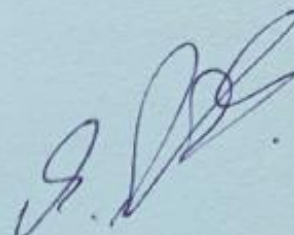


МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ  
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

ЯЦЮК КАТЕРИНА МИХАЙЛІВНА



УДК: 615.012+615.453.3+582.688.31+616-084+616-08+616.62-002

**РОЗРОБКА ФІТОСУБСТАНЦІЙ І ГРАНУЛ ІЗ ЖУРАВЛИНИ БОЛОТНОЇ  
ПЛОДІВ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙ  
СЕЧОВИДІЛЬНОЇ СИСТЕМИ**

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи  
та судова фармація

Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата фармацевтичних наук

Київ – 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі організації та економіки фармації і технології ліків Івано-Франківського національного медичного університету.

**Науковий керівник:** доктор фармацевтичних наук, доцент  
**ФЕДОРОВСЬКА МАР'ЯНА ІВАНІВНА**,  
Івано-Франківський національний медичний  
університет, завідувач кафедри організації та  
економіки фармації і технології ліків

**Офіційні опоненти:** доктор фармацевтичних наук, доцент  
**ПОПОВИЧ ВАЛЕРІЙ ПАВЛОВИЧ**,  
ТОВ «Виробничо-торгівельна фірма «ЕКМІ»,  
головний технолог

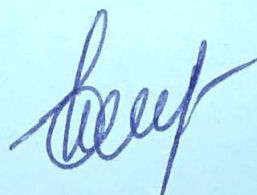
доктор фармацевтичних наук, професор  
**ВИШНЕВСЬКА ЛІЛІЯ ІВАНІВНА**  
Національний фармацевтичний університет,  
завідувач кафедри аптечної технології ліків

Захист відбудеться «26» Серпня 2021 р. о 11<sup>00</sup> 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 науковій бібліотеці Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

Автореферат розісланий «24» лютого 2021 р.

Учений секретар  
спеціалізованої вченої ради  
доктор фармацевтичних наук, професор



А. О. Дроздова

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Інфекції сечовидільної системи (ІСС) є одними з найбільш поширених захворювань сечостатевої системи у жінок. Основними лікарськими препаратами (ЛП) для лікування ІСС згідно з уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги є антибіотики. Однак широке використання антибактеріальних ЛП зумовлює виникнення резистентності патогенної мікрофлори, алергічних реакцій і токсичного впливу на організм людини.

Поряд з антибіотиками та іншими синтетичними уроантисептиками, ефективними в лікуванні ІСС є фітопрепарати з ортосифону листя, берези бруньок і листя, кукурудзи стовпчиків, споришу трави тощо. Особливий інтерес для профілактики й терапії ІСС, зокрема і хронічного циститу, становить застосування журавлини болотної (*Vaccinium oxycoccos L.*) плодів. Численні клінічні дослідження демонструють статистично достовірну ефективність застосування соку із журавлини плодів у формах концентратів, коктейлів і капсул для профілактики рецидивів хронічного циститу у жінок. Європейська асоціація урологів для профілактики ІСС рекомендує вживання соку журавлини болотної плодів із вмістом проантоціанідинів (ПАЦ) у дозі 36 – 72 мг на день упродовж 2 – 3 місяців. Проте під час лікування ІСС свіжим соком журавлини виникає низка проблем, а саме: пацієнти часто відмовляються від його вживання у зв'язку з кислим смаком і неприємними відчуттями в кишково-шлунковому тракті; доступність цієї фітосубстанції коливається залежно від пори року; кількісний вміст біологічно активних речовин (БАР) залежить від фази вегетації та заготівлі лікарської рослинної сировини (ЛРС).

З огляду на вище зазначене, перспективним завданням сучасної фармацевтичної науки і практики є комплексна переробка журавлини болотної плодів для отримання доступних, стабільних і зручних у застосуванні при ІСС фітосубстанцій та лікарських форм (ЛФ), а саме згущеного соку, жмиху і гранул.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.** Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи кафедри організації та економіки фармації і технології ліків Івано-Франківського національного медичного університету («Дослідження організаційно-маркетингових, фармакоекономічних, технологічних, фармакологічних та якісних аспектів лікарських засобів природного та синтетичного походження», № 0113U004136) і проблемної комісії «Фармація» МОЗ та НАМН України (протокол № 80 від 17.04.2013 р.). Тему дисертації затверджено Вченою радою ІФНМУ (протокол № 6 від 04.06.2013 р.).

**Мета і завдання дослідження.** Мета дисертаційної роботи полягає у розробці фітосубстанцій (згущений сік, жмих) і гранул із журавлини болотної плодів для профілактики і лікування ІСС.

Для досягнення зазначеної мети необхідно було виконати такі завдання:

– проаналізувати і узагальнити дані літературних джерел про сучасні аспекти діагностики та лікування ІСС; охарактеризувати ЛРС журавлини болотної і перспективи застосування її при цих патологіях; систематизувати інформацію про

БАР, що володіють антимікробним ефектом, зокрема ПАЦ; для здійснення комплексної переробки журавлини болотної плодів, узагальнити дані про різні методи висушування ЛРС;

- провести маркетинговий аналіз асортименту ЛП і дієтичних добавок (ДД) для терапевтичного і профілактичного застосування проти ІСС, що реалізуються на фармацевтичному ринку України;

- опрацювати технологію фітосубстанцій із журавлини болотної плодів (згущеного соку і жмиху) і визначити їх основні показники якості;

- на підставі органолептичних, фізико-хімічних і фармакотехнологічних досліджень розробити оптимальний склад гранул зі згущеного соку журавлини болотної плодів (ЗСЖБП); опрацювати оптимальну технологію препарату, розробити проекти технологічного регламенту і методів контролю якості (МКЯ) та провести апробацію досліджуваного засобу в умовах виробничих аптек і фармацевтичного підприємства;

- провести дослідження стабільності фітосубстанцій і гранул із журавлини болотної плодів, встановити термін та умови їх зберігання;

- здійснити мікробіологічні та фармакологічні випробування фітосубстанцій і гранул із журавлини болотної плодів.

*Об'єкти дослідження:* журавлини болотної плоди, фітосубстанції (свіжий сік, згущений сік, жмих) і гранули із журавлини болотної плодів.

*Предмет дослідження:* розробка раціонального складу, технології і встановлення показників якості фітосубстанцій і гранул із журавлини болотної плодів, що призначені для профілактики і лікування ІСС.

**Методи дослідження.** Для вирішення зазначених завдань у роботі були використані загальнонаукові (аналіз та узагальнення даних наукової літератури), органолептичні (зовнішній вигляд, запах, колір), фармакотехнологічні (вміст вологи, фракційний склад, текучість, об'ємна і насипна густина, здатність до ущільнення, коефіцієнт Гауснера, індекс Карра, розпадання, стиранисть та ін.), фізико-хімічні (рН, сухий залишок, УФ-спектрофотометрія, тонкошарова хроматографія, титриметрія), мікробіологічні (антимікробна ефективність, мікробіологічна чистота), фармакологічні (специфічна фармакологічна дія і токсикологічні показники безпеки фітосубстанцій і гранул) і математичні (статистична обробка результатів) методи досліджень.

**Наукова новизна отриманих результатів.** У дисертаційній роботі вперше запропоновано методику комплексної переробки ЛРС і використання інфрачервоного висушування для отримання фітосубстанцій із журавлини болотної плодів.

Опрацьовано раціональну технологію згущеного соку журавлини болотної плодів.

Уперше на основі проведених органолептичних, фізико-хімічних, фармакотехнологічних досліджень розроблено оптимальний склад і раціональну технологію гранул зі ЗСЖБП під умовною назвою «Журавлин» для профілактики й лікування ІСС.

Вивчено вплив методів висушування на кількісний вміст БАР (поліфенолів, танінів, органічних кислот, ПАЦ), антимікробні властивості і мікробіологічну

чистоту жмиху із журавлини болотної плодів.

Досліджено показники якості отриманих фітосубстанцій і гранул «Журавлин», опрацьовано методики ідентифікації та кількісного визначення БАР. За результатами вивчення стабільності встановлено умови і терміни їх зберігання.

Підтверджено наявність у ЗСЖБП антимікробних властивостей і здатність зменшувати адгезію мікроорганізмів на полімерних поверхнях.

На моделі бактерійного циститу у щурів доведено протизапальні властивості ЗСЖБП і гранул «Журавлин» на тканини сечового міхура, які не поступалися за ефективністю препарату порівняння «Канефрон® Н».

Наукова новизна захищена патентом України на корисну модель № 116426 від 25.05.2017 р. «Засіб для застосування в урології».

**Практичне значення отриманих результатів.** Запропоновано методику комплексної переробки журавлини болотної плодів із використанням інфрачервоного висушування. Опрацьовано технологію ЗСЖБП і жмиху.

Уперше розроблено оптимальний склад і технологію гранул «Журавлин» зі ЗСЖБП для профілактики і лікування ІСС.

Розроблено проекти МКЯ і технологічного регламенту на виробництво гранул «Журавлин». Технологію фармацевтичної розробки апробовано в умовах промислового виробництва ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка» (Україна, м. Харків) (акт апробації від 25.02.2020 р.).

Розроблено і видано Укрмедпатентом МОЗ України інформаційний лист № 103-2017 «Технологія виготовлення гранул «Журавлин» в умовах аптеки», що впроваджений у практичну діяльність ТОВ аптека «Центорія» (акт впровадження від 05.02.2018 р.), навчально-виробничої аптеки ІФНМУ №1 (акт впровадження від 10.02.2018 р.), ТОВ «Іва-Фарм» (акт впровадження від 21.01.2020 р.).

Окремі фрагменти наукових досліджень роботи впроваджено в науково-педагогічний процес низки закладів вищої освіти України, а саме: кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (акт впровадження від 04.02.20 р.), кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (акт впровадження від 05.02.20 р.), кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» (акт впровадження від 03.02.20 р.), кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету (акт впровадження від 05.02.20 р.), кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (акт впровадження від 27.02.20 р.), кафедри аптечної технології ліків Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 20.02.20 р.), кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 02.03.20 р.).

