

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
фармацевтичний факультет
кафедра аптечної технології ліків**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ЗАСОБУ ДЛЯ
ПРОФІЛАКТИКИ ГЕСТАЦІЙНО ОБУМОВЛЕНИХ
ЕНДОКРИНОПАТІЙ У ФОРМІ СУБЛІНГВАЛЬНИХ ТАБЛЕТОК»**

Виконала: здобувач вищої освіти групи Фм17(5,0д)-02
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Алла КАМИШАН

Керівник: завідувачка кафедри аптечної технології ліків,
д. фарм. наук, професорка Лілія ВИШНЕВСЬКА

Рецензент: завідувачка кафедри заводської технології
ліків, д. фарм. наук, професорка Олена РУБАН

Харків – 2022 рік

АНОТАЦІЯ

Магістерська робота присвячена розробці засобу для первинної профілактики гестаційно обумовлених захворювань, де в якості активних інгредієнтів виступають препарати природного походження – карнітин та гліцин, для сублінгвального використання. Теоретично та експериментально обґрунтовано склад та співвідношення компонентів для одержання сублінгвальних таблеток через грануляцію, зокрема вологу, в якості зволожувачів застосовували індивідуальні розчини діючих речовин. Апробовано одержання лабораторних зразків лікарської форми, проведено дослідження мікробіологічної чистоти та доведено відносно нешкідливість сублінгвальних таблеток. Результати експериментів підтверджують відповідність вимогам, що до них пред'являються.

Магістерська робота викладена на 72 с., складається зі вступу, 3 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел із 66 джерел, 9 табл., 3 рис.

Ключові слова. Новий засіб, амінокислоти, склад та технологія, сублінгвальне застосування, фармако-технологічні дослідження.

ANNOTATION

Master's work is devoted to the development of a remedy for the primary prevention of gestationally caused diseases, where drugs of natural origin - carnitine and glycine - act as active ingredients for sublinguating use. The composition and ratio of components were substantiated theoretically experimentally and for obtaining sublingual tablets through wet granulation, individual solutions of active substances were used as humidifiers. The receipt of laboratory samples of dosage form was tested, the study of microbiological purity was carried out and the relative harmlessness of sublingual tablets was proved. The results of the experiments confirm compliance with the requirements imposed on them.

Master's work sets out on 72 p., consists of an introduction, 3 sections, general conclusions, a list of sources used from 66 sources, 9 table, 3 figs.

Keywords. New product, aminoacids, composition and technology, sublingual application, pharmaco-technological research.

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, символів, одиниць, скорочень і термінів.....	5
Вступ.....	6
Розділ 1 Аналітичний огляд.....	10
1.1 Ендокринні розлади як наслідок впливу негативних чинників різної етіології за умов вагітності.....	10
1.2 Сучасна терапія та профілактика гестаційно обумовлених ендокринопатій	13
Висновки до розділу 1	18
Розділ 2 Матеріали та методи дослідження.....	19
2.1 Обґрунтування методології дослідження.....	19
2.2 Об'єкти дослідження.....	21
2.3 Методи дослідження.....	25
Висновки до розділу 2	27
Розділ 3 Розробка складу та технології засобу для профілактики гестаційно обумовлених ендокринопатій у формі сублінгвальних таблеток	29
3.1 Вибір активних діючих речовин.....	29
3.2 Вибір допоміжних компонентів	34
3.3 Визначення технології одержання таблеткових мас.....	39
3.4 Дослідження технології одержання сублінгвальних таблеток в умовах лабораторії	48
Висновки до розділу 3	53
Загальні висновки.....	58
Список використаних джерел.....	60
Додатки	66

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ
І ТЕРМІНІВ

АФІ –	активний фармацевтичний інгредієнт
ДФУ –	Державна Фармакопея України 2 вид.
ЄФ –	Європейська Фармакопея
КУО –	колонієутворююча одиниця
НФаУ –	Національний фармацевтичний університет
ТАМС –	total aerobic microbial count
ТУМС –	total combined yeasts moulds count

ВСТУП

На сьогодні стрімко зростаючу кількість ендокринних та гормонально залежних патологій пов'язують із впливом на організм людини таких негативних чинників навколишнього середовища, як хімічне забруднення атмосфери та води, зростання радіаційного та електромагнітного фону, різноманітних синтетичних домішок у харчових продуктах, надмірного та неконтрольованого споживання ліків, порушення режиму «праця-відпочинок», зростаючих психоемоційних навантажень.

Ендокринопатії вражають різні за віком та статтю верстви населення не тільки як окремі клінічно визначені хвороби, а й як коморбідні стани, що обтяжують перебіг захворювань інших функціональних систем. Ці захворювання негативно впливають на якість та тривалість життя, а боротьба з ними спричиняє величезні економічні збитки не тільки для самих хворих та їх родин, а й для країни в цілому.

Абсолютно доведено, що найбільшу шкоду відмічають в так звані «критичні» періоди життя людини, в повній мірі до яких відноситься період вагітності.

Особливе занепокоєння викликає погіршення репродуктивного здоров'я жінок, яке проявляється в зростанні захворюваності серед вагітних, зниженні числа нормальних пологів і збільшенні відхилень розвитку плода. Відомо, що репродуктивна система жінки під час вагітності особливо чутлива до впливу негативних факторів будь-якого походження. Така підвищена чутливість у цей період сприяє забезпеченню захисту ембріонів від факторів зовнішнього середовища. Для плода організм матері є тим середовищем, в якому він розвивається. У зв'язку з цим, в більшості випадків стан материнського організму відіграє провідну роль в етіології порушень розвитку плода, які призводять до збільшення частоти спадкових захворювань, вроджених вад і аномалій розвитку у новонароджених.

Є достатньо інформації, що внаслідок субоптимальних умов перебігу вагітності та за наявності таких захворювань і симптомів, як гіпертензія,

дисліпідемії, ожиріння, гіперглікемії, інтолерантність до глюкози, інсулінорезистентність, тобто усіх складових метаболічного синдрому і цукрового діабету 2 типу, а також ниркової й печінкової недостатності, відмічають гальмування фетального росту та появу новонароджених з низькою вагою. Виникнення останніх патологій пов'язують не тільки з падінням забезпечення плода енергетичними ресурсами та «будівельним матеріалом», а й різкою зміною складу як зовнішнього, так і внутрішнього гуморального його оточення.

Отже, можна стверджувати, що від впливу різних соціально-біологічних чинників на загальний стан здоров'я матері буде залежати в подальшому здоров'я новонародженого. Тому прогнозування ймовірності "поломки" функціональних систем і розробка адекватних заходів профілактики організму жінки за умов вагітності є актуальною задачею медицини і фармації.

Пріоритетним напрямком первинної профілактики є застосування базової терапії із додаванням конкретного засобу, дія якого направлена на усунення того чинника, який сприяє розвитку цього захворювання або супутніх патологічних станів.

Для нівелювання пошкоджуючої дії чинників різної етіології на організм жінки нами запропоновано розробку профілактичного засобу на основі активних фармацевтичних інгредієнтів природного походження, а саме амінокислот – карнітину та гліцину. Серед їх основних фармакологічних ефектів відмічають універсальну антистресорну дію та підвищення адаптаційних можливостей організму за відсутності протипоказань і побічних ефектів у вагітних.

Сьогодні сучасна медицина приділяє велику увагу використанню препаратів у раціональній лікарській формі, тому враховуючи, що гліцин піддається пресистемному метаболізму у печінці і одразу не потрапляє до основного органу мішені – головного мозку, перспективним вважається

розробка засобу у формі таблеток для застосування в ротовій порожнині (ородисперсних), у нашому випадку сублінгвальних таблеток.

Тому мета магістерської роботи – розробити склад та технологію засобу для профілактики негативного впливу на гормональний статус вагітних чинників різної етіології.

Для досягнення поставленої мети було вирішено наступні задачі:

- проаналізувати наукову–технічну літературу та патентну інформацію щодо сучасного стану особливостей терапії та профілактики за умов вагітності;
- теоретично обґрунтувати розробку нового засобу для призначення вагітним;
- здійснити вибір об'єктів та методів дослідження;
- дослідити фармако-технологічні властивості активних і допоміжних речовин, та мас для таблетування;
- визначити спосіб одержання таблеткових мас нового засобу для сублінгвального використання;
- провести мікробіологічні та токсикологічні дослідження нового засобу.

Об'єкт дослідження – субстанції амінокислот – карнітину та гліцину, допоміжні речовини, таблеткові маси.

Предмет дослідження – розробка складу та технології засобу для профілактики негативного впливу на гормональний статус вагітних чинників різної етіології.

Методи дослідження. У роботі використовували фізичні, фармако-технологічні, мікробіологічні, біологічні та статистичні методи дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше теоретично обґрунтовано розробку засобу для профілактики гестаційно обумовлених ендокринопатій для сублінгвального застосування та експериментально доведено його технологію одержання. Новизна досліджень підтверджена патентом України № 143851 від 10.08.2020 р. на корисну модель.

Практичне значення отриманих результатів. На підставі проведення комплексу експериментальних досліджень отримано дані, які є важливим етапом у ході розробки нових лікарських засобів для сублінгвального застосування на основі речовин природного походження, що може в подальшому сприяти розширенню асортименту вітчизняних препаратів для профілактики негативного впливу чинників різної етіології на гормональний статус вагітних. Результати магістерської роботи впроваджено у науково-дослідний процес лабораторій відділу медичної хімії та експериментальної ендокринології ДУ «ІПЕП ім. В. Я. Данилевського НАМН України (акт впровадження від 20 грудня 2021 р.).

Матеріали роботи опубліковані у 11 наукових працях.

РОЗДІЛ 1

АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД

1.1 Ендокринні розлади як наслідок впливу негативних чинників різної етіології за умов вагітності

Ендокринні розлади, як і здоров'я в цілому, визначається різними чинниками. Насамперед спадковістю, оскільки батьки передали нам свої певні ознаки, зокрема й ті, що визначають ендокринопатії. Також важливим чинником є спосіб життя, наявність корисних і шкідливих звичок. Окрім цього, репродуктивне здоров'я визначається системою охорони здоров'я, що існує в нашій країні. На репродуктивне здоров'я можуть також впливати соціально-економічні й природні чинники [12, 21, 24], класифікацію наведено на рис. 1.1.



Рисунок 1.1 – Класифікація негативних чинників, що впливають на здоров'я людини

Все це в комплексі ніяк не сприяє нормальному стану жінки і виношуванню дитини. Жіночий організм найбільш чутливий до негативної дії різних факторів під час вагітності. Крім усього різноманіття хронічних захворювань, на які жінки страждали до вагітності, зустрічається низка станів, що виникають безпосередньо за умов її протікання, етіологічно з нею пов'язані і здебільшого минають після її закінчення, але при цьому не є

класичними акушерськими ускладненнями. У назві таких станів, як правило, фігурує слово "вагітність" (гестація), чим підкреслюється причинно-наслідковий зв'язок цієї патології з короткочасним, 40-тижневим фізіологічним станом жінки.

