

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я  
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ  
О.О.БОГОМОЛЬЦЯ  
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ  
Кафедра хімії ліків та лікарської токсикології**

**ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

**На тему: «РОЗРОБКА СУЧАСНОГО ПІДХОДУ ДЛЯ  
ВСТАНОВЛЕННЯ ВИМОГ ЩОДО ЯКОСТІ ДІЄТИЧНОЇ  
ДОБАВКИ З ДІЮЧИМИ РЕЧОВИНАМИ ДІОСМІН ТА  
ГЕСПЕРИДИН»**

Виконала: здобувачка вищої освіти 3 курсу, групи Б2Б

Спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація»

Освітня програма «Фармацевтична хімія»

Сивилюк Катерина Миколаївна

Керівник: к.б.н., доц. кафедри хімії ліків та лікарської  
токсикології НМУ ім. О.О.Богомольця Виноградова К.Г.

Рецензент: к.ф.н., доц. кафедри аптечної та промислової  
технології ліків НМУ ім. О.О.Богомольця Глущенко О.М.

**Київ – 2024 рік**

## **ЗМІСТ**

### **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

### **ВСТУП**

### **РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ**

- 1.1 Актуальність капіляростабілізуючих препаратів у сучасній практиці, засоби представлені на фармацевтичному ринку, переваги препаратів з діючими речовинами діосмін та гесперидин
- 1.2 Проблема співставної ефективності немікронізованого діосміну і комбінації мікронізованого діосміну в дозі 900 мг із гесперидином у дозі 100 мг при хронічних захворюваннях вен нижніх кінцівок.

### **РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА**

- 2.1 Аналіз складу дієтичних добавок з діючими речовинами діосмін та гесперидин та встановлення наявності фармакопейних вимог для кожного компоненту.
- 2.2 Встановлення вимог щодо якості та методів контролю для компонентів дієтичної добавки з діючими речовинами діосмін та гесперидин.
- 2.3 Встановлення вимог щодо якості та методів контролю для готового продукту - дієтичної добавки з діючими речовинами діосмін та гесперидин.

### **ВИСНОВКИ**

### **СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ**

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

**ДФУ** – Державна Фармакопея України

**ЕР** – Європейська Фармакопея

**БР** – Британська Фармакопея

**USP** – Фармакопея США

**МОФФ** – Мікронізована очищена флавоноїдна фракція

**ХЗВ** – Хронічне захворювання вен

**ХЗВНК** – Хронічне захворювання вен нижніх кінцівок

**ІЧ** – інфрачервона спектрофотометрія

**ВЕРХ** – Високоєфективна рідинна хроматографія

**ГХ** - Газова хроматографія

**CRS** або **RS** – стандартні речовини, які використовуються в Європейській або Американській фармакопеях відповідно.

## ВСТУП

**Актуальність.** Варикозна хвороба в даний час займає 3-4 місце серед судинних захворювань і діагностується в середньому у 20% чоловіків і 40% жінок працездатного віку. Завдяки простоті застосування пацієнтам часто пропонують пероральні препарати. Флеботоніки – це гетерогенна фармакотерапевтична група, більшість представників якої є або природними флавоноїдами, що добуваються з рослин, або напівсинтетичними сполуками із флавоноїдними властивостями. Одними з найбільш використовуваних флеботоніків у всьому світі є діосмін та гесперидин. Порівняно з іншими капіляростабілізуючими засобами, ця комбінація має кілька переваг, а саме: широкий спектр дії, протизпальні властивості, низька токсичність добра переносимість а також зручний режим прийому. Таким чином, встановлення сучасних вимог щодо якості та методів контролю дієтичної добавки з діючими речовинами діосмін та гесперидин та її компонентів є актуальним напрямком досліджень.

**Мета досліджень.** Метою досліджень було провести аналіз складових компонентів дієтичної добавки, діючими компонентами якої є діосмін та гесперидин, визначити фармакопейні вимоги до діючих та допоміжних речовин та сучасні методи контролю цих вимог. Спираючись на отримані результати провести теоретичне обґрунтування специфікації на готовий продукт та наведення можливих методів для контролю розробленої специфікації, як основа для подальшого практичного впровадження у виробничі та лабораторні процеси.

**Завдання досліджень.** Для досягнення даної мети необхідно вирішити такі завдання:

- провести аналіз літературних джерел та нормативної документації стосовно складу обраного продукту; визначити наявність монографій на всі речовини (діючі та допоміжні) у провідних фармакопеях світу (ДФУ USP, EP, BP, тощо)

- спираючись на літературний пошук провести дослідження, які дозволяють встановити фармакопейні вимоги щодо якості для кожного компоненту дієтичної добавки та визначити методи контролю, які зможуть підтвердити відповідність речовини встановленим вимогам;
- встановити вимоги щодо якості готового продукту: необхідні показники, їх критерії прийнятності та методи контролю для підтвердження виконання встановлених вимог.