**Особистий внесок здобувача.** Дисертант узагальнила літературні дані щодо етіології, патогенезу, профілактики і лікування циститу; перспективи використання журавлини болотної плодів при ІСС; вибору оптимального методу висушування у процесі створення фітосубстанцій на основі ЛРС журавлини. Особисто здійснено аналіз наявних на фармацевтичному ринку України ЛП і ДД, що використовують



при ІСС. Розроблено технологію згущеного соку і жмиху із журавлини болотної плодів і встановлено основні показники якості фітосубстанцій. Обґрунтовано раціональний склад і технологію гранул «Журавлин», розроблено проекти технологічного регламенту і МКЯ. Опрацьовано та узагальнено результати мікробіологічних і фармакологічних досліджень.

Наукові праці опубліковано у співавторстві з Федоровською (Гавкалюк) М. І., Куциком Р. В., Антимис О. В., Ковальською Н. П., Барною О. М., Марчишин С. М., Будняк Л. І., Слободянюк Л. В., Остапів О. П. Особистий внесок вказано у тексті дисертації та в авторефераті у списку публікацій.

Усі наукові узагальнення, положення наукової новизни, результати, висновки, викладені у дисертації, автор виконала особисто.

**Апробація результатів дисертації.** Основні частини дисертаційної роботи представлені на науково-практичних конференціях, а саме: 81-й науково-практичній конференції студентів і молодих вчених з міжнародною участю «Сучасні проблеми медицини і фармації в наукових розробках студентів і молодих вчених» (Івано-Франківськ, 2012); III Всеукраїнській науково-практичній конференції «Хімія природних сполук» (Тернопіль, 2012); III, IV науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, 2012, 2014); 82-й, 85-й, 87-й науково-практичних конференціях студентів і молодих вчених з міжнародною участю «Інновації в медицині» (Івано-Франківськ, 2013, 2016, 2018); 5-й науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських» (Тернопіль, 2013); IV Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Аспекти розвитку фармацевтичних та медичних досліджень на сучасному етапі» (Луганськ, 2014); науково-практичній регіональній конференції «Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення на регіональному рівні»: (Івано-Франківськ, 2016); VII науково-практичної конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Івано-Франківськ, 2018); науково-практичній дистанційній конференції з міжнародною участю «Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення: від розробки до використання лікарських засобів природного і синтетичного походження» (Івано-Франківськ, 2020).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 22 наукові праці, з яких 6 статей у наукових фахових виданнях (з них 2 – у виданнях іноземних держав), 1 патент України на корисну модель, 1 інформаційний лист, 2 публікації в інших виданнях, 12 тез доповідей на науково-практичних конференціях.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційну роботу викладено на 258 сторінках друкованого тексту; складається з анотації, вступу, 5 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел і 10 додатків. Обсяг основного тексту становить 126 сторінок. Роботу ілюстровано 39 таблицями, 41 рисунком, 8 формулами. Список використаних джерел містить 182 найменування літератури, з них – 113 кирилицею і 69 – латиною.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** обґрунтовано вибір теми, сформульовано мету й основні завдання дисертаційної роботи, визначено наукову новизну і практичне значення отриманих результатів, наведено відомості щодо впровадження результатів досліджень, а також структуру роботи.

У **розділі 1 «Перспективи використання журавлини болотної для профілактики і лікування інфекцій сечовидільної системи»** здійснено аналіз сучасних даних щодо етіології, класифікації, діагностики і лікування ІСС в цілому та циститу зокрема.

Узагальнено дані літературних джерел щодо ботанічної характеристики, особливостей зростання, хімічного складу і використання журавлини болотної в народній та офіційній медицині. Охарактеризовано види ПАЦ і можливості їх застосування у терапії різних захворювань. Встановлено, що завдяки високому вмісту ПАЦ журавлини болотної плоди є перспективним джерелом для розробки нових ЛП профілактичної і лікувальної дії проти ІСС. З метою безвідходної переробки журавлини болотної плодів систематизовано дані про різні методи висушування ЛРС. Охарактеризовано теплове, мікрохвильове, ліофільне, інфрачервоне висушування, переваги та недоліки цих методів.

У **розділі 2 «Обґрунтування загальної методології досліджень. Об'єкти і методи досліджень»** викладено загальну методологію досліджень, яка відображає сутність роботи і полягає у виконанні низки наукових завдань з метою створення фітосубстанцій і ЛП із журавлини болотної плодів для профілактики і лікування ІСС. Обґрунтована методологія базується на послідовному проведенні органолептичних, фізико-хімічних, фармакотехнологічних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень.

Представлено об'єкти досліджень, визначено властивості ЛРС журавлини болотної, АФІ та ДР. Описано методики фізико-хімічних, фармакотехнологічних, мікробіологічних, фармакологічних і статистичних досліджень, що були використані в процесі розробки складу, технології та оцінки якості фітосубстанцій і гранул із журавлини болотної плодів.

У **розділі 3 «Маркетинговий аналіз ринку лікарських препаратів і дієтичних добавок рослинного походження для профілактики і лікування інфекцій сечовидільної системи»** проаналізовано асортимент ЛП і дієтичних добавок, що використовувались при ІСС та були зареєстровані в Україні станом на грудень 2019 р. Встановлено, що кількість рослинних ЛП для профілактики і лікування ІСС включала 38 препаратів, які належали до 3 груп згідно АТС-класифікації. З них вітчизняні препарати становили 64 %, решту 36 % ЛП представлено виробниками з Німеччини, Австрії, Швейцарії, Індії і Польщі (рис. 1). Досліджено, що 31,5 % таких ЛП було випущено у формі крапель, по 21,2 % становили капсули і таблетки, 13 % – збори, решту ЛП представлено іншими ЛФ (сиропом, травою, пастою і гелем) – по 2,7 %.

Встановлено, що кількість ДД на фармацевтичному ринку України, які використовують при ІСС, у 2,6 рази перевищувала кількість ЛП і становила 99 засобів. Вони належали до двох груп, а саме: ДД для підтримання функцій і зниження ризику загострень запальних захворювань сечостатевої системи і ДД, що

покращують функцію сечовивідної системи і з сечогінним ефектом. 58 % ДД були вітчизняного виробництва. За вмістом БАР більшість ДД були рослинного походження (78 %), менше – комбіновані (20 %), синтетичні ДД зустрічалися найрідше (2 %).

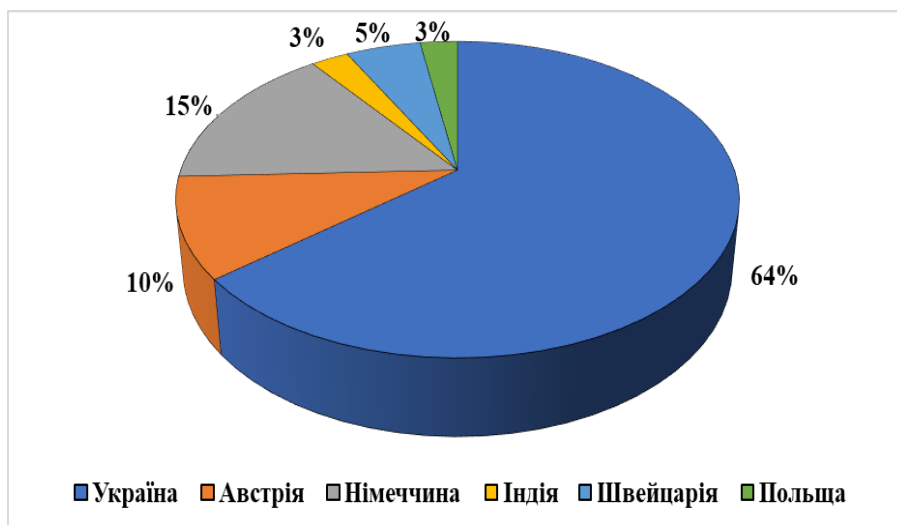


Рис. 1. Розподіл ЛП для профілактики і лікування ІСС за країнами виробниками

За складом компонентів 87 % досліджуваних ЛП для лікування і профілактики ІСС – алопатичні препарати, 13 % – гомеопатичні засоби. Серед рослин, що найчастіше входили до складу ЛП, були хвощ польовий (12 ЛП), любисток лікарський (11 ЛП), спориш звичайний і золотушник звичайний (по 8 ЛП), береза бородавчата,

цибуля ріпчаста, пирій повзучий, петрушка кучерява (по 6 ЛП). Найчастіше у складі ДД зустрічались такі рослини, як журавлина болотна (30 ДД), хвощ польовий (26 ДД), спориш пташиний (19 ДД), мучниця звичайна (17 ДД), ромашка лікарська (13 ДД). Маркетинговими дослідженнями виявлено, що журавлини болотної плоди використовувались лише у складі ДД для профілактики ІСС, проте повністю відсутні в ЛП. З огляду на вище зазначене, перспективною є розробка фітосубстанцій і ЛП на основі журавлини болотної плодів для лікування і профілактики ІСС.

**У розділі 4 «Розробка складу і технології гранул на основі фітосубстанцій із журавлини болотної плодів»** наведено результати теоретичних та експериментальних досліджень розробки складу і технології фітосубстанцій і гранул із журавлини болотної плодів.

Для отримання соку були використані журавлини болотної плоди (ДСТУ 5035:2008 «Журавлина свіжа. Технічні умови»), зібрані у фазі стиглості на території Долинського району Івано-Франківської області протягом жовтня – листопада 2014 р.

На першому етапі експериментальних досліджень обирали оптимальний метод отримання соку. Для цього використовували наступні технологічні методи: відтискання соку з цільної ЛРС за допомогою механічного пресу; відтискання попередньо подрібненої ЛРС за допомогою механічного пресу; ручне відтискання попередньо подрібненої ЛРС; відтискання за допомогою механічного пресу ЛРС, яка піддавалася попередньому заморожуванню (з метою руйнування міжклітинних стінок всередині сировини). Найбільший вихід соку ( $80,0 \pm 0,5$  %) отримано шляхом відтискання попередньо подрібненої ЛРС (електричним шнековим



подрібнювачем фірми Bosch) за допомогою механічного пресу. Саме ці зразки свіжого соку використовували для подальшої переробки й аналізу органолептичних і фізико-хімічних показників (табл. 1).