Стан вагітності, особливо першої її половини, для жінки в новинку. Вона більше тривожиться: чи все з нею в нормі? Тому звичними станами вагітності є перепади настрою, підвищена збудженість або тривожність, поганий сон. Також саме під час вагітності жінки зазвичай обмежують себе в харчуванні, це обмеження зазвичай має усвідомлений характер, що ґрунтується на небажанні втратити зовнішню красу та привабливість. Дуже часто свідоме обмеження харчування сполучене з такою шкідливою звичкою, як тютюнопаління. Між тим показано, що тютюнопаління вагітних є однією з найбільш вагомих причин затримки росту плода та має тривалі негативні наслідки для становлення та функціонування репродуктивної системи нащадків обох статей [43].

Внутрішньоутробний розвиток – дуже відповідальний період, багато в чому визначає життя людини після народження і стан його здоров'я. Саме в цей період під впливом різних негативних факторів відбувається формування серйозних дефектів, аномалій, відомих як пороки розвитку плода. Згідно з сучасними даними близько 70 % вагітностей закінчуються загибеллю ембріона на ранніх стадіях вагітності. Приблизно 25 % дітей народжуються з різними дефектами і відхиленнями. У 70 % випадків причини природжених вад залишаються нез'ясованими. Близько 20 % аномалій розвитку мають спадкову природу, а решта обумовлена впливом зовнішніх чинників.

В сучасному соціумі проблема пов'язаності ваги при народженні з хворобами в дорослому віці вельми актуальна, оскільки, за даними ВООЗ, в різних регіонах світу народжується від 8 % до 26 % дітей з масою тіла нижче за 2,5 кг при нормальній тривалості вагітності, що є межовим показником для подальшого нормального розвитку. В економічно розвинутих країнах Європи щорічно народжується до 2,3 % дітей з малим гестаційним віком, маса тіла

яких є критичною для життя, але сучасні медичні технології дозволяють їх врятувати.

В якості основних причин народження дитини з низькою вагою розглядаються недостатнє харчування та стрес матері під час вагітності, за умов яких спостерігається зростання концентрації глюкокортикоїдів, в організмі матері, що призводить до ослаблення захисної функції фетоплацентарного бар'єру, так і підвищення їх концентрації в організмі плода та, як наслідок, активація катаболічних процесів в його тканинах [5, 32].

Повідомляється, що стрес матерів на ранніх етапах гестації суттєво впливає на структуру та функцію плаценти, яка негативно віддзеркалюється на розвитку плода в цілому та його репродуктивній системі, формуванні метаболічного синдрому, на перебіг інволюційних процесів в опорно-руховому апараті [39, 40].

Репродуктивна система плода є найбільш екологічно вразливою, що проявляється у змінах терміну та перебігу статевого дозрівання, зниженні фертильності в чоловіків та жінок, настанні ранньої мено- та андропаузи, поширенням онкологічних захворювань передміхурової та молочних залоз [35].

Зв'язок таких ендокринопатій, як гіпертензія, дисліпідемія, ожиріння, гіперглікемія, інтолерантність до глюкози – тобто всіх складових метаболічного синдрому та цукрового діабету 2 типу пов'язують із затримкою розвитку плода в утробі матері та народженням дитини з низькою вагою [28].

Проблема тиреоїдної патології є актуальною не тільки у зв'язку з високою розповсюдженістю, а і з її глибоким негативним впливом на метаболічні процеси в організмі людини, стан нервової, серцево-судинної, репродуктивної систем. В структурі тиреопатології провідне місце займають автоімунний тироїдит та дифузний токсичний зоб. Частота автоімунного тироїдиту серед дорослих складає до 4 %, жінки хворіють у 15 разів частіше

за чоловіків, його частка в структурі тиреопатології з року в рік збільшується. В Україні розповсюдженість аутоімунного тироїдиту до цього часу чітко не встановлена, коливання цього показника розповсюдженості в різних областях сягає декількох порядків. Причини такого явища можуть бути також різної етіології, як зовнішні, так і внутрішні [40, 60].

Зростання ендокринопатій та коморбідних станів серед людської популяції, свідчить про все ще існуючу обмеженість наших знань відносно витоків цих хвороб та вказує на недостатню ефективність профілактичних, діагностичних і лікувальних заходів.

1.2 Сучасна терапія та профілактика гестаційно обумовлених ендокринопатій засобів

В останні роки як за кордоном, так і в нашій країні, всебічне вивчення вищезазначених станів матері та плоду привертає увагу науковців. Окремо розглядаються медикаментозні способи лікування та соціально значимі підходи, зокрема роз'яснювальні або профілактичні заходи.

Лікування вагітних передбачає оцінку можливих ризиків для матері та наслідків для дитини, перевага надається найменш шкідливим препаратам. Цим вимогам можуть відповідати препарати природного походження, компоненти яких ефективно вбудовуються в різні процеси в організмі людини і ефективно йому допомагають [44].

Серед основних напрямків терапевтичного впливу до несприятливої дії екзо- і ендогенних чинників виділяють застосування групи лікарських препаратів – гравідопротекторів, які «захищають» вагітність, зменшують їх ефект на організм вагітної та забезпечують нормальний перебіг стану вагітності. Фармакологічні властивості гравідопротекторів включають наявність антиоксидантної, антигіпоксичної, токолітичної, ендотелійпротекторної та антиагрегантної дії.

Є дані, що ведення ускладненої вагітності, пов'язаної із фетоплацентарною недостатністю у різні терміни, здійснюють препаратом

«Дипіридабол», який покращує мікроциркуляцію, а також надає м'яку судинорозширювальну дію [66].

Амінокислота – аргініну гідрохлорид, діє як попередник оксиду азоту, що вивільняється з клітин внутрішніх стінок судин і сприяє також розширенню судин і підсилює їх кровонаповнення [63].

Препарат високоочищеного діосміну 600 мг – «Флебодія» забезпечує захист ендотелію судин в умовах гіпоксії як ключової ланки перинатальних ускладнень, підвищує адаптаційний потенціал матково-плацентарно-плодової системи та оптимізує кровообіг за рахунок перешкоджання агрегації еритроцитів, тромбоцитів, утворенню вільних радикалів і перекисному окисленню ліпідів. Результати даного дослідження свідчать не лише про відсутність негативного впливу, а й про суттєвий позитивний ефект застосування венотоніків під час гестаційного періоду на стан плода та новонародженого, на перебіг вагітності та розродження [26].

В пошуках коректорів підвищеної стрес-реактивності нащадків гестаційно стресованих матерів на етапах післянатального життя випробували препарат «Адаптол» (Olain Farm, Латвія), який використовується як денний транквілізатор з широким спектром анксиолітичної активності. Але останній не показаний до призначення у вагітних жінок [20, 31].

Жінкам, які за умов вагітності не звикають своїми звичками, зокрема тютюнопаління, рекомендовано насичувати організм препаратами з антиоксидантними властивостями та фолатами, тому що результатом негативного впливу нікотину на структуру та функції плаценти є порушення доставки кисню та поживних речовин через плацентарний бар'єр. Перевагу надають вітаміну С та добавкам з активною формою L-метилфолата [23, 60].

До препаратів, застосування яких у вагітних модулює перебіг обміну речовин в фетоплацентарному комплексі і призводить до підсилення адаптаційних процесів в організмі матері, плода та плаценти при фетоплацентарній недостатності, відноситься метаболічний препарат

«Кардонат», до складу якого входить амінокислота левокарнітин та комплекс Ко-факторів. Пероральне застосування препарату у експериментальних тварин виявляє виразний корегуючий ефект на розвиток плодів та функціональний стан плаценти у самиць зі стресом на ранніх етапах вагітності, запобігаючи гіперкортикоїдній обробці функціональних систем плода [5, 44].

За умов вагітності спостерігаються виключно високі потреби ендогенного карнітину, тому доцільним є його довгострокове призначення у дозі більше 100 мг на день, яку містять більша кількість карнітинвмісних препаратів. При цьому такий прийом препаратів є обтяжливим для пацієнтів, а у рідких випадках ще можуть спостерігатися прояви розладу шлунка, але в легкій формі.

Крім того, препарати на основі левокарнітину призначають дітям до 16 років у разі ендокринних порушень організму, зокрема затримки росту, гіпоглікемії та легких форм тиреотоксикозу, а також у новонароджених з різними патологіями, враховуючи їх особливості обміну речовин (лабільність вуглеводного обміну, фізіологічний дефіцит карнітину, низькі резервні можливості) [39, 62].

Дані літератури свідчать, що високий ризик неонатальних ускладнень (вірілізація при адреногенітальному синдромі), пов'язаних з розвитком дихальної недостатності у маловагових дітей, виправдовує призначення кортикостероїдів, переважно «Дексаметазон», але їх слід застосовувати строго цілеспрямовано за показаннями з урахуванням протипоказань і можливих побічних ефектів [2, 4, 61].

У випадках вагітності з високим ступенем ризику, у разі повторної вагітності з невеликим інтервалом чи багатоплідної вагітності є обґрунтованим додаткове введення до раціону мультівітамінних та мінеральних комплексів, а також препаратів заліза. Прийом вітамінів насправді запобігає народженню дітей із надто малою вагою.

Кислота фолієва - вітамін, який виконує захисну функцію щодо дії тератогенних факторів. Крім того, сприяє нормальному дозріванню і функціонуванню плаценти [32, 38].

Повідомляється про спосіб профілактики гестаційних ускладнень у вагітних з дефіцитом вітаміну D, який включає пероральне використання його препарату «Аквадетрим» [33].

Регуляцію процесів адаптації людини здійснюють за допомогою так званих адаптогенів. Адаптогени – це речовини рослинного та тваринного походження, які одночасно спричиняють тонізуючу, стимулюючу та загальноукріплюючу дію на організм. За своїм походженням препарати даної групи можна поділити на речовини рослинного та тваринного походження. Частіше застосовуються речовини рослинного походження у вигляді екстрактів та настоїв. До найбільш відомих відносяться женьшень, левзея, родіола рожева або золотий корінь, елеутерокок, лимонник, аралія.

Перевагою адаптогенів рослинного походження є те, що в дозах, достатніх для досягнення виразного ефекту, вони абсолютно нешкідливі. Їх також можна вживати разом з вітамінами, вітаміноподібними речовинами та іншими різними лікарськими препаратами, але треба приймати до уваги, що адаптогени знижують ефективність снодійних та седативних препаратів. А також завдяки своїй потужній дії під час вагітності можуть негативно впливати на стан плаценти [13].

Загально визнано, що вагітність для жінки є періодом підвищеного ризику соматичного та психічного здоров'я, а вплив негативних чинників різної етіології ще його загострює [39].

Скарги вагітних невротичного характеру пояснюються або "особливим становищем" жінки і ігноруються, або ведуть до призначення симптоматичної медикаментозної терапії, тобто заспокійливих препаратів.

Спеціальні психотропні засоби для лікування стресу у жінок за умов вагітності застосовуються в крайніх випадках, коли адаптивні механізми організму самі не можуть впоратися з емоційним навантаженням.

Часто нервовий стан і тривога у вагітної жінки можуть сигналізувати про нестачу вітамінів, в першу чергу, вітамінів групи В, які потребують належної компенсації [58].