**Методи досліджень.** При вирішенні поставлених у роботі завдань були використані такі методи: загальнонауковий (у вигляді опрацювання спеціальної медичної та фармацевтичної літератури), логічний (у вигляді аналізу та узагальнення отриманої інформації), фізичні, фізико-хімічні методи у відповідності до вимог діючого видання Державної фармакопеї України (ДФУ). Були застосовані вимоги, методики контролю, які викладено у статтях ДФУ на готову лікарську форму таблетки, для контролю мікробіологічної чистоти нестерильних лікарських засобів (5.1.4.), статей з розділів «Випробування на граничний вміст домішок», «Методи кількісного визначення», «Фармако-технологічні випробування», тощо.

**Новизна та значення отриманих результатів.** Новизна та значення отриманих результатів роботи полягає у можливості їх використання для стандартизації продукту за певними показниками для чіткого розуміння щодо їх якості та кількісної оцінки запропонованих показників. Отримані результати можуть бути використані виробниками дієтичних добавок для отримання якісного, ефективного та безпечного продукту. Дозволять контролювати за сучасними вимогами сировину для продукту (діючі та допоміжні речовини), проводити дослідження стабільності продукту для встановлення терміну придатності, проводити контроль в процесі виробництва та перевірку якості дієтичної добавки для забезпечення та гарантування заявленої дії продукту.

**Апробація результатів дослідження.** Результати дослідження оприлюднені на науково-практичній конференції з міжнародною участю

«ФАРМАЦЕВТИЧНА ОСВІТА, НАУКА ТА ПРАКТИКА: СТАН, ПРОБЛЕМИ, ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВІТКУ», яка була присвячена 25-річчю фармацевтичного факультету Національного медичного університету імені О. О. Богомольця 19 – 20 грудня 2023 року у м. Києві.

**Публікації.** Отримані наукові результати відображено в одній публікації.

**Структура роботи.** Робота складається з 59 сторінок, двох розділів: огляд літератури ( 2 глави) та експериментальної частини (3 глави), кількість використаних джерел – 48.

## SUMMARY

**Syvyliuk Kateryna**

DEVELOPMENT OF A MODERN APPROACH TO ESTABLISHING REQUIREMENTS FOR THE QUALITY OF CAPILLARY STABILIZING AGENTS CONTAINING ACTIVE SUBSTANCES DIOSMIN AND HESPERIDIN

**Department of Medical chemistry and toxicology**

**Scientific supervisor: Vynohradova Kateryna, Teaching assistant,  
Candidate of biological sciences**

**Keywords:** quality, dietary supplement, diosmin, hesperidin

**Introduction.** The capillary-stabilizing combination, which includes diosmin and hesperidin, has such advantages as a wide spectrum of action, anti-inflammatory properties, low toxicity, etc. Thus, the development of a modern approach to establishing requirements for the quality of these compounds and the finished product is necessary to create a product that does not lose its relevance.

**Materials and methods.** Physical, physico-chemical, pharmaco-technological, biological (microbiological) methods, requirements and approaches are used, which are applied in general articles and monographs of the current edition of the State Pharmacopoeia of Ukraine.

**Results.** The materials of the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPU) of the second edition were analyzed, taking into account the updated materials of Supplement 6. These materials did not contain monographs on the studied objects: diosmin and hesperidin. But using methods and requirements, it is possible to estimate the content of residual amounts of organic solvents and the microbiological purity of substances.

A feather search of pharmacopoeial claims found claims for diosmin in the European Pharmacopoeia and US Pharmacopoeia monographs and for hesperidin in the US Pharmacopoeia monograph. It was established that using the method of liquid chromatography, which is described in the monographs, it is possible to identify and quantify the content of the main substance and five specific impurities. The requirements of the monographs make it possible to evaluate the purity of substances using the indicators of the content of iodine, heavy metals, water in the substance, and to evaluate the general mineralization of substances.

Based on the monographs of the European Pharmacopoeia, a general approach to the formation of quality requirements for excipients, as included in the composition of dietary supplements, was developed.

Based on the results obtained for the active substances, a highly selective method of liquid chromatography was chosen, the use of which allows to identify and quantify the content of diosmin and hesperidin in the dietary supplement. Also proposed are pharmacopoeial methods for assessing the quality of dietary supplements in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine.

**Conclusions.** The conducted research made it possible to propose requirements for the quality of diosmin and hesperidin, to develop a modern selective method of identification and determination of the content of these substances, which allows to control and maintain the quality of the finished product.