Таблиця 1

### Показники якості свіжоотриманого соку з журавлини болотної плодів

Показники	Методи визначення	Норми за МКЯ
Зовнішній вигляд	Органолептичний	Темно-червона рідина зі специфічним приємним запахом
pH	Потенціометричний	Від 2,4 до 2,5
Сухий залишок	Гравіметричний	Не менше 8 %
<b>Ідентифікація БАР</b>		
1. Органічні кислоти	ТШХ	Жовті плями на блакитному фоні
2. Окиснювальні феноли (поліфеноли, таніни)	Якісні реакції: 1. з розчином ферум (III) амоній сульфату; 2. з 1 % розчином желатини; 3. з 1 % розчином хініну гідрохлориду	Виникало темно-зелене забарвлення. Виникала каламуть, яка зникла при надлишку желатину. Утворювався аморфний осад
3. Проантоціанідини	Реакція Bates-Smith	Утворювалось інтенсивно червоне забарвлення
<b>Кількісне визначення БАР</b>		
1. Органічні кислоти	Титриметричний	Не менше 0,78 %
2. Поліфеноли	Спектрофотометричний	Не менше 1,8 %
3. Таніни	Спектрофотометричний	Не менше 0,38 %
4. Проантоціанідини	Спектрофотометричний	Не менше 0,33 %

Отриманий сік – темно-червона рідина зі специфічним приємним запахом; сухий залишок становив не менше 8 %, pH соку – 2,4–2,5. Визначено кількісний вміст БАР у соці (органічних кислот – не менше 0,78 %, поліфенолів – не менше 1,8 %, танінів – не менше 0,38 %, ПАЦ – не менше 0,33 %).

Для тривалого зберігання, концентрування БАР і отримання гранул, свіжий сік журавлини болотної плодів піддавали згущенню за допомогою роторного вакуумного випаровувача LABOROTA 400 (Heidolph, Німеччина) за температури водяної бані ( $80 \pm 5$ ) °C протягом 8 – 15 год і глибини вакууму – 0,6–0,8 кг·с/см<sup>2</sup>.

Вибір кратності згущення свіжого соку обґрунтовувався потребою в отриманні концентрованого продукту, який за оптимальних затрат енергії, вмщував би необхідну кількість БАР і одночасно виконував функцію зв'язувальної речовини. Тому процес упарювання проводили до отримання згущеного соку в кількості 1/2 (50 %), 1/3 (30 %), 1/4 (25 %) від його початкової маси. Для вибору оптимального ступеня згущення визначали якість грануляційної маси (органолептична проба), що утворювалась у разі використання 0,5 частин фітосубстанції і 1,0 частини наповнювачів (суміш глюкози і альгілату натрію – 1 : 1). Згідно з отриманими результатами, для утворення гранул оптимальним було

використання соку, згущеного до 30 % від його початкової маси. При уведенні цього зразка до суміші наповнювачів утворювали масу грануляту, з якої формували вологі гранули належної якості. Менший рівень згущування (50 %) не дозволяв утворити стабільну грануляційну масу, з якої можна сформувати гранули. Отримана маса була пливка і не піддавалася гранулюванню. Рівень згущення соку більше 30 % від його початкової маси зумовлював втрату властивості ЗСЖБП зволожувати грануляційну суміш. У результаті отримували суху масу, що потребувала введення додаткових зволожувачів.

Іншим перспективним методом згущення соку є використання інфрачервоного висушування у шафі зразка «Індиго». Тому для вибору раціонального методу проводили визначення вмісту БАР у зразках згущеного соку (30 % від початкової маси), отриманих з використанням вакуумного роторного випаровувача й інфрачервоної сушарки. Результати дослідження наведено в табл. 2.

Відповідно до отриманих результатів, максимальна кількість БАР зберігалася у зразках, що піддавались згущенню в інфрачервоній сушарці. Цей метод обрано для отримання ЗСЖБП. Водночас, кількість БАР не значно відрізнялась у згущеному соці з використанням вакуумного роторного випаровувача, що дозволяє рекомендувати цей метод як альтернативу за відсутності необхідного обладнання.

Таблиця 2

**Вміст БАР у зразках ЗСЖБП, які отримували різними способами згущування (n = 5, P = 95 %)**

БАР	Роторно-вакуумне випарювання	Інфрачервоне висушування
Органічні кислоти, %	2,56 ± 0,02274	2,96 ± 0,0224
Поліфеноли, %	5,65 ± 0,01094	6,71 ± 0,0100
Таніни, %	1,15 ± 0,00373	1,33 ± 0,0017
Проантоціанідини, %	1,02 ± 0,0004	1,19 ± 0,0042

Для визначення терміну придатності, зразки ЗСЖБП, отримані методом інфрачервоного висушування, закладали на зберігання за температури (5 ± 3) і (25 ± 2) °С. Періодично зразки оцінювали згідно з вимогами ДФУ 2.0 за такими показниками: опис, ідентифікація БАР, сухий залишок, рН, мікробіологічна чистота (МБЧ), кількісне визначення БАР. До проекту МКЯ було внесено наступні показники якості ЗСЖБП: опис – темно-червона в'язка маса зі специфічним приємним запахом; ідентифікація БАР (поліфеноли – реакція з розчином ферум (III) амоній сульфату; органічні кислоти – ТШХ; ПАЦ – реакція Bates-Smith); рН – від 2,4 до 2,5; сухий залишок – не менше 25 %; МБЧ – не більше 10<sup>3</sup> бактерій і 10<sup>2</sup> грибів; кількісний вміст БАР (органічних кислот – не менше 2,4 %, поліфенолів – не менше 5,4 %, танінів – не менше 1,06 %, ПАЦ – не менше 0,95 %).

Оскільки у процесі вивчення МБЧ у зразках ЗСЖБП, що зберігалися за температури (25 ± 2) °С, через 6 місяців загальна кількість мікроорганізмів перевищувала 10<sup>3</sup> бактерій, а на поверхні фітосубстанції спостерігались колонії пліснявих грибів, ці зразки були вилучені з подальших випробувань. При зберіганні

зразків ЗСЖБП за температури ( $5 \pm 3$ ) °С протягом 2-ох років органолептичні, фізико-хімічні і мікробіологічні показники були у межах встановлених норм.

Отже, проведені випробування підтвердили, що отриманий ЗСЖБП може використовуватись і як проміжний продукт у технологічному процесі виготовлення гранул, і як фітосубстанція для подальшого виробництва різних ЛФ.

З метою отримання гранул зі ЗСЖБП необхідно було дослідити вплив АФІ та наповнювачів на органолептичні й фармакотехнологічні властивості гранульованої маси і відібрати оптимальний склад, що забезпечить отримання якісного продукту відповідно до вимог ДФУ 2.0. Тому на початковому етапі експерименту з розробки складу гранул опрацьовували 6 зразків рецептур, які вміщували однакову кількість ЗСЖБП (10,0 г) і наповнювачів із групи цукрів (сахароза, глюкоза, лактоза і їх суміші 1:1) (табл. 3).

Гранули отримували методом вологої грануляції. ЗСЖБП виконував функції як АФІ, так і зволожувача. У всіх зразках співвідношення ЗСЖБП і наповнювачів було однакове. Кінцеву масу ДР підбирали експериментально до утворення пластичної тістоподібної маси з 10,0 г АФІ. Для визначення якості зволоження гранульованої маси (пластичність і відсутність прилипання) використовували органолептичну пробу.

Таблиця 3

### Рецептури гранул зі ЗСЖБП і наповнювачами

Інгредієнти гранул	Номери зразків, маса інгредієнтів (г)					
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6
ЗСЖБП	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Глюкоза	46,0	-	-	23,0	23,0	-
Сахароза	-	46,0	-	23,0	-	23,0
Лактоза	-	-	46,0	-	23,0	23,0

Результати досліджень засвідчили, що при використанні глюкози, сахарози і лактози (склади № 1, № 2, № 3) отримували пластичні маси, які у процесі вологого гранулювання частково розсипались і руйнувались, утворюючи гранули різного фракційного складу. У разі поєднання в рівних кількостях наповнювачів (склади № 4, № 5, № 6) і ЗСЖБП утворювались грануляційні маси з нижчою пластичністю, які легко розсипалася після протирання крізь сито. Отримані результати органолептичних досліджень показали, що всі зразки з використанням моноцукрів (№ 1, № 2 і № 3) мали переваги порівняно зі зразками, що вміщували суміші ДР (№ 4, № 5, № 6). Також було підтверджено потребу в подальшому удосконаленні експериментальних складів гранул зі ЗСЖБП і наповнювачами оліго- чи моносахаридами.

Щоб надати гранульованій суміші належних органолептичних і фармакотехнологічних властивостей, додатково застосовували високомолекулярні речовини (ВМС). До однакової кількості ЗСЖБП (10,0 г) підбирали різні суміші ДР, які вміщували поєднання наповнювача-сахариду і натрію альгінату у співвідношенні 2,5 : 1. Вища кількість цукрів порівняно з ВМС у суміші обґрунтовується потребою корегування кислого смаку ЗСЖБП. Кількість суміші

ДР підбирали експериментально. Важливою умовою вибору було утворення грануляційної маси належної пластичної консистенції, в якій би 10,0 г АФІ інкорпоровало якомога менше ДР. Рецептури експериментальних зразків гранул наведено у табл. 4.

Таблиця 4

**Рецептури гранул зі ЗСЖБП і сумішшю «сахарид : натрію альгінат – 2,5 : 1»**

Компоненти гранул	Номери зразків, маса інгредієнту (г)		
	№ 7	№ 8	№ 9
ЗСЖБП	10,0	10,0	10,0
Глюкоза : альгінат натрію	46,0	-	-
Сахароза : альгінат натрію	-	40,0	-
Лактоза : альгінат натрію	-	-	35,0

При поєднанні лактози, глюкози і сахарози з натрію альгінатом (склади № 7, № 8 і № 9) отримували пластичні маси, проте вони погано піддавалися вологому гранулюванню. Утворювались гранули різного фракційного складу, які не володіли достатньою міцністю, розпадались після висушування. Також уведення натрію альгінату не значно впливало на зменшення кількості ДР у грануляційній масі порівняно з кількістю ДР у зразках № 1 – 3 з табл. 3, а саме: зразок № 7 – маса суміші ДР складала 46,0 г (аналогічно кількості ДР, що використана у зразках № 1 – 3, табл. 3), зразок № 8 – 40,0 г суміші ДР, зразок № 9 – 35,0 г суміші ДР.

Ще однією ДР, що часто використовується у виробництві твердих ЛФ і може покращити якість гранул, є гуарова камедь. До однакової кількості згущеного соку (10,0 г) підбирали різні суміші «сахарид : гуарова камедь – 2,5 : 1» для утворення грануляційної маси (табл. 5).