Допускається під час вагітності використовувати м'яту, мелісу, ромашку, глід, квіти липи у формі чаю і такі заспокійливі засоби, як валеріана, собача кропива у вигляді таблеток або відвару, а також препарати «Ново-Пасит», «Персен», що містять екстракти різних цілющих рослин. Але все ж приймати їх варто після консультації лікаря і терміну вагітності 15-16 тижнів [37].

Крім рослинних засобів є обґрунтованим для застосування у вагітних препарат «Гліцин» на основі природного компонента – аліфатичної амінокислоти (амінооцтової), що має універсальну антистресорну дію за відсутності протипоказань і побічних ефектів. Гліцин можна приймати і період годування малечі, безпосередньо на лактацію і на зміну смакових якостей молока він не впливає [20].

Узагальнюючи вищенаведене, можна заключити, що у зв'язку з загрозливим зростанням ендокринопатій у населення розвинутих країн і, зокрема, його молодих верств, та відсутністю чітких уявлень про патогенез даних станів, медицині бракує ефективних заходів, спрямованих на запобігання розвитку та гальмування їх маніфестації.

Але не виникає ніякого сумніву, що нівелювання впливу патологічного навантаження чинників різної етіології як на організм дорослих, так і в подальшому дитини, необхідно проводити ще на етапі вагітності, і краще за все починати з профілактичних дій та створення терапевтичних схем, які повинні бути максимально безпечними і в той же час мати достатній ефект.

У зв'язку з цим, вважається за доцільне не використання монотерапії, а поєднання активних фармацевтичних інгредієнтів, що впливають на різні етіологічні чинники, патофізіологічні процеси або регуляторні механізми індивідуально для кожного пацієнта. При комбінуванні підбирають засоби, які сприяють підвищенню саме терапевтичного ефекту, скороченню терміну

лікування або запобіганню можливим ускладненням при застосуванні у нашому випадку, у вагітних та дітей [19, 47].

Тому нами пропонується розробка засобу для первинної профілактики гестаційно обумовлених захворювань, де в якості основних діючих речовин можливим є використання речовин природного походження, які відповідають даним вимогам, а саме поєднання амінокислот і вітаміноподібних сполук.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. На підставі проведеного аналізу літературних джерел, показано, що зростання ендокринопатій та коморбідних з ними станів пов'язано не тільки з генетично детермінованою схильністю до тієї чи іншої патології, а й обумовлено впливом негативних чинників різної етіології. Таке становище призводить до значних людських і економічних втрат, тобто є соціально-економічною проблемою суспільства.

2. Наведено класифікацію чинників негативного навантаження на організм жінки, проаналізовано їх наслідки, що сприяють виникненню захворювань. До критичних періодів цього впливу належить стан вагітності та внутрішньоутробний розвиток.

3. Розглянуто сучасний стан терапії та профілактики гестаційно обумовлених ендокринопатій. Встановлено, що основні їх напрямки проводяться із використанням препаратів, що впливають окремо на дію того чи іншого чинника. Найбільш популярними є заспокійливі та вітамінні засоби, антиоксиданти, антиагреганти.

4. Встановлено, що пошук і розробку сучасних високоефективних лікарських засобів доцільно проводити в напрямку створення комбінованого засобу, що впливає на різні на різні ланки патологічного процесу.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Обґрунтування методології дослідження

За останні роки в медицині все більше утверджується думка про те, що дуже великий перелік неінфекційних захворювань людини пов'язаний не тільки з генетично детермінованою схильністю до тієї чи іншої патології, а й обумовлений впливом негативних чинників різної етіології. При цьому доведено, що найбільшій шкоди здоров'ю людини такий вплив завдає в так звані «критичні» періоди життя, до яких належить період внутрішньоутробного розвитку. Дія дуже великого переліку чинників не тільки ускладнює перебіг вагітності, часто призводячи до її зриву, а й віддзеркалюється на стані здоров'я народжених дітей. Останнє проявляється численними захворюваннями у них на етапах, значно віддалених від терміну народження [49].

Тому профілактику розладів, що виникають з причин патологічного навантаження, доцільно проводити ще за умов вагітності. Сьогодні на фармацевтичному ринку України відсутні препарати, які були б спрямовані на нейтралізацію пошкоджуючої дії, що потрапляє в організм вагітної [13].

Нами запропоновано розробку профілактичного засобу на основі активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) природного походження, а саме амінокислот – карнітину та гліцину. Серед їх основних фармакологічних ефектів відмічають універсальну антистресорну дію та підвищення адаптаційних можливостей організму за відсутності протипоказань і побічних ефектів у вагітних [33, 52].

Загальний методологічний підхід до розробки нових лікарських засобів, який викладено у керівництві ІСН Q8, вимагає проведення численних експериментальних досліджень, результати яких будуть свідчити про те, що їх склад та лікарська форма є оптимальними для передбачуваного застосування, а технологічний процес забезпечує високу якість

виготовленого продукту [27].

До технології лікарських засобів висуваються наступні вимоги :

- виготовлення препарату має відбуватися з мінімальними затратами енергії, з використанням невеликої кількості обладнання;
- з метою спрощення технологічного процесу кількість стадій виробництва повинна бути мінімальною;
- технологія виробництва має бути відтворюваною і надійною, з виключенням факторів негативного впливу.

Урахування перелічених вище вимог являє собою підхід, який дозволить отримати безпечний, ефективний і доступний лікарський засіб, що буде користуватися високим попитом і матиме шанси зайняти нішу на фармацевтичному ринку.

Також при створенні нових лікарських засобів необхідно враховувати та дотримуватися певних вимог, які зазначені в Державній Фармакопеї України 2 вид. (ДФУ) [14, 15].

Враховуючи вищенаведене, мета магістерської роботи – розробити склад та технологію засобу для профілактики негативного впливу на гормональний статус вагітних чинників різної етіології є досить актуальною.

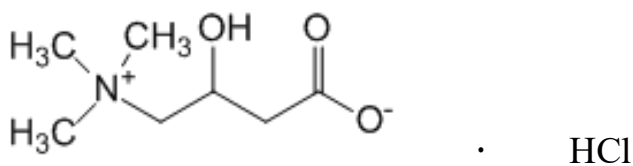
Для досягнення поставленої мети було вирішено наступні задачі:

- проаналізувати наукову–технічну літературу та патентну інформацію щодо сучасного стану особливостей терапії та профілактики за умов вагітності;
- теоретично обґрунтувати розробку нового засобу для призначення вагітним;
- здійснити вибір об'єктів та методів дослідження;
- дослідити фармако-технологічні властивості активних і допоміжних речовин, та мас для таблетування;
- визначити спосіб одержання таблеткових мас нового засобу для сублінгвального використання;
- провести мікробіологічні та токсикологічні дослідження нового засобу.

2.2 Об'єкти дослідження

Об'єкти дослідження: субстанції амінокислот – карнітину та гліцину, допоміжні речовини, що рекомендуються до застосування МОЗ України (наказ № 339 від 19.06.2007 р. «Про затвердження Переліків назв допоміжних речовин та барвників, які входять до складу лікарських засобів»).

Карнітин – використовували у формі левокарнітину гідрохлориду (Levocarnitini Hydrochloridum. (R)-3-Hydroxy-4-trimethylammoniumbutyrate hydrochloride). Згідно Європейська Фармакопея (ЄФ) 10.0 [18].

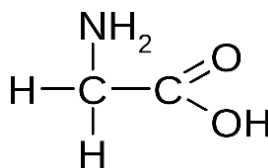


М.м. 197,7.

Білий або майже білий кристалічний порошок або безбарвні кристали, гігроскопічний. Легко розчинний у воді, розчинний у теплому етанолі (96 %), практично не розчиняється в ацетоні.

В фармацевтичній промисловості України субстанція левокарнітину зареєстрована для виробництва готових лікарських форм. Його препарати використовуються при підвищених розумових, фізичних і емоційних навантаженнях, багатьох захворюваннях, у стресовому стані, при вагітності або годуванні груддю. До складу нового засобу вводили в якості основної діючої речовини.

Гліцин (Glycinum. 2-Амінооцтова кислота). Згідно ДФУ [15].



М.м. 75,07

АФІ природного або синтетичного походження. Білий кристалічний порошок, солодкий на смак, легко розчинний у воді, малорозчинний у 96 % спирті, практично нерозчинний в ефірі. $T_{пл} - 232-236\text{ }^{\circ}\text{C}$, із розкладанням.

Покращує метаболічні процеси в тканинах мозку; виявляє седативну, снодійну, психостимулюючу, ноотропну й анксиолітичну дію [16]. До складу нового засобу вводили в якості другої основної діючої речовини.

Кремнію діоксид колоїдний безводний (аеросил), *Silica colloidalis anhydrica* (aerosilum), Згідно ЄФ 10.0 [18].

Належить до групи синтетичних активних високодисперсних мінеральних наповнювачів. Використовується у виробництві таблеток (0,1-0,5 %), як ковзна та розпушувальна речовина – 0,1-2,0 %, що скорочує час їх розпадання, полегшує процес грануляції, поліпшує текучість таблеткової маси. Адсорбційні властивості аеросилу застосовують у виробництві порошків, екстрактів та інших препаратів. Інколи використовується як АФІ (має бактерицидні властивості) [16]. До складу нового засобу вводили в якості регулятора вологи, ковзької речовини, для підвищення текучості таблеткової маси.

Маніт (Mannitolum). Згідно ЄФ 10.0 [18].

Гексагідринний спирт, споріднений з манозою; ізометричний сорбіту. Білий кристалічний порошок або сипкі гранули без запаху, з охолоджуючим смаком, який за солодкістю відповідає смаку глюкози і складає половину смаку сахарози. Застосовується як розріджувач (10–90 %) у складі капсул і таблеток, які виготовляють прямим пресуванням або вологою грануляцією. Гранули із вмістом манітолу характеризуються швидкістю висушування. Завдяки охолоджувальній дії та приємному смаку додається як підсолоджувач [16]. До складу нового засобу вводили манітол марки Pearlitol 160 (фірма ROQUETTE, Франція) як наповнювач, що використовується в таблетках з гігроскопічними АФІ, а також який сприяє стійкості таблеток до роздавлювання [54].

Целюлоза мікрокристалічна (*Cellulosum microcristallinum*). Згідно ЄФ 10.0 [18].

Білий, без смаку і запаху кристалічний порошок, що складається з пористих частинок. Мало розчинний у 5 % розчині натрію гідроксиду; практично нерозчинний у воді, розведених кислотах і в більшості органічних розчинників, гігроскопічний. Застосовується як розпушувач (5-15 %) або зв'язуюча речовина/розріджувач у таблетках і капсулах (20-90 %) при вологій грануляції та прямому пресуванні. Є ковзною (змащувальною), адгезивною речовиною (5-20 %), адсорбентом (2-90 %) та наповнювачем [16]. До складу нового засобу вводили целюлозу мікрокристалічну марки 101 (МКЦ) в якості формоутворюючої речовини – адсорбенту вологи, що сприяє підвищенню стійкості до роздавлювання та зменшенню стираності таблеток.

Сахарин натрію (*Saccharinum natricum*). Згідно ЄФ 10.0 [18].

