская военно-медицинская академия МО Украины, Киев 2015 г.

Разработан научно-методический подход создания сухого экстракта соплодий хмеля с стандартизованным содержанием 8-пренилнарингенина, с целью его

использования как активного фармацевтического ингредиента лекарственных средств.

На основании проведенных технологических и физико-химических исследований разработана технология получения сухого экстракта соплодий хмеля, которая заключается в последовательном выполнении следующих основных стадий: термической изомеризации прениловых халконов; удаления из исходного сырья липофильных веществ; получения водно-спиртового извлечения с высоким содержанием прениловых флавоноидов ксантохумола, изоксантохумола, 8-пренилнارينгенина, 6-пренилнارينгенина; упаривания водно-спиртового извлечения и сушки концентрата.

Для повышения содержания активных веществ в конечном экстракте, впервые использована предварительная обработка исходного сырья водяным паром, как доступного технологического инструмента термической изомеризации прениловых халконов.

Исследованиями условий экстракции липофильной фракции соплодий хмеля установлено эффективное извлечение данных веществ н-гексаном при соотношении «сырье:экстрагент» 1:12.

На стадии получения водно-спиртового извлечения наиболее эффективное извлечение прениловых флавоноидов, в частности 8-пренилнارينгенина, обеспечивается экстракцией обезжиренного сырья 70 % этанолом (об/об) при соотношении «сырье:экстрагент» 1:10.

С целью минимизации деструкции активных веществ на стадиях упаривания и сушки, проведение данных процессов необходимо в условиях вакуума при температуре не выше 63⁰ С.

На предмет выбора оптимального сорта хмеля в качестве исходного сырья, проведены исследования сортов «Руслан», «Чаклун», «Ксанта».

Из полученных результатов установлено, что оптимальным сортом выбран сорт «Ксанта». Кроме того, экспериментально установлено негативное влияние длительности хранения исходного сырья на качество конечного продукта и определен срок хранения соплодий хмеля не более 1 года.

Разработанная схема производства сухого экстракта хмеля легла в основу проекта опытно-промышленного регламента.

Разработаны проекты спецификации и методики контроля качества сухого экстракта соплодий хмеля, исследована его стабильность в условиях ускоренного и долгосрочного хранения.

Проведено доклиническое исследование разработанного экстракта хмеля и доказано влияние его активных компонентов на основные факторы кардио-метаболического риска в условиях дефицита эстрогенов.

Ключевые слова: технология, соплодия хмеля, сухой экстракт, прениловые флавоноиды, 8-пренилнارينгенин, фитоэстрогены, активный фармацевтический ингредиент.

SUMMARY

Dobrovolnyi O. O. Research of the hop cones of a dry extract as an active pharmaceutical ingredient of medical products. – Manuscript.

A thesis of a candidate of Pharmacy Degree in specialty 15.00.01. – Technology of drugs, organization of pharmaceutical business and forensic pharmacy. – Ukrainian Military Medical Academy, Ministry of Defence of Ukraine. Kyiv, 2015.

The scientific and methodical approach to making hop cones of a dry extract standardized by 8-prenylnaringenin content 8 prenilnarinheninu for the purpose of its use as an active pharmaceutical ingredient of medical products were developed.

Based on complex technological and physico-chemical studies, the technology and quality control methods of hop cones of a dry extract were developed. Its stability during of storage was observed as well.

Performed preclinical study of the research hop cones dry extract have proved it impact of its active components on the main factors of cardio-metabolic risk under conditions of estrogen deficiency.

Key words: technology development, hop cones, dry extract, prenylflavonoids, phytoestrogens, active pharmaceutical ingredient.

Підписано до друку _____2015. Формат 60х84 1/16
Папір офсетний. Друк різнографія.
Умовний друк. арк. 1.1. Тираж 100 пр. Зам. _____
Віддруковано з оригінал–макету на _____
Україна, _____