Таблиця 5

**Рецептури гранул зі ЗСЖБП і сумішшю «сахарид : гуарова камедь – 2,5 : 1»**

Компоненти гранул	Номери зразків, маса інгредієнту (г)		
	№ 10	№ 11	№ 12
ЗСЖБП	10,0	10,0	10,0
Глюкоза : гуарова камедь	17,5	-	-
Сахароза : гуарова камедь	-	18,0	-
Лактоза : гуарова камедь	-	-	15,5

У разі використання суміші ДР із гуаровою камеддю (зразки № 10, № 11, № 12) було отримано пластичні маси, що легко піддавалися гранулюванню. При цьому ВМС значно впливала на зменшення маси гранул порівняно з натрію альгінатом (табл. 4), а саме: зразок № 10 – маса суміші ДР складала 17,5 г, зразок № 11 – 18,0 г суміші ДР, зразок № 12 – 15,5 г суміші ДР. Отримані зразки гранул використовували для визначення фармакотехнологічних показників за ДФУ 2.0 та іншої НД. Результати випробувань наведено в табл. 6 і рис. 2 – 4.

**Основні фармакотехнологічні параметри експериментальних зразків гранул зі ЗСЖБП (n = 5, P = 95 %)**

Фармакотехнологічні параметри	Номери зразків		
	№ 10	№ 11	№ 12
Вільний насипний об'єм, см <sup>3</sup>	152,4 ± 0,203	149 ± 0,212	132 ± 0,186
Насипний об'єм після ущільнення, см <sup>3</sup>	143,2 ± 0,375	142 ± 0,211	125 ± 0,203
Вільна насипна густина, г/см <sup>3</sup>	0,328 ± 0,004	0,336 ± 0,003	0,379 ± 0,002
Насипна густина після ущільнення, г/см <sup>3</sup>	0,349 ± 0,002	0,353 ± 0,002	0,400 ± 0,003
Здатність до ущільнення	9,2 ± 0,203	7,0 ± 0,120	7,0 ± 0,09
Текучість, с/100 г зразка	28,44 ± 0,049	38,44 ± 0,068	25,46 ± 0,040

Згідно із табл. 6 і рис. 2, при введенні у гранульовану суміш глюкози та гуарової камеді насипний об'єм її збільшувався і становив 152,3 г/см<sup>3</sup>, що в 1,023 та 1,154 рази більше порівняно з сумішшю гуарової камеді з сахарозою чи лактозою відповідно. Під час дослідження насипного об'єму після ущільнення найвище значення отримано при використанні зразка № 10 із сумішшю глюкози з гуаровою камеддю (143,2 см<sup>3</sup>); дещо поступалося значення цього показника для зразка № 11 (142 см<sup>3</sup>). У випадку введення лактози з гуаровою камеддю отримано найменший результат, а саме 125 см<sup>3</sup>.

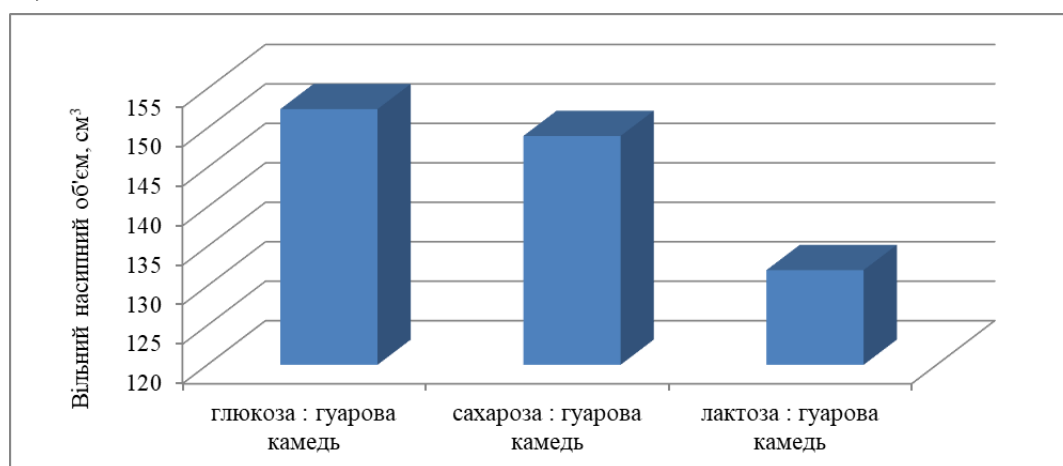


Рис. 2. Вплив виду наповнювачів на вільний насипний об'єм гранул зі ЗСЖБП

На рис. 3 наведено вплив наповнювачів на вільну насипну густину зразків гранул зі ЗСЖБП. Дослідження підтвердили, що вільна насипна густина гранул зі ЗСЖБП характеризувалась найбільшим значенням при використанні суміші лактоза : гуарова камедь (0,379 г/см<sup>3</sup>), яка мала перевагу над зразками з сумішами сахароза : гуарова камедь (0,336 г/см<sup>3</sup>) і глюкоза : гуарова камедь (0,328 г/см<sup>3</sup>).

У процесі дослідження насипної густини після ущільнення (табл. 6) найвище значення цього показника було у гранул № 12 з лактозою і гуаровою камеддю (0,400 г/см<sup>3</sup>). При використанні сахарози і глюкози в суміші з ВМС значення насипної густини після ущільнення дещо зменшувалось та становило 0,353 г/см<sup>3</sup> і 0,349 г/см<sup>3</sup> відповідно.



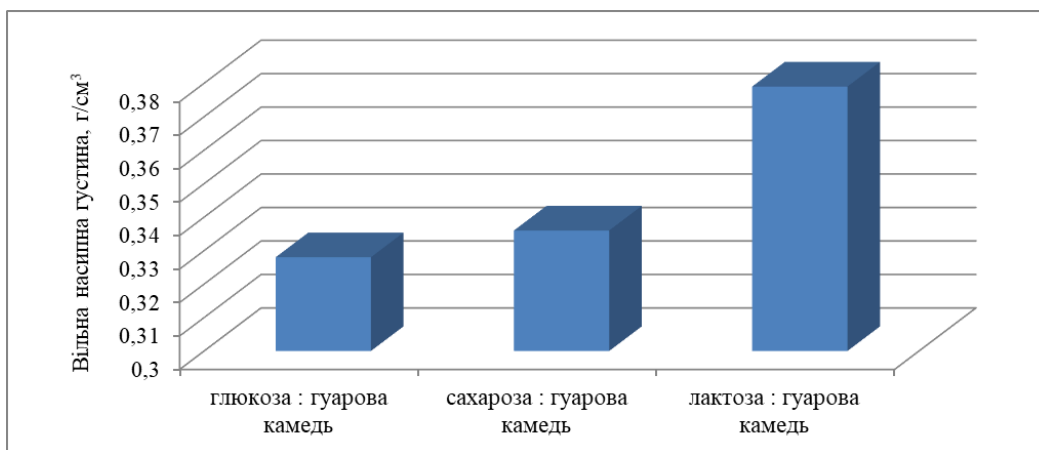


Рис. 3. Вплив виду наповнювачів на вільну насипну густину гранул зі ЗСЖБП

Проаналізувавши отримані значення впливу ДР на здатність до ущільнення гранульованої суміші, визначили, що найбільшу здатність до ущільнення мали зразки гранул № 10 із вмістом глюкози і гуарової камеді. Незначна різниця в параметрах вільного насипного об'єму і вільної насипної густини до і після усадки вказує на те, що гранули (зразки № 10 – 12) не здатні до значного ущільнення, а отже, не будуть спресовуватися під час зберігання і транспортування.

Вплив ДР на текучість гранул зі ЗСЖБП наведено на рис. 4. Отримані гранули найшвидше висипались із лійки ( $d = 10$  мм) у разі використання сумішей лактози чи глюкози з гуаровою камеддю, що становило 25,46 с/100 г і 28,44 с/100 г відповідно. При введенні сахарози з гуаровою камеддю здатність гранул висипатись значно погіршувалась до 38,44 с/100 г.

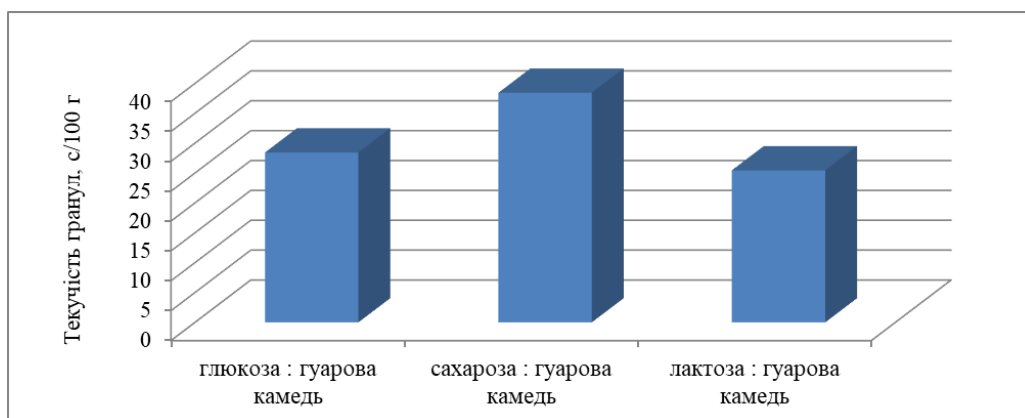


Рис. 4. Вплив виду наповнювачів на текучість гранул зі ЗСЖБП

Наступний етап експерименту полягав у вивченні впливу досліджуваних ДР на час розпадання гранул зі ЗСЖБП за методикою ДФУ 2.0. Згідно з отриманими результатами, найшвидше розпадалися зразки гранул № 12, у рецептурі яких містилась лактоза з гуаровою камеддю (1,104 хв). При застосуванні сумішей глюкози чи сахарози з гуаровою камеддю час розпадання збільшувався і становив 1,36 та 2,47 хв відповідно. Отже, досліджувані зразки № 10 – 12 пройшли випробування тесту «Розпадання», оскільки не перевищували часу 15 хв відповідно до вимог ДФУ 2.0.

Одним із критеріїв вибору ДР є проведення тесту на стиранисть гранул. Результати визначення цього показника наведено у табл. 7.