Білий без запаху або зі слабким запахом кристалічний порошок, дуже солодкий на смак, із металевим присмаком, приблизно у 300 разів солодший за сахарозу та у 500–600 разів солодший за цукор. Більш розчинний у воді, ніж сахарин, рН 6,6 (10 % водний розчин). Розчинний у буферних розчинах, в етиловому спирті 1:102 при 20 °С, етиловому спирті 95 % 1:50 при 20 °С; у пропиленгліколі 1:3,5 при 20 °С; практично нерозчинний у пропан-2-олі. Використовується як інтенсивна підсолоджуюча речовина в таблетках, порошках, гелях, суспензіях, рідинах [16, 55]. До складу нового засобу вводили як підсолоджувач та коригент смаку.

Мальтодекстрин (*Maltodextrin*). Згідно ЄФ 10.0 [18].

Суміш, що складається із глюкози, олігосахаридів і солодового цукру. Білий порошок або гранули, без запаху, не солодкий на смак. Вільно розчинний у воді, незначно – в 95 % етанолі. Несумісний із сильними окисниками. Частково гігроскопічний при відносній вологості повітря >50 % (гігроскопічність нелінійно збільшується при підвищеній вологості повітря). Використовується як зв'язувальна речовина в таблетках, які отримують

методом грануляції (3-10 %) або прямим пресуванням (2-40 %), як регулятор осмотичного тиску розчинів (10-50 %), як інгібітор кристалізації (5-20 %), як наповнювач (10-99%) та регулятор в'язкості (10-50 %) [16]. До складу нового засобу вводили в якості зв'язуючої речовини.

Магнію стеарат (Magnesium stearate). Згідно ЄФ 10.0 [18].

Суміш магнієвих солей різних жирних кислот, в основному стеаринової та пальмітинової, а також незначних кількостей інших жирних кислот. Дрібний порошок світло-білого кольору з характерним смаком та слабким запахом стеаринової кислоти. Практично нерозчинний в етанолі (95 %), етері та воді; помірно розчинний у підігрітих бензені та етанолі (95 %). Несумісний з солями феруму, сильними окиснювачами та розчинами сильних кислот і лугів. Застосовується у складі таблеток і капсул як ковзна речовина в концентрації 0,25-5,0 %. Як гідрофобна речовина уповільнює швидкість розчинення компонентів у твердих лікарських формах, що обумовлює його використання у мінімальних концентраціях [16]. До складу нового засобу вводили в якості ковзкої речовини, що зменшує тертя між елементами технологічного обладнання і таблеткової маси під час пресування.

Кросповідон (Crospovidonum). Згідно ЄФ 10.0 [18].

Синтетичний зшитий гомополімер N-вініл-2-піролідинон, від білого до світло-кремового кольору, тонко подрібнений, сипкий, практично без смаку та запаху гігроскопічний порошок. Практично нерозчинний у водних та найпоширеніших органічних розчинниках, рН 1 % водної суспензії – 5,0-8,0.

Використовується як дезінтегрант і розпушувач (25 %) при одержанні таблеток прямим пресуванням або методами вологої та сухої грануляції. Швидко виявляє високу капілярну активність і має здатність до гідратації з невеликою тенденцією формувати гелі [16]. До складу нового засобу вводили кросповідон марки XL-10 в якості розпушувача, дезінтегранта.

Крохмаль прежелатинізований (Amylum pregelificatum). Згідно ЄФ 10.0 [18].

Неоднорідний білий порошок без запаху, з легким характерним смаком, гігроскопічний. Практично нерозчинний в органічних розчинниках, набрякає і недостатньо розчинний у холодній воді (10-20 %), рН 4,5-7,0. Використовується у виробництві капсул і таблеток як зв'язуюча (5-20 %) речовина, наповнювач (5-75 %) та розпушувач (5-10 %) [16, 54]. До складу нового засобу вводили крохмаль прежелатинізований марки Lucatab PGS як зв'язуючу речовину.

Вода очищена. Згідно з ДФУ [14] – безбарвна прозора рідина, без запаху та смаку. рН від 5,0 до 7,0.

Є нетоксичною та не подразливою речовиною. Використовується як розчинник при приготуванні лікарських засобів для парентерального застосування або для розчинення (розведення) субстанцій або лікарських засобів для парентерального застосування перед використанням (вода для ін'єкцій стерильна).

Об'єктами досліджень також виступали експериментальні порошкові суміші різного складу для виготовлення **таблеткових мас**. У експерименті варіювали види допоміжних речовин, їх співвідношення та масу кінцевого продукту. Досліджувані модельні таблеткові маси готували із використанням різних видів грануляції [48].

2.3 Методи дослідження

У роботі використовували фізичні, фармако-технологічні та біологічні методи дослідження.

Опис. Зовнішній вигляд і характерні органолептичні властивості (колір, запах, тощо) експериментальних порошоків, порошкових композицій та сублінгвальних таблеток контролювали візуально [14, п. 1.4, п. 2.3.4].

Визначення розчинності. Згідно з [14].

Визначення величини рН – згідно до [14]. рН визначали потенціометрично безпосередньо на зразках, за допомогою рН-метра,

мілівольтметра – рН-340. Тест проводили 5-6 раз із новими порціями досліджуваних зразків.

Фармако-технологічні випробування зразків порошків та порошкових композицій проводили із використанням звичайної сухої лійки з та без вихідного ствола з різними розмірами отворів (метод нерухомої лійки - *текучість*), вимірюванням об'єму певної маси проби порошку, просіяного крізь сито в градуйований циліндр з та без механічного струшування (*насипна густина, показник стисливості, коефіцієнт Гауснера*) [14, п. 2.9.1, п. 2.9.3, п. 2.9.7, п. 2.9.8, п. 2.9.16, п. 2.9.34, п. 2.9.35], фіксуванням діаметра основи конусу стовпчика порошку (*кут природного укосу*) [14, п. 2.9.36].

Органолептичний метод оцінки коригента запропонований проф. А. І. Тенцовою) та проф. І. А. Єгоровим). Метод базується на розмежуванні інтенсивності сприйняття відчуттів та емоцій при випробуванні коригенту групою осіб (20 осіб) за п'ятибальною системою. З метою висловлення даних органолептичної оцінки засобу в більш об'єктивних і порівнянних показниках, запропонована так звана "формула смаку", яку записують літерними і числовими індексами [50].

Фармако-технологічне тестування сублінгвальних таблеток проводили згідно вимог, що висуваються до твердих лікарських форм без оболонки, *розпадання* – із використанням кошику із сітчастим дном-підставкою, що має шість порожнистих прозорих трубок, до яких поміщають дозовані одиниці, прилад занурюють у зазначені рідини, підтримуючи температуру занурення $(37 \pm 2)^\circ\text{C}$, після чого оцінюють стан дозованих одиниць [15, п. 2.9.1], *стиранність* – використовують барабан із прозорого полімеру, який обертається, рух таблеткам усередині надається за допомогою зігнутої лопаті, розташованої між центром барабана і його зовнішньою стінкою, при обертанні таблетки падають на стінки барабану або одна на одну, до і після випробувань таблетки зважують, визначають втрату в масі [15, п. 2.9.7], *стійкість до роздавлювання* визначають на приладі із двома

затискачами, які розташовані один проти одного, таблетку поміщають між ними, для усіх вимірювань вона має бути орієнтована однаково стосовно напрямку сили, що прикладається, необхідно зазначити середнє, мінімальне і максимальне значення вимірної сили у ньютонах [15, п. 2.9.8].

Дослідження мікробіологічної чистоти сублінгвальних таблеток проводили на кафедрі біотехнології під керівництвом д-ра фарм. наук, проф. О.П. Стрілець методом прямого висівання (розведення 1:10) шляхом визначення загального числа колонійутворюючих одиниць (КУО) аеробних мікроорганізмів (ТАМС) та дріжджових і плісневих грибів (ТУМС), а також встановлені відсутності бактерій *Staphylococcus aureus* та *Pseudomonas aeruginosa* згідно до [14, п. 2.6.12, п. 2.6.13, п. 5.1.4].

Визначення гострої токсичності проводили на статевозрілих білих нелінійних щурах (по 5 тварин в групі) при пероральному надходженні (через зонд), натще згідно з [42]. Дослідження проводили на базі Державної установи «ІПЕП НАМН України ім. В. Я. Данилевського», м. Харків в рамках договору про наукову співпрацю від 7 квітня 2020 р. в лабораторії токсикології та гігієнічного регламентування лікарських засобів під керівництвом канд. біол. наук., ст. наук. співроб. Кудрі М. Я. [5, 42].

Статистичний аналіз результатів дослідження.

Аналіз результатів експериментальних досліджень виконували відповідно до методик, наведених у ДФУ [15].

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Представлено методологічну концепцію експериментальних випробувань, яка враховує особливості створення нових лікарських засобів з урахуванням фізико-хімічних властивостей активних фармацевтичних субстанцій, що пропонуються.

2. Наведено фізико-хімічні властивості, біологічна активність та найбільш розповсюджені характеристики об'єктів досліджень, що дозволить

отримати новий засіб для профілактики негативного впливу на гормональний статус вагітних чинників різної етіології.

3. Представлено методи визначення фізичних, фармако-технологічних властивостей експериментальних порошків та порошкових композицій, які можуть бути використано для одержання лікарської форми, що передбачається розробити.

РОЗДІЛ 3

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ЗАСОБУ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ГЕСТАЦІЙНО ОБУМОВЛЕНИХ ЕНДОКРИНОПАТІЙ У ФОРМІ СУБЛІНГВАЛЬНИХ ТАБЛЕТОК

Профілактику порушень перебігу вагітності, які виникають з різних причин патологічного навантаження, доцільно проводити ще за умов її проходження. Також вважається актуальним не використання монотерапії, а поєднання АФІ в одній лікарській формі, що впливають на різні етіологічні чинники, патофізіологічні процеси або регуляторні механізми індивідуально для кожного пацієнта. При комбінуванні підбирають засоби, які сприяють підвищенню саме терапевтичного ефекту, скороченню терміну лікування або запобіганню можливим ускладненням при застосуванні у нашому випадку, у вагітних. [47, 57,64].

3.1 Вибір активних діючих речовин

Відомо, що пероральне застосування метаболічного препарату, до складу якого входить амінокислота левокарнітин та комплекс Ко-факторів, у вагітних призводить до підсилення адаптаційних процесів в організмі матері, плаценти і плода, поліпшуючи його внутрішньоутробний розвиток та соматичні показники при народженні. Але відсутня інформація про його вплив під час стрес-ситуації вагітних. Також в терапевтичних цілях призначення препарату проводять у досить значних дозах, що є економічно обтяжливим для споживача [1, 13, 30, 41].

Є дані, що в пошуках коректорів підвищеної стрес-реактивності нащадків гестаційно стресованих матерів на етапах післянатального життя випробували препарат «Адаптол» (Olain Farm, Латвія), який використовується як денний транквілізатор з широким спектром

анксиолітичної активності. Але останній не показаний до призначення у вагітних жінок [20, 31].

Поширеним способом регуляції адаптації людини до дії несприятливих чинників середовища та підвищення стійкості по відношенню до стресу є застосування так званих адаптогенів – речовин рослинного та тваринного походження. Однак поряд із заспокійливою вони одночасно спричиняють тонізуючу, стимулюючу та загальнозміцнюючу дію на організм, що під час вагітності може негативно впливати на стан плаценти.