### Результати визначення стираності зразків гранул зі ЗСЖБП

Номер зразка	Маса гранул до стирання, г	Маса гранул після стирання, г	Різниця в масі, г	% різниці в масі
№ 10	10,023	9,931	0,092	0,9
№ 11	10,060	9,781	0,279	2,8
№ 12	10,037	9,956	0,081	0,8

Серед вивчених наповнювачів найнижчі значення стираності гранул зі ЗСЖБП забезпечувала лактоза з гуаровою камеддю (0,8 %), яка мала перевагу над глюкозою з гуаровою камеддю (0,9 %). Найгірший результат стираності отримано у випадку використання сахарози з гуаровою камеддю (2,8 %). Відповідно, зразок № 11 не пройшов випробування, оскільки його стираність перевищувала 1 %, що не відповідає вимогам ДФУ 2.0.

На підставі результатів органолептичних і фармакотехнологічних досліджень встановлено, що найкращими властивостями володіли зразки гранул № 12, що обґрунтовується низкою переваг. Поєднання лактози і гуарової камеді дозволило отримати грануляційну масу, в якій відсоток ДР становив найменшу кількість – у межах 60,8 %; для порівняння – у зразку № 11 кількість суміші ДР складала 63,6 %, № 10 – 64,3 %, № 9 – 77,8 %. Вільний насипний об'єм й об'єм після ущільнення характеризувались найменшими значеннями порівняно зі зразками № 10 і № 11; ці технологічні показники надають перевагу ЛФ, оскільки гранули певної маси з відповідною дозою АФІ займатимуть менший об'єм первинного пакування. Вільна насипна густина і насипна густина після ущільнення зразка гранул № 12 характеризувалася значно вищими значеннями порівняно із іншими складами ЛФ; ці показники аналогічно попереднім обґрунтовують перевагу в пакуванні і дозуванні гранул. Показник текучості зразка № 12 ( $25,46 \pm 0,04$  с/100 г) значно переважав значення зразків № 10 і № 11 (табл. 6); цей показник впливає на однорідність маси ЛФ під час здійснення процесу фасування. Значення розпадання і стираності зразка гранул № 12 мали результати, які відповідали вимогам ДФУ 2.0 і порівняно зі зразком № 10 були дещо вищими, а зразок № 11 мав показник різниці у масі після стирання 2,8 %, що виходив за межі нормативного параметра (до 1 %) тесту «Стираність».

Отже, за результати проведених експериментальних випробувань розроблено оптимальний склад гранул зі ЗСЖБП під умовною назвою «Журавлин» із розрахунку на 100,0 г продукту: згущений сік журавлини болотної плодів – 39,0 г, лактоза – 43,5 г, гуарова камедь – 17,5 г.

На основі розробленого складу гранул «Журавлин» запропоновано технологію їх виготовлення в аптечних умовах. Технологічний процес включає такі стадії: підготовчі роботи, відважування і змішування компонентів, зволоження суміші, гранулювання, висушування грануляту, повторне гранулювання, фасування і оформлення до відпуску. За результатами досліджень було розроблено інформаційний лист «Технологія виготовлення гранул «Журавлин» в умовах аптеки» (№ 354-2017), який було апробовано у низці виробничих аптек.

Технологічну схему промислового виробництва гранул наведено на рис. 5, яку було апробовано в умовах виробництва ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка».

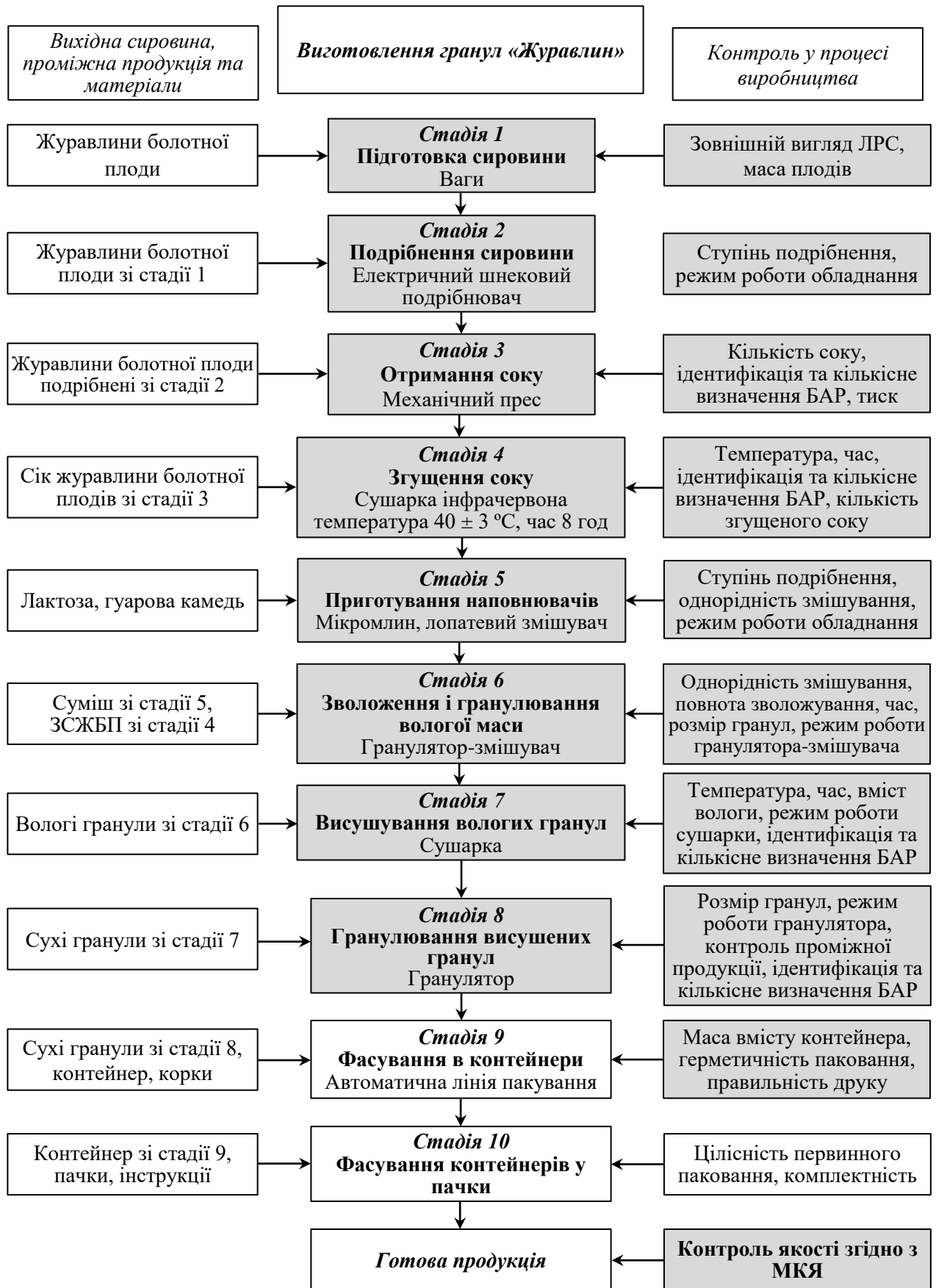


Рис. 5. Технологічна схема виробництва гранул «Журавлин» у промислових умовах

Для підтвердження якості розроблених гранул «Журавлин» проводили дослідження свіжовиготовлених зразків ( $n = 5$ ) за такими показниками: опис, ідентифікація БАР, стираність, розпадання, МБЧ, кількісне визначення БАР. Дослідження здійснювали за методиками ДФУ 2.0. У табл. 8 наведено показники якості ЛП, що внесені до проєкту МКЯ.

Таблиця 8

## Показники якості гранул «Журавлин», що внесені до проєкту МКЯ

Показники	Допустимі норми	Результати аналізу
Опис	Гранули світло-рожевого кольору без запаху, солодко-кислого смаку	Відповідає
Ідентифікація	Реакція з розчином ферум (III) амоній сульфату; з'являється темно-зелене забарвлення;	Відповідає
Поліфеноли	Реакція з 1% розчином хініну гідрохлориду; з'являється аморфний осад;	Відповідає
Органічні кислоти	ТШХ; з'являються жовті плями на блакитному фоні;	Відповідає
Проантоціанідини	Реакція Bates-Smith; утворюється інтенсивне червоне забарвлення	Відповідає
Стираність	Не більше 1 %	Відповідає
Розпадання	Не більше 15 хв	Відповідає
Мікробіологічна чистота	У 1 г ЛП не $> 10^3$ аеробних бактерій і не $> 10^2$ грибів; відсутні <i>Enterobact.</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i>	Відповідає
Кількісне виз. БАР		
Поліфеноли	Спектрофотометрично - не менше 5,5 %;	Відповідає
Органічні кислоти	Титриметрично - не менше 1,7 %;	Відповідає
Проантоціанідини	Спектрофотометрично - не менше 0,17 %	Відповідає

Для визначення терміну придатності, зразки гранул «Журавлин» закладали на зберігання протягом 27 місяців за температури  $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$  і періодично оцінювали за показниками, наведеними в табл. 10. Згідно з отриманими результатами протягом усього терміну спостереження гранули «Журавлин» не змінювали своїх органолептичних характеристик (крупинки світло-рожевого кольору без запаху, солодко-кислого смаку); значення стираності (не більше 1 %) і розпадання (не більше 15 хв) не перевищували норми ДФУ 2.0. Наявність основних БАР підтверджували позитивні результати якісних реакцій. Незначне зменшення кількісного вмісту поліфенолів (5,7 – 5,58 %), органічних кислот (1,96 – 1,73 %), ПАЦ (0,19 – 0,176 %) було в межах норми. Отже, встановлено термін придатності гранул «Журавлин», а саме 2 роки при зберіганні у щільно закритій тарі в сухому місці за температури  $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$ .

З метою комплексної переробки ЛРС, подальшого використання і дослідження, жмих, який був отриманий після відтискання соку із журавлини болотної плодів, піддавали висушуванню різними методами: у сушильній шафі,

мікрохвильовій печі, інфрачервоній і ліофільній сушарках. Для вибору оптимального методу висушування в отриманих зразках жмиху проводили визначення вмісту основних груп БАР (табл. 9).