В цілому заспокійливі засоби для вагітних повинні бути максимально безпечними. У першу чергу, лікарі рекомендують вагітним жінкам препарати валеріани. Є обґрунтованим застосування препаратів на основі замінної амінооцтової кислоти – гліцину, які мають універсальну антистресорну дію за відсутності протипоказань і побічних ефектів, у тому числі і у вагітних [30, 37, 52].

Враховуючи вищенаведене, перспективним вважається створення засобу для первинної профілактики гестаційно обумовлених ендокринопатій на основі левокарнітину та гліцину.

Сьогодні сучасна медицина приділяє велику увагу використанню препаратів у раціональній лікарській формі, тому для прогнозування поведінки порошків основних діючих речовин в лікарській формі було проведено тестування їх фізико-хімічних та технологічних характеристик таких як насипна густина, кут природного укосу, текучість, показник стисловості та коефіцієнт Гауснера [14, 15, 55].

Насипна густина сухих речовин є важливим фактором, який визначає параметри та конструктивні рішення технологічних стадій виробництва, а саме швидкості завантажень, використання спеціального, стандартного або додаткового обладнання. Порошки розрізняються за значеннями насипної густини від вельми важких ($> 2,0 \text{ г/см}^3$) до легких ($< 0,6 \text{ г/см}^3$). Спроможність порошку до витікання на стадіях перевантажень або завантажень

характеризується за допомогою таких технологічних параметрів, як текучість та відносна текучість маси (кут природного укосу) і описується відповідно від дуже хорошої (8,6-12 г/с; 25-30 град.) до дуже поганої (0,3-1 г/с; >66 град.). Простими, швидкими та популярними методами прогнозування характеристик текучості порошків є визначення показника стисловості або коефіцієнта Гауснера, які здійснюються вимірюванням насипного об'єму та об'єму порошку після усадки.

Карнітин застосовували у L-формі (левокарнітин), яка є абсолютно природною людському організму речовиною. Коректне визначення технологічних параметрів досліджуваної субстанції було ускладнено, навіть неможливо, внаслідок високої гігроскопічності. При стандартній відносній вологості повітря (40-60 %) порошок адсорбує вологу протягом короткого часу проведення вимірювальних заходів.

Тому на фармацевтичному ринку України препарати карнітину представлено різними лікарськими формами, але це більше рідини, ніж тверді засоби, характеристику препаратів наведено в табл. 3.1 [13, 20].

Встановлено, що найбільш прийнятною умовою для виготовлення таблетованих лікарських форм з левокарнітином гідрохлоридом є відносна вологість повітря близько 30-32 %.

Слід зазначити, що гліцин при пероральному надходженні до організму піддається пресистемному метаболізму у печінці, а коли він споживається сублінгвально (під язиком), одразу потрапляє до основного органу мішені – головного мозку. У зв'язку з цим, перспективним вважається розробка засобу на основі гліцину та левокарнітину у формі таблеток для застосування в ротовій порожнині (ородисперсних), тобто сублінгвальних. Саме в такій лікарській формі гліцин представлено на фармацевтичному ринку, табл. 3.1 [13, 25],

Фармако-технологічні властивості гліцину випробували згідно [14, 15], результати досліджень наведено в табл. 3.2.

Таблиця 3.1 – Препарати на основі карнітину і гліцину, що представлені на сучасному фармацевтичному ринку України

Найменування, форма випуску, страна-виробник	Діюча речовина, доза	Допоміжна речовина	Ефект, призначення
1	2	3	4
Стифімол, капсули, Україна	Левокарнітин, 15 мг Екстракт гарцинії камбоджийської, 100 мг Хрому піколінат, 0,1 мг L-тирозин, 50 мг Йод, 0,037 мг	МКЦ, магнію карбонат основний, тальк, лактоза, крохмаль кукурудзяний, кальцію стеарат	Препарат застосовується при ожирінні
Кардонат, капсули, Україна	Левокарнітин, 100 мг Лізин, 50 мг, Кобамамид 1 мг, Кокарбоксилаза, 50 мг Піридоксал-5-фосфат, 50 мг	Тальк, кремнію діоксид колоїдний безводний	Те саме
Солгар, капсули, США	Левокарнітин, 250 та 500 мг	Метилцелюлоза, гідроксипропіл-целюлоза, магнію стеарат	Анаболічна, нейротропна, активізує жировий обмін та регенерацію тканин
Карнітин, таблетки жувальні, Італія	Левокарнітин, 1000 мг	Сахароза, магнію стеарат, ароматизатор м'ятний та лакричний	Нормалізує білковий та жировий обмін, підвищує фізичну витривалість
L-карнітин, сироп, США	Левокарнітин, 10 /100 мл	Вода, фруктоза	Анаболічна, антигіпоксична, антитиреоїдна, стимулює регенерацію тканин, активізує жировий обмін, покращує апетит
Карнітин, р-н для орального застосування, Італія	Левокарнітин, 100 мг/1 мл	Вода, кислота яблучна, натрію бензоат, натрію сахаринат	Те саме

Продовження табл. 3.1

1	2	3	4
Агвантар, р-н для орального застосування, Ірландія	Левокарнітин, 200 мг/мл	Вода очищена, цукроза, сорбіт, метилпарабен, пропілпарабен, ароматизатор «банан»	Те саме
Алміба, р-н для орального застосування, Греція	Левокарнітин, 100 мг/мл	Вода для ін., натрію сахарин, кислота яблучна, натрію метил-та пропілпарабен, ароматизатор «вишня»	Те саме
Триметабол, розчин для орального застосування, Іспанія	D,L-карнітин, 7,5 г/100 мл, L-лізину гідрохлорид, 5,0 г/100 мл	Повідон К-30, метилпарабен, натрію сахарин, есенція сунична, мальтит рідкий, вода очищена	Стимулювання апетиту, негормональний анаболічний засіб
Карнітин, р-н для ін'єкцій, Італія	Левокарнітин, 1 г/5 мл, 400 мг/1 мл, 200 мг/1 мл	Вода для ін'єкцій	Те саме
Стеатель, р-н для ін'єкцій, Греція	Левокарнітин, 200 мг/мл	Вода для ін'єкцій, кислота хлористоводнева розведена	Первинна та вторинна недостатність карнітину
Лекарніта, р-н для ін'єкцій, Греція	Левокарнітин, 200 мг/мл	Вода для ін'єкцій, кислота хлористоводнева розведена	Те саме
Карнівіт, р-н для ін'єкцій. Україна	Левокарнітин, 200 мг/мл	Вода для ін'єкцій	Те саме
Гліцин, таблетки сублінгвальні, Україна	Гліцин, 100 мг	Повідон, карбомери, магнію стеарат	Седативна, ноотропна дія
Гліцисед, таблетки сублінгвальні, Україна	Гліцин, 100 мг	Ойдрагіт, віск монтановий гліколевий, полівінілпіролідон низькомолекулярний, кальцію стеарат	Те саме

Таблиця 3.2 – Фармако-технологічні характеристики гліцину, $(\bar{X} \pm S_x)$, $n=5$

Показник				
Насипна густина, г/см ³	Кут укосу, град	Текучість, г/с	Показник стисливості, %	Коефіцієнт Гауснера
0,823±0,02	33,6±1,1	6,21±0,34	9,3±2,3	0,7±0,02

Дані табл. 3.2 свідчать, що гліцин має середні значення насипної густини, а текучість і показники, які її характеризують, знаходилися в діапазоні значень від задовільних до дуже хороших. Отримані результати є основою при виборі допоміжних компонентів лікарської форми.

До складу нового засобу, що розробляється, основні діючі речовини – левокарнітину гідрохлорид та гліцин запропоновано вводити в кількості по 100 мг кожного, тому що саме ця доза застосовувалася у препаратах, які дозволяють використовувати вагітним жінкам та немовлятам [3, 36, 65].

3.2 Вибір допоміжних компонентів

Наступним кроком досліджень був вибір допоміжних компонентів лікарської форми, що можуть виконувати роль формоутворювачів (розріджувачів), розчинників, солюбілізаторів, розпушувачів, зв'язувальних, ковзних, змащувальних речовин, консервантів, коригентів, барвників тощо.

Протягом усієї багатовікової історії фармації допоміжні речовини розглядалися як індиферентні у фармакологічному і хімічному відношенні сполуки. У виробництві використовували найбільш доступні і дешеві, що додавалися до активних субстанцій з метою надання їм відповідної форми, зручної для використання, транспортування або збереження, при цьому не враховувалася дія допоміжних компонентів на систему лікарська сполука – організм. Розкрити всю гаму фармакологічних властивостей препарату та забезпечити оптимальну дію активної сполуки – таким вимогам повинні відповідати допоміжні речовини [16, 17].

Дослідження з метою вибору допоміжних компонентів лікарської форми для сублінгвального використання проводили з урахуванням узагальнюючих даних табл. 3.1 щодо складу препаратів на основі карнітину та гліцину. Переважно компонентами твердих лікарських форм є похідні целюлози, цукри, цукрозамінники, різновиди крохмалю, тальк, солі стеаринової кислоти, аеросил, підсолоджувачі. Представлені інгредієнти, у кожному конкретному випадку, виконують одночасно кілька функцій, характерних для різних груп допоміжних речовин, тому цей розподіл вважається доволі умовним.

Так, у першу чергу, для надання необхідного об'єму та маси лікарської форми у якості формоутворювачів (розріджувачів) та зв'язуючих речовин застосовують сахарозу, лактозу, маніт, крохмаль кукурудзяний або крохмаль прежелатинізований та МКЦ. Для оромукозних лікарських засобів добирають допоміжні компоненти переважно нейтрального або солодкуватого смаку.

Важливою функціональною характеристикою сублінгвальної лікарської форми для забезпечення вивільнення та максимального засвоєння діючих речовин в ротовій порожнині є термін розпадання. З цією метою застосовують розпушувачі: модифіковані крохмалі, кремнію діоксид колоїдний, полісорбат 80, метилцелюлозу, натрієву сіль карбоксиметилцелюлози, кросповідон, МКЦ. Для покращення ковзких властивостей та зменшення абразивності додають тальк, стеарат магнію або кальцію та різновиди крохмалю. Для прогнозування поведінки окремих допоміжних речовин у дослідних масах для таблетування було проведено тестування їх технологічних характеристик згідно методик ДФУ (див. розд. 1), результати досліджень наведено в табл. 3.3.

Дані табл. 3.3 свідчать, що крохмаль кукурудзяний за насипною густиною відповідав значенням класу легких речовин і виявляв хороші параметри лише у двох показників текучості (показник стисливості та коефіцієнт Гауснера).

Таблиця 3.3 – Технологічні характеристики допоміжних речовин, ($X \pm S_x$), $n=5$

Інгредієнт	Показник				
	Насипна густина, г/см ³	Кут укошу, град	Текучість, г/с	Показник стисливості, %	Коефіцієнт Гауснера
МКЦ 101	0,331±0,01	39,4±0,6	1,65±0,02	19,8±3,8	1,26±0,06
МКЦ 102	0,300±0,01	46,6±0,9	1,44±0,02	29,2±1,6	1,41±0,03
Крохмаль кукурудзяний	0,487±0,01	50,6±0,6	2,50±0,05	12,0±0,9	1,14±0,10
Крохмаль прежелатинізований (Lucatab PGS)	0,644±0,02	39,4±0,5	4,95±0,60	23,8±0,7	1,31±0,02
Маніт (Pearlitol 160 C)	0,661±0,04	47,2±0,3	відсутня	25,2±0,6	1,29±0,04
Кремнію діоксид колоїдний безводний (аеросил)	0,046±0,04	Відсутня	відсутня	61,7±1,3	2,56±0,02
Кросповідон XL-10	0,323±0,07	48,3±0,5	відсутня	29,9±1,1	1,43±0,04

МКЦ обох марок також належали до класу легких порошків за насипною густиною, текучість знаходилася в діапазоні шкали текучості від поганої до задовільної, останні значення частіше мала лише МКЦ 101. Крохмаль прежелатинізований мав середнє значення насипної густини, допустиму текучість за шкалою для показника стисливості та коефіцієнту Гауснера та задовільну за інтерпретацією кута природного укусу. Маніт (Pearlitol 160 С) мав теж середнє значення насипної густини, допустиму текучість за шкалою для показника стисливості та коефіцієнту Гауснера та незадовільну текучість за інтерпретацією кута природного укусу, фактично текучість можливо забезпечити лише за допомогою додаткового перемішування та вібрації. Кремнію діоксид колоїдний безводний, кросповідон XL-10 та магнію стеарат належать до легких порошків за показником насипної густини, мають дуже погану текучість за шкалою для показника стисливості та коефіцієнту Гауснера. Кремнію діоксид колоїдний безводний при найменшому русі повітря утворює аерозвусь, тому неможливо виміряти текучість та кут природного укусу аеросилу. Текучість та кут природного укусу магнію стеарату через агломерацію речовини визначити не має змоги. Оскільки кремнію діоксид колоїдний безводний, кросповідон XL-10 та магнію стеарат додаються до твердих лікарських форм в незначній кількості (0,5-2,0 %), вони суттєво не можуть вплинути на насипну густину таблеткової маси.

Отримані результати фармако-технологічного тестування допоміжних речовин вказують на перспективність використання в якості основних формоутворювачів розробляємих сублінгвальних таблеток – маніту та целюлози мікрокристалічної, дезінтегранта або розпушувача – кросповідону XL-10, ковзних речовин – кремнію діоксиду колоїдного безводного та магнію стеарату [10].

Враховуючи той факт, що сублінгвальне введення лікарських засобів, як і більшість ліків для прийому всередину, передбачає наявність у них

приємного смаку і запаху, виразніше ніж в інших лікарських формах, досягти цього можливо за рахунок використання коригентів.

Коригенти повинні відповідати певним вимогам, тобто бути індіферентними, негігроскопічними, розчинятися у воді, добре змішуватися з іншими компонентами, а також задовольняти критеріям чистоти різних нормативних документів. Додатково для сублінгвальних таблеток необхідною умовою ще є відсутність подразнюючого ефекту смакових добавок на слизову оболонку ротової порожнини [22].

Тому у подальшому проводили визначення компоненту для покращення смакових властивостей нового засобу, що розробляється.

Смак визначається як складний комплекс відчуттів, обумовлених хімічними, фізико-хімічними властивостями речовини, умовами її прийому і загальним станом організму

В фармації широко застосовуються речовини, що мають солодкий смак – підсолоджувачі. Їх класифікують за походженням (натуральні або синтетичні), за калорійністю (висококалорійні, низькокалорійні, практично некалорійні), індекс солодкості (високий або низький коефіцієнт солодкості), за хімічним складом та ін. Найбільш поширеними є традиційні підсолоджувачі із індексом солодкості: для сахарози, як стандарту ця величина становить 1, фруктози – 1,2-1,7; сорбіту – 0,54-0,7; маніту – 0,7; та інтенсивніші – натрію цикламату (солодкість – 30) або сахарину (300); аспартаму – (180) [6].

До складу сублінгвальних таблеток можливим є включення декількох смакових добавок для послідовної зміни смакової характеристики, індекс солодкості переважно може бути від 0,9 до 2. Нами апробовано введення маніту та натрію сахарину. Маніт володіє більшою хімічною стабільністю і меншою калорійністю, ніж сахароза, органолептичні властивості дуже близькі до властивостей цукру, при цьому солодкість менше 1, не викликає карієсу, має охолоджуючу дію. Маніт додатково виступає в якості розріджувача таблеткової маси. Для натрію сахарину позитивною стороною є

краща розчинність у воді, ніж сахарин. Індекс солодкості для 0,2 % розчину натрію сахарину становить приблизно 0,6 [7].

В результаті дослідження встановлено, що використання натрію сахарину та маніту до таблеткових мас дозволяє отримати прийнятні смакові характеристики та оптимальне відчуття готової лікарської форми, що має формулу смаку O2, де відчуття смаку умовно позначається літерним виразом: O – солодкий, а його ступінь відповідає індексу 2 – слабосолодкий.

3.3 Визначення технології одержання таблеткових мас

Окрім оптимально підбраного, науково обґрунтованого складу лікарських засобів, велике значення в досягненні їх максимального терапевтичного ефекту, забезпеченні стабільності та задовільних споживчих характеристик надається технології приготування [48, 51].

Сублінгвальні таблетки – тверді однодозові лікарські засоби для використання під язиком, відповідно, для одержання системної дії. Для оромукозних лікарських засобів дуже важливим є відповідність дозування АФІ по відношенню до діаметру таблеток, який не завжди може підходити для сублінгвального застосування. Найчастіше сублінгвальні таблетки пропонуються круглої, овальної, довгастої або іншої форми з плоскою, опуклою або іншою поверхнею без обов'язкового використання риски, діаметром від 2 до 14 мм, частіше за все обирають діаметр таблетки 9 або 12 мм \pm 0,1 мм [29, 59].

Технологічний процес отримання сублінгвальних таблеток не значною мірою відрізняється від технології одержання звичайних таблеток. Більшість оромукозних таблеток отримують прямим пресуванням або пресуванням з попередньою вологою грануляцією. При виробництві сублінгвальних таблеток мають бути вжиті відповідні заходи, які забезпечують необхідну механічну міцність і стійкість до роздавлювання і стирання [34, 53].

Пряме пресування – це сукупність різноманітних технологічних прийомів, внаслідок яких поліпшуються технологічні властивості

таблеткового матеріалу (сипкість і здатність до пресування) і з'являється можливість одержання на його основі таблеток, минаючи стадію гранулювання. Метод характеризується високою продуктивністю праці, скороченням часу технологічного циклу, зниженням енергетичних і працезатрат, а також виключенням використання деяких позицій обладнання.

Грануляція – важлива частина процесу таблетування. Це спрямоване збільшення частинок, тобто процес перетворення порошкоподібного матеріалу в зерна певної величини. Грануляція необхідна для поліпшення технологічних властивостей таблеткової маси і запобігання її розшарування. Вона забезпечує покращення сипучості вихідних матеріалів, попереджає розшарування мас, які таблетують, забезпечує рівномірну швидкість надходження маси в матрицю таблеткової машини, більшу точність дозування та рівномірний розподіл активного компоненту в суміші, тобто має певні переваги над іншими способами одержання таблеток. Грануляція буває трьох типів: суха або грануляція розмелом, волога або грануляція продавлюванням та структурна. Останнім часом на виробництві став поширеним різновид методу вологої грануляції – змішане гранулювання, яке здійснюють змішуванням лікарських і допоміжних речовин, зволоженням суміші розчином зв'язуючої речовини, розкладанням вологої маси тонким шаром з наступним сушінням, здійсненням сухої грануляції одержаної маси, опудрюванням сухих гранул [46, 48].

У зв'язку з тим, що новий засіб містить дуже вологочутливу активну субстанцію, метод прямого пресування у нашому випадку не є прийнятним. Тому постало питання вивчення умов одержання мас для таблетування через грануляцію, використовуючи різні технологічні прийоми.

На етапі розробки засобу на основі левокарнітину гідрохлориду та гліцину було запропоновано експериментальні маси для таблетування № 1-5, що містять по 100 мг діючих компонентів, та різний вміст допоміжних компонентів, які були апробовано: МКЦ від 15 до 26 %, маніт – 40-60 %, аеросил – 1-2 %, кросповідон XL-10 та магнію стеарат – 1 %, за відсутності

крохмалю прежелатинізованого і мальтодекстрину або у кількості до 5 %, з додаванням 0,2-0,5 % коригенту смаку – натрію сахарину, середня маса зразків складала від 0,6 до 1,5 г. Експериментальні маси для таблетування одержували згідно наступних стадій: підготовка сировини (відважування), приготування розчину для зволоження, приготування вологого грануляту, сушка грануляту, суха грануляція, опудрення грануляту [8, 11]. Склад на характеристика стану мас для таблетування наведено в табл. 3.4.

Одержання мас для таблетування № 1 та 2, середньої маси 0,60 – 0,65 г (орієнтований діаметр сублінгвальних таблеток 11-15 мм) було однаковим згідно наведеним вище технологічним стадіям, відмінність набувала лише складова частина компонентів розчинів для зволоження та сухої суміші, яку в послідуєчому зволожували. Приготування цих мас також об'єднує той факт, що одну діючу речовину – гліцин завжди вводили у сухому вигляді, а іншу (левокарнітину гідрохлорид) додавали або у складі комбінованого водного розчину для зволоження з мальтодекстрином та натрію сахарином або у порошкоподібному стані. Також, слід зазначити, що загальний вміст АФІ мас № 1 та 2 знаходився в межах 35-38 %, відповідно доля основних наповнювачів становила 60 %. Спостереження стану мас протягом доби зберігання при кімнатній температурі довело, що утворюються вологі маси, тобто гігроскопічність левокарнітину гідрохлориду знову не дозволила отримати суміші придатні для таблетування.

У зв'язку з цим, нами було запропоновано підвищити загальну частку допоміжних компонентів до 85 % (експериментальні зразки мас для таблетування № 3-5), див. табл. 3.4, дозування діючих речовин залишилося на рівні ефективних терапевтичних доз, середня маса на одну таблетку складала 1,5 г (орієнтований діаметр таблеток 14-15 мм).