Таблиця 9

**Порівняльне дослідження вмісту БАР у жмисі журавлини болотної плодів, що піддавався різним методам висушування (n = 5, P = 95 %)**

Уміст БАР	Методи висушування жмиху журавлини болотної плодів			
	У сушильній шафі	Мікрохвильове висушування	Ліофільне висушування	Інфрачервоне висушування
Таніни, %	1,4718 ± 0,001612	1,3657 ± 0,003064	0,755 ± 0,01978	1,5584 ± 0,00409
Поліфеноли, %	5,1311 ± 0,001566	4,9521 ± 0,001498	3,2675 ± 0,001498	5,4202 ± 0,002996
Органічні кислоти, %	1,2328 ± 0,00833	1,0318 ± 0,005890	0,8147 ± 0,004562	1,3105 ± 0,016238
Проантоціанідини, %	0,34 ± 0,0002695	0,42 ± 0,0002695	0,29 ± 0,0001362	0,50 ± 0,0002043

На основі виконаних досліджень можна констатувати, що серед усіх вивчених зразків жмиху найбільша кількість БАР містилась у зразку, отриманому висушуванням у інфрачервоній сушарці (таніни – 1,56 %, поліфеноли – 5,42 %, органічні кислоти – 1,31 %, ПАЦ – 0,5 %). Показники збереження БАР при висушуванні в сушильній шафі мали середні значення (таніни – 1,47 %, поліфеноли – 5,13 %, органічні кислоти – 1,23 %, ПАЦ – 0,34 %), що дозволяє рекомендувати цей метод як альтернативний у разі відсутності інфрачервоної сушарки.

Зразки жмиху, які піддавались різним методом висушування, використовували для мікробіологічних досліджень. Для цього виготовляли витяги з 40, 70 і 90 % етанолом у співвідношенні сировина : екстрагент 1 : 10 методом мацерації. Оскільки найкращі показники зі стандартизації були отримані зі жмиху, що піддавався інфрачервоному висушуванню і висушуванню у сушильній шафі, з них додатково готували витяги у співвідношенні 1 : 5 на 40, 70, 90 % етанолі. Дослідження протимікробної активності спиртових витягів жмиху здійснювали методом дифузії в агар.

Результати мікробіологічних досліджень (табл. 10) засвідчили про істотний вплив методу висушування жмиху на збереження у сировині комплексу БАР з протимікробними властивостями. В цілому ефективність методів висушування можна відобразити наступним чином: в інфрачервоній сушарці «Індиго» > у сушильній шафі > у ліофільній сушарці > у мікрохвильовій сушарці. Таким чином, найкращим способом висушування жмиху слід визнати інфрачервоне. Беручи до уваги отримані результати, жмих журавлини болотної плодів, висушений в інфрачервоній сушарці «Індиго» або сушильній шафі, можна рекомендувати як фітосубстанцію для подальшої розробки ЛП профілактичної і лікувальної дії проти ІСС.



**Дослідження протимікробної активності етанольних витягів жмиху журавлини болотної плодів, отриманих різними методами висушування**

Досліджувані зразки	<i>S. aureus</i> MSSA	<i>S. aureus</i> MRSA	<i>B. subtilis</i>	<i>E. coli</i>	<i>Candida albicans</i>
40 % спирт контроль	4,02 ± 0,12	4,54 ± 0,34	0	0	0
70 % спирт контроль	4,26 ± 0,25	4,02 ± 0,25	0	0	4,41 ± 0,26
90 % спирт контроль	4,11 ± 0,25	4,43 ± 0,44	0	4,67 ± 0,58	0
40 % у суш. шафі 1:5	4,21 ± 0,16	0	0	4,61 ± 0,25	0
70 % у суш. шафі 1:5	5,46 ± 0,19*	0	6,95 ± 0,99*	6,00 ± 0,34*	5,82 ± 0,22*
90 % у суш. шафі 1:5	6,73 ± 0,34*	11,15 ± 0,31**	12,09 ± 0,33**	13,22 ± 0,22**	11,55 ± 0,19**
40 % у суш. шафі 1:10	4,52 ± 0,48	0	4,13 ± 0,37	4,78 ± 0,44	0
70 % у суш. шафі 1:10	4,76 ± 0,32	0	11,74 ± 1,69**	0	0
90 % у суш. шафі 1:10	10,58 ± 0,45**	0	11,01 ± 0,79**	8,15 ± 0,16**	6,94 ± 0,24*
40 % в ІЧ сушарці 1:5	5,01 ± 0,06	0	0	4,48 ± 0,16	0
70 % в ІЧ сушарці 1:5	5,88 ± 0,28	5,04 ± 0,15	[16,31 ± 0,24]*	7,06 ± 0,26	0
90 % в ІЧ сушарці 1:5	7,01 ± 0,36*	5,79 ± 0,46	[15,50 ± 0,14]*	14,60 ± 0,48	14,75 ± 0,37
40 % в ІЧ сушарці 1:10	6,47 ± 0,07	0	0	4,05 ± 0,16	0
70 % в ІЧ сушарці 1:10	5,56 ± 0,35	5,17 ± 0,18	14,62 ± 0,08	0	4,10 ± 0,35
90 % в ІЧ сушарці 1:10	8,28 ± 0,49*	14,40 ± 0,23**	14,56 ± 0,27**	9,92 ± 0,48**	7,56 ± 0,27
40 % ліоф. висуш. 1:10	4,66 ± 0,71	0	0	5,14 ± 0,45	0
70 % ліоф. висуш. 1:10	5,13 ± 0,88	5,90 ± 1,27	10,75 ± 0,34**	9,48 ± 0,37**	0
90 % ліоф. висуш. 1:10	0	15,16 ± 0,19**	5,12 ± 0,31	6,77 ± 0,13*	5,25 ± 0,21*
40 % мікрохв. висуш 1:10	0	0	4,08 ± 0,83	0	0
70 % мікрохв. висуш 1:10	8,19 ± 0,30**	4,52 ± 0,42	8,61 ± 0,40**	0	0
90 % мікрохв. висуш 1:10	4,84 ± 0,20	[7,22 ± 0,33]**	6,64 ± 0,30*	4,25 ± 0,43	6,37 ± 0,17*

Примітки: 1. MSSA – метицилінчутливий, MRSA – метицилінрезистентний *S. aureus*. 2. у квадратних дужках наведено зони часткового пригнічення росту мікроорганізмів (бактеріостатична дія). 3. \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$  при порівнянні з контролем.

Результати випробувань основних показників якості зразків жмиху журавлини болотної плодів (опис, ідентифікація БАР, вологість, МБЧ, кількісне визначення БАР), висушених в інфрачервоній сушарці, підтвердили, що протягом 2-ох років зберігання за температури  $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$  фітосубстанція відповідала окресленим вимогам проекту МКЯ.

У п'ятому розділі «Вивчення антимікробних і фармакологічних властивостей фітосубстанцій журавлини болотної плодів і гранул «Журавлин» наведено результати дослідження антимікробної активності ЗСЖБП, а також вплив цієї фітосубстанції та гранул «Журавлин» на перебіг бактеріального циститу у щурів.

Для проведення мікробіологічних досліджень зі ЗСЖБП в якості тест-штамів використовували мікроорганізми, виділені з сечі пацієнтів із запальними процесами сечовидільних шляхів, а саме: *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*. Дослідження протимікробної активності ЗСЖБП виконували за допомогою мікрометоду дифузії в агар. Вплив фітосубстанції на адгезію уропатогенних мікроорганізмів вивчали на моделі людських еритроцитів групи крові 0 (I) Rh<sup>+</sup> за методом В. И. Брилис і співавт. Встановлено, що ЗСЖБП виявляв протимікробну активність відносно найбільш поширених уропатогенних мікроорганізмів (табл. 11). Грам-позитивні бактерії (*S. aureus*, *E. faecalis*) були більш чутливими до ЗСЖБП, ніж грам-негативні (*E. coli* і *P. aeruginosa*). Доведено, що БАР згущеного

соку журавлини болотної плодів ефективно пригнічували адгезію уропатогенних мікроорганізмів (*S. aureus*, *S. epidermidis* і *K. oxytoca*), а також знижували інтенсивність біоплівкоутворення на полімерних поверхнях.

Таблиця 11

**Дослідження протимікробної активності ЗСЖБП (діаметри зон затримки росту мікроорганізмів, мм)**

Досліджувані зразки	<i>S. aureus</i> MSSA	<i>S. aureus</i> MRSA	<i>B. subtilis</i>	<i>E. coli</i>	<i>C. albicans</i>	
					Фунгі-статична	Фунгі-цидна
ЗСЖБП	5,73 ± 0,37	[5,76 ± 0,38]	0	9,46 ± 0,39*	4,33 ± 0,29	4,36 ± 0,32
Контроль 1 (етанол-ДМСО)	4,28 ± 0,26	4,57 ± 0,20	0	5,13 ± 0,85	6,32 ± 0,61	5,70 ± 0,69
Контроль 2 (70% етанол)	6,14 ± 0,37	7,48 ± 0,39	[4,25 ± 0,48]	7,25 ± 0,78	6,30 ± 0,42	5,55 ± 0,31

Примітки: 1 \* – достовірна протимікробна активність  $p < 0,05$  порівняно з контролями.

2 – у квадратних дужках наведено діаметри зон часткового пригнічення росту мікроорганізмів (бактеріостатична дія).

Дослідження протизапальних властивостей ЗСЖБП і гранул «Журавлин» проводили на безпородних білих статевозрілих щурах, яким моделювали гостре бактерійне запалення сечового міхура шляхом триразового щоденного трансуретрального уведення в сечовий міхур 0,3 мл штаму *E. coli* в концентрації  $10^6$  КУО/мл. Розроблені засоби і препарат порівняння «Канефрон Н» (Біонорика СЕ, Німеччина) застосовували перорально щоденно протягом 2-х тижнів у відповідних дозах. Після евтаназії у тварин забирали тканини сечового міхура, з якими проводили гістологічні дослідження. Встановлено, що при пероральному введенні ЗСЖБП і гранули «Журавлин» зумовлювали послаблення десквамації поверхневих шарів перехідного епітелію стінок сечового міхура, зменшення набряку кровоносних судин і приведення просвіту артеріол і венул до норми у тканинах щурів із бактерійним циститом. Доведено, що отриманий позитивний вплив на тканини стінок і кровоносні судини сечового міхура не поступався за ефективністю препарату порівняння «Канефрон Н».

Дослідження гострої токсичності ЗСЖБП, жмиху і гранул «Журавлин» проводили експрес-методом шляхом внутрішньошлункового введення щурам експериментальних зразків. Отримані результати засвідчили, що летальність тварин була відсутня, а зміни поведінки, маси тіла і біохімічні показники крові залишались у межах норми. Отже, всі досліджувані засоби належали до малотоксичних речовин IV класу токсичності за класифікацією К. К. Сидорова.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вперше розроблено і експериментально підтверджено технологію фітосубстанцій із журавлини болотної плодів, обґрунтовано оптимальний склад, технологію і методи стандартизації гранул «Журавлин» для профілактики і лікуванні ІСС.

1. Систематизовано і проаналізовано літературні дані про сучасні аспекти діагностики та лікування ІСС; охарактеризовано ЛРС журавлини болотної і

перспективи застосування її при ІСС; узагальнено інформацію про БАР, що володіють антимікробним ефектом, зокрема ПАЦ; з метою комплексної переробки ЛРС вивчено дані про різні методи її висушування.

2. Проведено структурний аналіз фармацевтичного ринку ЛП і ДД, що застосовуються проти ІСС. Встановлено, що в Україні зареєстровано 38 рослинних ЛП і 99 ДД для лікування і профілактики ІСС. Більшість ЛП (64 %) і ДД (59 %) – вітчизняного виробництва. ЛП представлено переважно у формі крапель, ДД – у формі капсул. З огляду на те, що журавлини болотної плоди використовуються лише у складі ДД, проте відсутні серед діючих інгредієнтів ЛП, перспективною є розробка фітосубстанцій і ЛП у формі гранул на основі журавлини болотної плодів.

3. Експериментально опрацьовано технологію і здійснено стандартизацію фітосубстанцій із журавлини болотної плодів:

– розроблено оптимальну технологію ЗСЖБП, що включає стадії подрібнення, відтискання сировини в механічному пресі, згущення в інфрачервоній сушарці до отримання 30 % від загальної маси свіжого соку, фасування і маркування готового продукту. Визначено показники якості ЗСЖБП, а саме: опис, ідентифікацію методом ТШХ і за кольоровими реакціями, рН (від 2,4 до 2,5), сухий залишок (не менше 25 %), МБЧ, кількісний вміст БАР методами титриметрії і УФ спектрофотометрії (поліфеноли – не менше 5,4 %, органічні кислоти – не менше 2,4 %, таніни – не менше 1,06 %, ПАЦ – не менше 0,95 %).

– за результатами аналізу кількісного вмісту БАР і вивчення антимікробних властивостей обґрунтовано оптимальний метод висушування в інфрачервоній сушарці «Індиго» для жмиху із журавлини болотної плодів. Визначено основні показники якості (опис, ідентифікація БАР, вологість, МБЧ, кількісний вміст БАР: органічні кислоти – не менше 1,23 %, поліфеноли – не менше 5,13 %, ПАЦ – не менше 0,42 %).

4. На підставі проведених органолептичних, фізико-хімічних і фармакотехнологічних (вільний насипний об'єм, вільна насипна густина, текучість, стиранисть, розпадання та ін.) досліджень розроблено оптимальний склад гранул «Журавлин», а саме: згущений сік журавлини болотної плодів – 39,0 г, лактоза – 43,5 г, гуарова камедь – 17,5 г. Опрацьовано технологію гранул «Журавлин» в умовах аптеки і промисловості. Отримано інформаційний лист, проекти МКЯ і технологічного регламенту на виробництво гранул, які апробовано в умовах виробничих аптек і ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка» (м. Харків). Вивчено основні показники якості гранул, а саме: опис, ідентифікація БАР, стиранисть, розпадання, МБЧ, кількісний вміст БАР (органічні кислоти – не менше 1,9 %, поліфеноли – не менше 5,8 %, ПАЦ – не менше 0,19 %).

5. Експериментально підтверджено, що протягом 2-ох років зберігання гранули «Журавлин» і жмих журавлини болотної плодів за температури ( $25 \pm 2$ ) °С і ЗСЖБП за температури ( $5 \pm 3$ ) °С відповідали встановленим критеріям якості.

6. Мікробіологічними дослідженнями підтверджено антимікробну дію фітосубстанцій проти *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *K. oxytoca* і *P. aeruginosa*. Визначено, що БАР згущеного соку журавлини болотної плодів ефективно пригнічували адгезію уропатогенних мікроорганізмів (*S. aureus*, *S. epidermidis* і *K. oxytoca*), а також знижували інтенсивність біоплівкоутворення на полімерних поверхнях.

7. На експериментальній моделі бактерійного циститу у щурів доведено виражену протизапальну дію ЗСЖБП і гранул «Журавлин» на тканини сечового міхура досліджуваних тварин, що не поступалася за ефектом препарату порівняння «Канефрон Н» (Біонорика СЕ, Німеччина). Доклінічними дослідженнями підтверджено, що фітосубстанції журавлини болотної плодів і гранули «Журавлин» належать до малотоксичних речовин IV класу токсичності.

### **СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ Статті в наукових фахових виданнях України і наукових періодичних виданнях інших держав за напрямом дисертації**

1. Яцюк К. М., Ковальська Н. П., Федоровська М. І. Журавлина болотна (*Oxycoccus palustris Pers.*) як джерело для одержання лікарських засобів. *Фітотерапія часопис*. 2015. № 2. С. 26–28. (Особистий внесок: опрацювання джерел літератури, проведення аналізу застосування журавлини болотної у медицині, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).

2. Yatsyuk K. M., Fedorovska M. I., Barna O. M. Granules composition and technology development based on condensed cranberry juice for urological use. *The Pharma Innovation Journal*. 2015. Vol. 4 (8). P. 29–30. (Особистий внесок: формулювання мети, проведення експериментальних досліджень, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).

3. Яцюк К. М., Федоровська М. І., Куцик Р. В. Вплив методу сушіння на мікробіологічну активність фітосубстанцій з плодів журавлини болотної. *Український біофармацевтичний журнал*. № 4 (57). 2018. С. 76–80. (Особистий внесок: формулювання мети, участь у плануванні експерименту, приготування зразків препаратів, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).

4. Яцюк К. М., Федоровська М. І., Куцик Р. В. Дослідження мікробіологічної чистоти фітосубстанцій та гранул з плодів журавлини болотної. *Збірник наукових праць НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2018. Том 30. С. 461–471. (Особистий внесок: формулювання мети, участь у плануванні і проведенні експерименту, приготування зразків препаратів, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).

5. Одержання та стандартизація згущеного соку з журавлини болотної плодів / К. М. Яцюк, М. І. Федоровська, С. М. Марчишин та ін. *Медична та клінічна хімія*. 2019. № 2. С. 55–60. (Особистий внесок: формулювання мети, участь у плануванні експерименту, приготування зразків препаратів, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).

6. Yatsyuk K. M., Fedorovska M. I., Antymis O. V. Study of anti-inflammatory effect of concentrated juice and granules from *Vaccinium oxycoccos* fruits on the model of bacterial cystitis in rats. *EUREKA: Health Sciences*. 2020. Vol. 6. P. 88–94. (Особистий внесок: формулювання мети, участь у плануванні експерименту, приготування зразків препаратів, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації).

### **Патент**

7. Засіб для застосування в урології : пат. 116426 У України. Яцюк К. М., Федоровська М. І. № u 201610598 ; заяв. 20.10.2016 ; опубл. 25.05.2017, Бюл. № 10. 4 с. (Особистий внесок: планування патентного пошуку, розробка складу і технології препарату, підготовка формули та опису до патенту).

### Інформаційний лист

8. Яцюк К. М., Федоровська М. І. Технологія виготовлення гранул «Журавлин» в умовах аптеки: інформ. лист. № 103-2017. Київ, 2017. 4 с. (*Особистий внесок: узагальнення даних і написання інформаційного листа*).

### Статті у інших виданнях

9. Яцюк К. М., Федоровська М. І. Аналіз вітчизняного ринку фітозасобів для лікування та профілактики інфекцій сечовидільної системи. *Одеський медичний журнал*. 2016. № 3. С. 18–22. (*Особистий внесок: опрацювання джерел літератури, проведення аналізу вітчизняного ринку ЛП і ДД, показаних для лікування та профілактики ІСС, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації*).

10. Яцюк К. М., Федоровська М. І., Куцик Р. В. Вивчення антимікробної дії згущеного соку з плодів журавлини болотної (*Vaccinium oxycoccos L.*) *Фармацевтичний журнал*. 2017. № 1. С. 84–92. (*Особистий внесок: формулювання мети, проведення експериментальних досліджень, узагальнення отриманих результатів, підготовка публікації*).

### Тези доповідей на науково-практичних конференціях

11. Яцюк К. М., Гавкалюк М. І. Характеристика фітозасобів на основі плодів журавлини болотної. *Сучасні проблеми медицини і фармації в наукових розробках студентів і молодих вчених* : тези доповідей 81-ї наук.-практ. конф. студ. і молодих вчених з міжнар. участю, м. Івано-Франківськ, 29-30 березня 2012 р. Івано-Франківськ, 2012. С. 229.

12. Яцюк К. М., Гавкалюк М. І. Перспективи використання препаратів з плодів журавлини для лікування інфекційних захворювань сечовидільної системи. *Хімія природніх сполук* : матеріали III Всеукр. наук.-практ. конф., м. Тернопіль, 30-31 жовтня 2012 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2012. С. 102.

13. Яцюк К. М., Гавкалюк М. І. Шляхи раціональної переробки плодів журавлини болотної з метою створення фітопрепаратів на їх основі. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології* : матеріали III наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків 21-23 листопада 2012 р. Харків : НФаУ, 2012. С. 40–41.

14. Яцюк К. М., Федоровська М. І. Біологічна дія рослинних проантоціанідинів у боротьбі з інфекціями сечовидільної системи. *Інновації в медицині* : тези доповідей 82-ї наук.-практ. конф. студ. і молод. вчених з міжнар. участю, м. Івано-Франківськ, 18-19 квітня 2013 р. Івано-Франківськ, 2013. С. 241.

15. Яцюк К. М., Федоровська М. І. Розробка технології соку з плодів журавлини болотної, для подальшого виготовлення лікарських форм на його основі. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських* : матеріали 5-ї наук.-практ. конф. з міжнародною участю, м. Тернопіль, 27-28 вересня 2013 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2013. С. 171–172.

16. Яцюк К. М., Федоровська М. І. Методи одержання і стандартизація субстанції з журавлини болотної для застосування в урологічній практиці. *Аспекти розвитку фармацевтичних та медичних досліджень на сучасному етапі* : матеріали IV Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю м. Луганськ, 27-28 березня 2014 р. Луганськ, 2014. С. 123.

17. Яцюк К. М., Федоровська М. І. Розробка складу гранул з соком журавлини болотної. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* :



матеріали IV наук.-практ. конф. з міжнародною участю, м. Харків, 16-17 жовтня 2014 р. Харків : НФаУ, 2014. С. 343.