Експериментальні маси для таблетування № 4 і 5 піддавали фармако-технологічним випробуванням згідно методик (розд. 2), а для суміші № 3,

Таблиця 3.4 – Склад та характеристика стануекспериментальних зразків мас для таблетування

Найменування компоненту та показника	Вміст складу,									
	%	Г	%	Г	%	Г	%	Г	%	Г
	1		2		3		4		5	
Левокарнітину гідрохлорид (в перерахуванні на 100% суху речовину)	21,20	0,127	19,50	0,1270	8,46	0,127	8,46	0,127	8,46	0,1270
Гліцин (в перерахуванні на 100% суху речовину)	16,70	0,100	15,40	0,1000	6,67	0,100	6,67	0,100	6,67	0,1000
МКЦ 101	15,00	0,090	15,40	0,1000	15,50	0,2325	20,30	0,3045	25,07	0,3760
Маніт	40,60	0,244	40,15	0,2610	59,87	0,8981	55,07	0,8261	51,60	0,7740
Мальтодекстрин	4,00	0,024	-	-	5,00	0,0750	-	-	-	-
Крохмаль прежелатинізований	-	-	5,09	0,0330	-	-	5,00	0,0750	5,00	0,0750
Натрію сахарин	0,50	0,003	0,46	0,0030	0,50	0,0075	0,50	0,0075	0,20	0,0030
Аеросил	-	-	2,00	0,0130	2,00	0,0300	2,00	0,0300	1,00	0,0150
Кросповідон XL-10	1,00	0,006	1,00	0,0065	1,00	0,0150	1,00	0,0150	1,00	0,0150
Магнію стеарат	1,00	0,006	1,00	0,0065	1,00	0,0150	1,00	0,0150	1,00	0,0150
Усього	100,00	0,600	100,00	0,6500	100,00	1,5000	100,00	1,5000	100,00	1,5000
Характеристика	Волога маса		Волога маса		Сформований сипкий гранулят одразу набує стану вологої маси		Сформований сипкий гранулят, який протягом доби утворює вологу масу		Сформований сипкий гранулят	

де у складі комбінованого водного розчину для зволоження використовували мальтодекстрин, знову спостерігали, що одразу виготовлений сформований сипкий гранулят перетворювався на вологу масу.

Результати фармако-технологічних досліджень мас для таблетування наведено в табл. 3.5.

Таблиця 3.5 – Технологічні характеристики мас для таблетування, $(X \pm Sx)$, $n=5$

Параметр, од. вим.	Маса			
	№ 4		№ 5	
	вимога	значення	вимога	значення
Насипна густина, г/см ³	<0,6 (легка)	0,375±0,003	<0,6 (легка)	0,398±0,007
Кут укоосу, град	25–30 (дуже хороша текучість)	28,8±0,43	36–40 (задовільна)	35,4±1,1
Показник стисливості, %	1-10 (дуже хороша текучість)	5,02±0,36	11–15 (хороша текучість)	10,8±1,9
Текучість, г/с	3-6,5 (задовільна)	5,5±0,15	3-6,5 (задовільна)	5,9±0,05
Коефіцієнт Гауснера	1,00–1,11 (дуже хороша текучість)	0,85±0,01	1,00–1,11 (дуже хороша текучість)	0,82±0,015

Із табл. 3.5 видно, що насипна густина для дослідних мас знаходилася в діапазоні значень класу легких <0,6 г/см³. Показники текучості відповідали задовільним значенням (від 3 до 6,5 г/с). Параметри кута природного укоосу зразку № 5 дозволяють відносити його до матеріалів з задовільною текучістю (36-40 град), а масу № 4 – до дуже хорошої (25-30 град). Показник стисловості маси для таблетування № 4 знаходиться в межах значень, що відповідають за дуже хорошу текучість (1-10 %), в той час зразок № 5 має хорошу текучість (11-15 %). Коефіцієнт Гауснера обох сумішей для таблетування має однакові значення, які наближалися до показника, що

вказує на дуже хорошу текучість. Отже, тестування довело, що експериментальні маси придатні для таблетування, але суміш № 4 після зберігання протягом однієї доби також набула небажаної вологості, тобто в подальшому цей факт може вплинути на одержання готової лікарської форми.

Таким чином, можна заключити, що маса для таблетування № 5 у підбраному складі з загальною часткою допоміжних компонентів до 85 % мала задовільні вологосорбційні характеристики і може бути перспективною для виготовлення сублінгвальних таблеток на основі левокарнітину та гліцину.

У подальшому випробовували різні шляхи одержання вологого гранулята складу № 5 з використанням наступних технологічних прийомів (рис. 3.1). Вологий гранулят, який отримували згідно усіх наведених шляхів (А, Б, В, Г), потім підсушували, піддавали сухій грануляції та опудренню. Візуальне спостереження за масами протягом певного часу довело, що вони мають вигляд сформованого сипкого грануляту, тому виявилось можливим оцінити їх технологічні характеристики згідно методик (розд. 2), результати фармако-технологічних досліджень наведено в табл. 3.6.

Таблиця 3.6 – Технологічні характеристики мас для таблетування складу № 5 (А, Б, В, Г), ($X \pm S_x$), $n=5$

Параметр, од. вим.	Склад № 5			
	А	Б	В	Г
Насипна густина, г/см ³	0,398±0,007	0,375±0,003	0,560±0,002	0,554±0,010
Кут укосу, град	35,4±1,1	28,80±0,43	31,8±0,43	31,60±0,22
Текучість, г/с	5,90±0,05	5,50±0,15	6,1±0,13	6,20±0,46
Показник стисливості, %	10,8±1,9	5,02±0,36	4,7±0,17	4,5±1,6
Коефіцієнт Гауснера	0,820±0,015	0,85±0,01	0,89±0,001	0,91±0,02

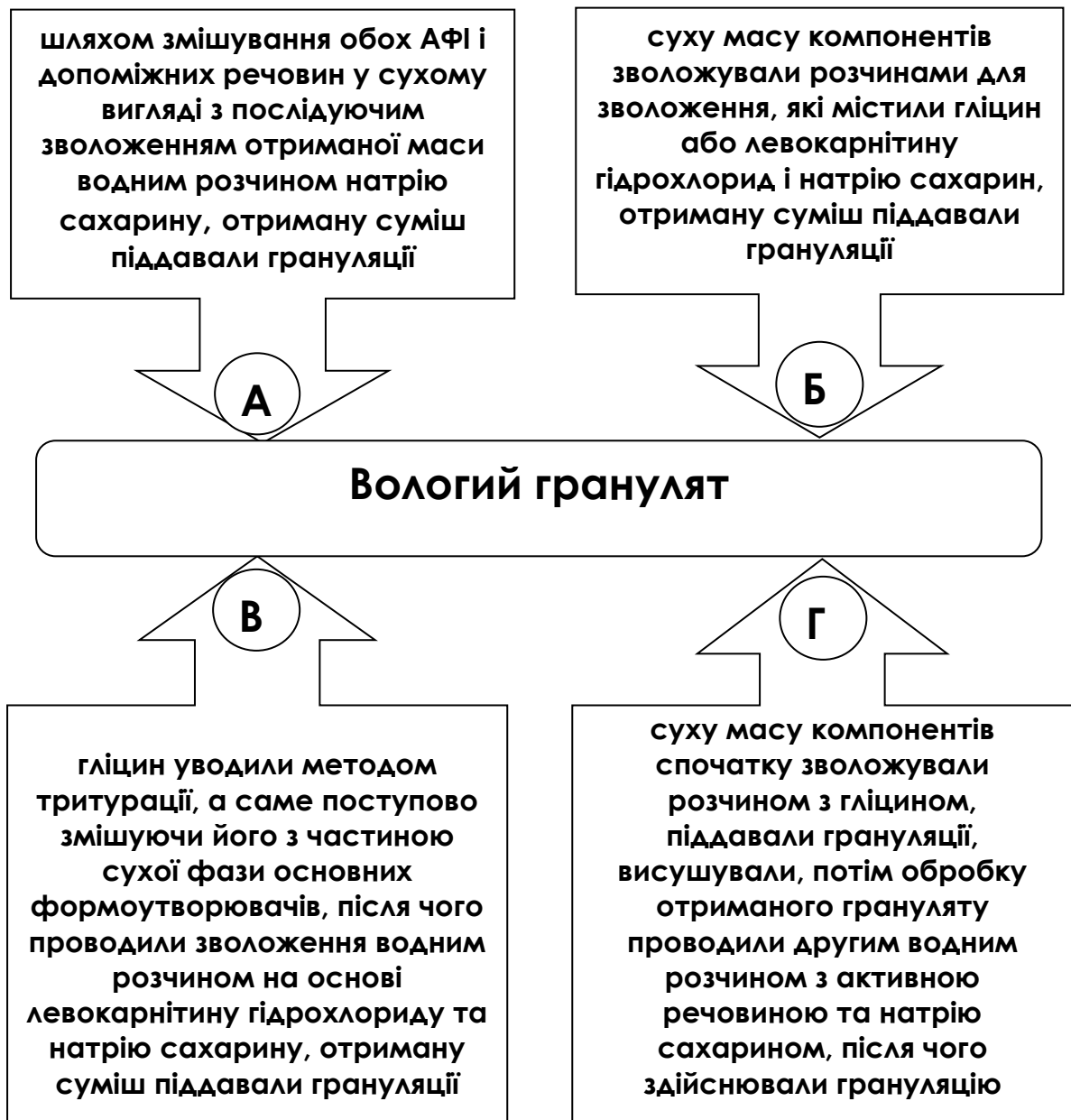


Рисунок 3.1 - Шляхи одержання вологого грануляту складу № 5

Дані табл. 3.6 свідчать, що насипна густина *мас для таблетування складу № 5* (А, Б, В, Г) знаходилася в діапазоні значень класу легких $<0,6 \text{ г/см}^3$, показник текучості відповідав задовільним значенням (від 3 до 6,5 г/с), параметр кута природного укосу (25-30 град або 36-40 град), показник стисловості (1-10 %) та коефіцієнт Гауснера (до 1,0-1,11) знаходилися в межах значень, що відповідають за хорошу та дуже хорошу текучість.

Ці результати вказують, що *маси для таблетування складу № 5*, які отримували згідно шляхів (А, Б, В, Г) не будуть зависати в бункері таблеткової машини і не потребують для таблетування додаткового використання допоміжного устаткування, тобто процес грануляції належним чином забезпечує покращення текучості інгредієнтів з різними фізичними.

Тобто *маси у підбраному складі № 5*, де активні речовини виявилися більш розведеними в суміші наповнювачів, частка яких складала 85 %, залишалися придатними для таблетування, але для остаточного вибору найбільш раціонального способу одержання вологого грануляту нами було проведено оцінку кожного вищенаведеного шляху.

Критерії оцінки технології одержання *маси для таблетування складу № 5* згідно шляхів (А, Б, В, Г) представлено в табл. 3.7

Підсумовуючи дані табл. 3.7 слід констатувати, що **шлях Г**, який передбачав послідовне застосування діючих речовин – левокарнітину гідрохлориду та гліцину в індивідуальних розчинах для зволоження сухих компонентів маси, хоча і мав додаткові стадії загального процесу одержання сублінгвальних таблеток (умовна назва «Глікар»), виявився найбільш прийнятним в технологічному плані.