18. Яцюк К. М., Остапів О. П. Використання фітопрепаратів при лікуванні інфекцій сечовивідної системи у вагітних. *Інновації в медицині* : тези доповідей 85-тої наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених із міжнародною участю, м. Івано-Франківськ, 24-25 березня 2016 р. Івано-Франківськ, 2016. С. 265.

19. Яцюк К. М., Федоровська М. І. Соціологічні опитування провізорів аптек м. Івано-Франківська щодо профілактичного та терапевтичного застосування препаратів журавлини болотної при інфекціях сечовидільної системи. *Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення на регіональному рівні*: тези доповідей наук.-практ. регіональної конф., м. Івано-Франківськ, 6-7 жовтня 2016 р. Івано-Франківськ, 2016. С. 211.

20. Яцюк К. М., Федоровська М. І. Дослідження вмісту біологічно активних речовин в гранулах для застосування в урології. *Інновації в медицині* : матеріали 87-ї наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених з міжнародною участю, м. Івано-Франківськ, 22-23 березня 2018 р. Івано-Франківськ, 2018. С. 117.

21. Яцюк К. М., Федоровська М. І. Дослідження вмісту проантоціанідинів в гранулах для застосування в урології. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Івано-Франківськ, 27-28 вересня 2018 р. Івано-Франківськ, 2018. С. 146.

22. Яцюк К. М., Федоровська М. І. Дослідження гострої токсичності фітосубстанцій і гранул із журавлини болотної плодів. *Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення: від розробки до використання лікарських засобів природного і синтетичного походження*: тези доповідей наук.-практ. дист. конф. з міжнар. участю, м. Івано-Франківськ, 19-20 квітня 2020 р. Івано-Франківськ, 2020. С. 111.

## АНОТАЦІЯ

**Яцюк К. М. Розробка фітосубстанцій і гранул із журавлини болотної плодів для профілактики та лікування інфекцій сечовидільної системи.** – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 «Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація». – Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, МОЗ України, Київ, 2021.

Дисертаційна робота присвячена розробці оптимального складу і технології фітосубстанцій і гранул із журавлини болотної плодів, що призначені для профілактики та лікування інфекцій сечовидільної системи.

У роботі запропонована методика комплексної переробки ЛРС і використання інфрачервоного висушування для отримання фітосубстанцій із журавлини болотної плодів. Уперше за результатами всебічних органолептичних, фізико-хімічних і фармакотехнологічних досліджень розроблено оптимальний склад і раціональну технологію гранул зі ЗСЖБП під умовною назвою «Журавлин» для профілактики та лікування ІСС. За результатами проведених випробувань

отримано патент України на корисну модель «Засіб для застосування в урології» (реєстраційний № 116426 від 25.05.2017 р.). Екстемпоральну технологію гранул «Журавлин» викладено в інформаційному листі та запроваджено в практику виробничих аптек м. Івано-Франківська. Розроблено проекти МКЯ і технологічного регламенту на виробництво гранул «Журавлин». Технологія фармацевтичної розробки апробована в умовах промислового виробництва ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка» (м. Харків) (акт апробації від 25.02.2020 р.).

Окремі фрагменти роботи впроваджено в науково-педагогічний процес фармацевтичних і медичних закладів вищої освіти України.

**Ключові слова:** склад, технологія, журавлини болотної плоди, фітосубстанція, згущений сік, жмих, гранули, інфекції сечовидільної системи.

## АННОТАЦИЯ

**Яцюк К. М. Разработка фитосубстанций и гранул из клюквы болотной плодов для профилактики и лечения инфекций мочевыделительной системы.** – Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01 «Технология лекарств, организация фармацевтического дела и судебная фармация». – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, МЗ Украины, Киев, 2021.

Диссертационная работа посвящена разработке оптимального состава и технологии фитосубстанций и гранул из клюквы болотной плодов, предназначенных для профилактики и лечения инфекций мочевыделительной системы. В работе предложена методика комплексной переработки лекарственного растительного сырья и использования инфракрасного высушивания для получения фитосубстанций из клюквы болотной плодов. Впервые по результатам органолептических, физико-химических и фармакотехнологических исследований разработаны оптимальный состав и рациональная технология гранул из сгущенного сока клюквы болотной плодов под условным названием «Журавлын» для профилактики и лечения инфекций мочевыделительной системы. По результатам проведенных испытаний получен патент Украины на полезную модель «Средство для применения в урологии» (регистрационный № 116426 от 25.05.2017 г.). Экстемпоральная технология гранул «Журавлын» изложена в информационном письме и введена в практику производственных аптек г. Ивано-Франковска. Разработаны проекты методов контроля качества и технологического регламента на производство гранул «Журавлын». Технология фармацевтической разработки апробирована в условиях промышленного производства ПАО «Химфармзавод «Червона зірка» (г. Харьков) (акт апробации от 25.02.2020 г.).

Отдельные фрагменты работы внедрены в научно-педагогический процесс фармацевтических и медицинских высших учебных заведений Украины.

**Ключевые слова:** состав, технология, клюквы болотной плоды, фитосубстанция, сгущенный сок, жмих, гранулы, инфекции мочевыделительной системы.

## SUMMARY

**K. M. Yatsyuk. Development of phytosubstances and granules with Cranberry fruits for the prevention and treatment of urinary tract infections.** – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

A thesis for a scientific degree of Candidate of Pharmaceutical Sciences on a specialty 15.00.01 – "Drug Technology, Organization of Pharmaceutical Business and Judicial Pharmacy". – P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2021.

The thesis is devoted to the development of optimal technology and research of phytosubstances and granules with Cranberries fruits for the prevention and treatment of the urinary tract infections.

Literature sources on the etiology, classification, diagnosis and treatment of urinary tract infections (UTI) in general and cystitis in particular were analysed. The botanical characteristics, chemical composition and Cranberry fruits application in medicine were generalized. Types of proanthocyanidins (PA) and the possibilities of their use for the UTI treatment were characterized. In order to develop a waste-free processing of Cranberry fruits, data on different drying methods were systematized.

A marketing analysis of the domestic pharmaceutical market of herbal drugs and dietary supplements (DS) against UTI was carried out. It was established that there were 38 herbal medicines for UTI prevention and treatment, which were divided into 3 groups according to ATC-classification. It was found that the number of DS used for UTI prevention was 2.6 times higher than the number of drugs and included 99 products. It was established that on the domestic pharmaceutical market there were no drugs with Cranberry fruits. Therefore, it is important to obtain phytosubstances of Cranberry fruits and develop on their basis new medicines in the compliant dosage forms.

The optimal technology of the Condensed Cranberry Juice (CCJ) was developed which included stages of grinding, pressing of raw materials in a mechanical press, condensing in an infrared dryer to obtain 30 % of the total weight of fresh juice, packaging and labelling of the finished product. Its quality criteria were determined, namely: appearance, biological active substances (BAS) identification with the thin-layer chromatography, colour reactions, pH (2.4 – 2.5), dry residue (not less than 25 %), microbiological purity (MBP), BAS quantitative content with the titrimetric method and UV Spectrophotometry (polyphenols – not less than 5.4 %, tannins – not less than 1.06 %, organic acids – not less than 2.4 %, PA – not less than 0.95 %).

On the basis of the organoleptic, physical and chemical and pharmacotechnological research (bulk volume, bulk density, ability to settle, flowability, friability, disintegration test etc.) the optimum granule composition with CCJ under the technical name "Zhuravlyn" was developed, namely: Condensed Cranberry Juice – 39.0 g, lactose – 43.5 g, guar gum – 17.5 g. The technology of granules "Zhuravlyn" in the compounding pharmacy and industrial conditions was substantiated. The technology of the granules was described in the Information Letter «Pharmaceutical compounding of granules "Zhuravlyn" and was tested in the pharmacies with extemporaneous drug preparation. The project of the Technological Instruction for production of granules "Zhuravlyn" was developed. The manufacturing technology was tested in PJSC "Chervona Zirka" Chemical & Pharmaceutical Plant", Kharkiv (approbation act dated 25.02.2020). The

main quality indicators of granules "Zhuravlyn" were established, namely: description, BAS identification, friability, disintegration test, MBP, BAS quantitative content (organic acids – not less than 1.9 %, polyphenols – not less than 5.8 %, PA – not less than 0.19 %).

According to the obtained results about the BAS quantitative content and their antimicrobial properties, the optimal drying method in the infrared dryer "Indygo" for Cranberry pomace was substantiated and the its main quality indicators were determined (description, BAS identification, moisture, MBP, BAS quantitative content: organic acids – not less than 1.23 %, polyphenols – not less than 5.13 %, PA – not less than 0.42 %).

It was experimentally confirmed that granules "Zhuravlyn" and the Cranberry pomace at a temperature of  $(25 \pm 2)$  °C and CCJ at a temperature of  $(5 \pm 3)$  °C during 2 years of storage met the established quality criteria.

On the experimental model of bacterial cystitis in rats the positive uninflamatory effect of CCJ and granules "Zhuravlyn" on the bladder tissue of the laboratory animals was proved, which was not inferior to the effect of the reference drug "Canephron®N". It was confirmed with the preclinical studies that the phytochemicals of Cranberry fruits and granules "Zhuravlyn" belong to the low-toxic substances rated as 4<sup>th</sup> toxicity class.

According to the experimental results a Patent of Ukraine was obtained for the utility model "Remedy for use in urology" (registration № 116426 dated 25.05.2017). The research results were included to the educational process of higher education institutions of pharmaceutical (medical) profile of Ukraine.

**Keywords:** composition, technology, Cranberries fruits, phytochemical, condensed juice, Cranberry pomace, granules, urinary tract infections.

### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФІ	– активний фармацевтичний інгредієнт
БАР	– біологічно активна речовина
ВМС	– високомолекулярна сполука
ДД	– дієтичні добавки
ДР	– допоміжна речовина
ДСТУ	– державний стандарт України
ДФУ 2.0	– Державна фармакопея України, 2-е видання у трьох томах
ЗСЖБП	– згущений сік журавлини болотної плодів
ІСС	– інфекції сечовидільної системи
ІФНМУ	– Івано-Франківський національний медичний університет
КУО	– колонієутворювальна одиниця
ЛП	– лікарський препарат
ЛРС	– лікарська рослинна сировина
ЛФ	– лікарська форма
МКЯ	– методи контролю якості
МОЗ	– Міністерство охорони здоров'я
МБЧ	– мікробіологічна чистота
ПАЦ	– проантоціанідини
ТОВ	– товариство з обмеженою відповідальністю
ТШХ	– тонкошарова хроматографія