Таблиця 3.7 – Критерії оцінки технології одержання маси для таблетування складу № 5 згідно шляхів (А, Б, В, Г)

Шлях	Перевага	Недолік
А	Доволі простий шлях, включає лише операції змішування сухих компонентів та використання для зволоження тільки води.	Левокарнітину гідрохлорид є доволі гігроскопічною речовиною, яка навіть при відповідності параметрів мікроклімату виробничого приміщення гігієнічним нормативам (температура 23-25 °С, відносна вологість 40-60 %) змінює фізико-хімічні властивості вже на стадіях підготовки сировини.
Б	Левокарнітину гідрохлорид та гліцин застосовували в одному розчині для зволоження сухої фази.	Застосування діючих речовин в одному розчині для зволоження сухої фази призводить до надмірного зволоження маси та неможливості проведення вологої грануляції без попереднього підсушування. Цей метод одержання гранулята можливий при використанні сушарки псевдозрідженого шару.
В	Левокарнітину гідрохлорид, як доволі гігроскопічну речовину, застосовували в розчині для зволоження сухої фази. Гліцин вводили в сухому вигляді.	Гліцин є крупнокристалічним порошком, що викликає складності та втрати процесу подрібнення. Також він має високу насипну густину та мале дозування порівняно з допоміжними речовинами, це може привести до неоднорідного його розподілу в лікарській формі.
Г	Індивідуальні розчини левокарнітину гідрохлориду та гліцину застосовували в послідовно для зволоження сухої фази.	Має додаткові стадії зволоження та підсушування одержаних гранулятів перед сухою грануляцією. Але цей шлях дозволяє керувати як надмірною гігроскопічністю левокарнітину гідрохлориду та неоднорідністю розподілу гліцину в лікарській формі.

3.4 Дослідження технології одержання сублінгвальних таблеток в умовах лабораторії

В умовах лабораторії було апробовано одержання сублінгвальних таблеток «Глікар» на основі маси для таблетування складу № 5Г.

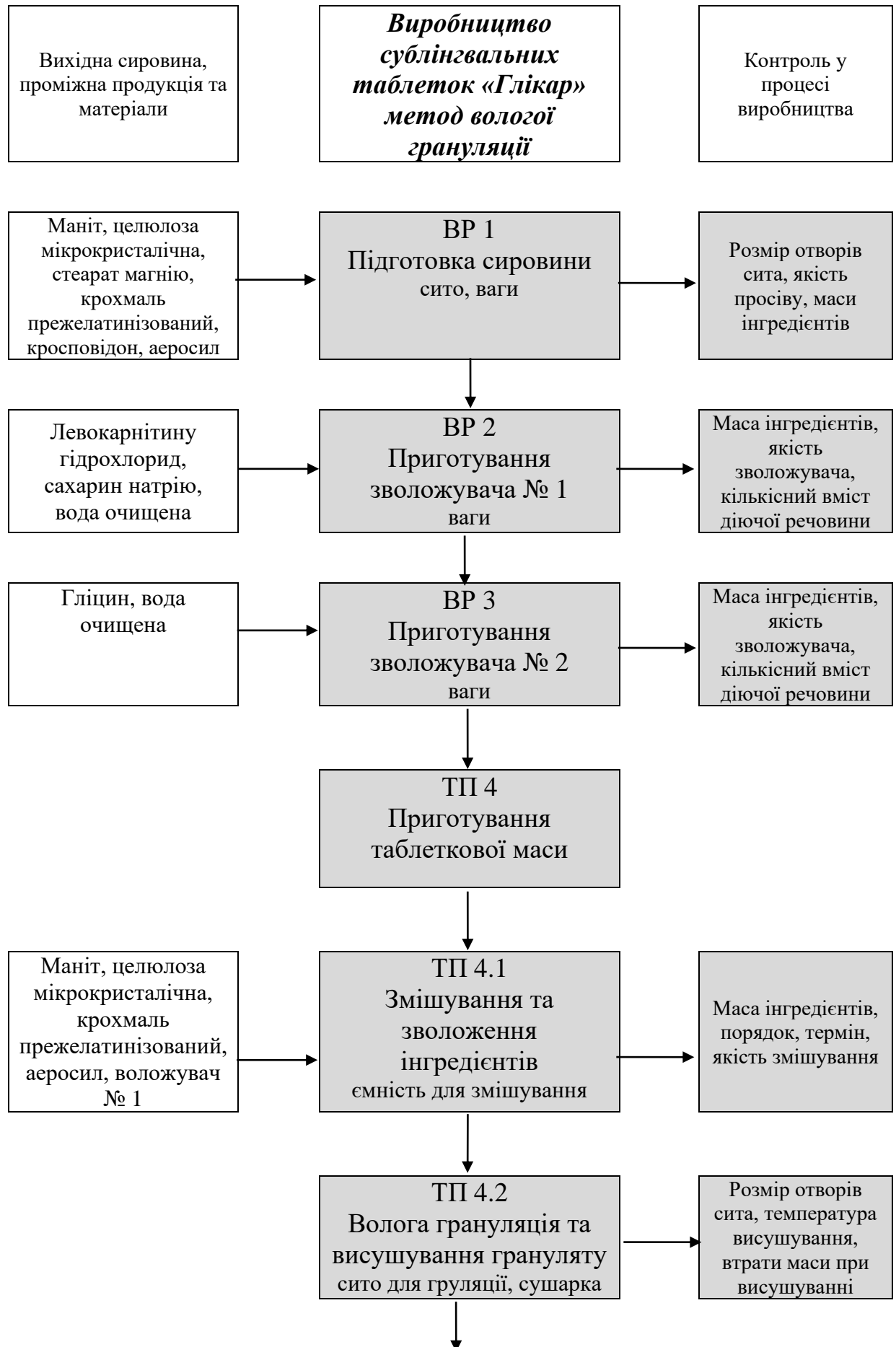
Загальна технологія складається з таких стадій: підготовка сировини, приготування суміші сухих інгредієнтів, приготування одного із розчинів для зволоження, зволоження та гранулювання маси, сушка грануляту, сухе гранулювання, приготування другого розчину для зволоження, повторне зволоження та гранулювання маси, сушка грануляту, сухе гранулювання, обпудрювання грануляту, таблетування, фасовка [9, 10, 48]. Технологічну схему виробництва сублінгвальних таблеток «Глікар» наведено на рис. 3.2.

Приклад 1. Одержання сублінгвальних таблеток «Глікар» через вологу грануляцію.

Маніт, МКЦ, крохмаль прежелатинізований, кремнію діоксид колоїдний безводний просіюють крізь сито з розміром отворів 0,5 мм. Зважені згідно розрахунку, компоненти перемішують до утворення однорідної суміші, додаючи їх в наступній послідовності: маніт, МКЦ, кремнію діоксид колоїдний безводний, крохмаль прежелатинізований.

Зважену субстанцію гліцину розчиняють у воді очищеній, підігретій до 35-40 °С. Отриманим розчином гліцина зволожують суміш сухих інгредієнтів. Зволожену масу гранулюють крізь сито з розміром отворів 1 мм. Вологі гранули висушують в сушильній шафі при температурі 40-50 °С до втрати в масі при висушуванні 1,5-2,0 % (визначення при 50 °С). Висушену масу гранулюють крізь сито з розміром отворів 1 мм та зважують.

Субстанцію левокарнітину гідрохлориду розчиняють у воді очищеній, до розчину додають сахарин натрію. Отриманим розчином зволожують перший гранулят, зволожену масу гранулюють крізь сито з розміром отворів 1 мм.



Продовження рис. 3.2

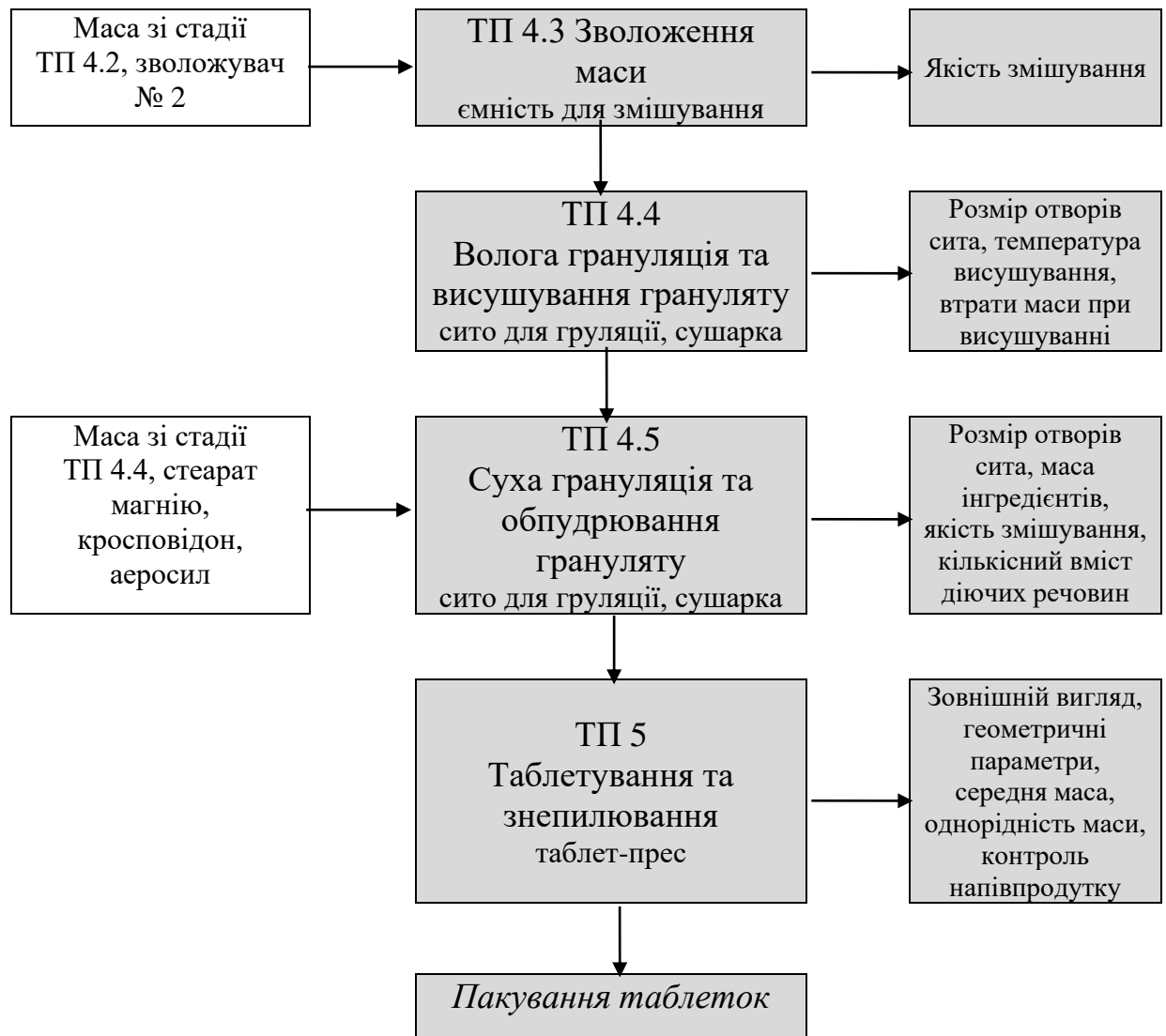


Рисунок 3.2 - Технологічна схема виробництва сублінгвальних таблеток «Глікар»

Вологі гранули , які не прилипають до рук, але розсипаються при здавлюванні на окремі грудочки, висушують в сушильній шафі при температурі 40-50 °С до втрати в масі при висушуванні 3,0-3,5 %. Висушену масу гранулюють крізь сито з розміром отворів 1 мм та зважують.

До сухого грануляту додають кросповідон XL-10 і магнію стеарат, перемішують до рівномірного розподілення. Суміш направляють на таблетування. Готову таблеткову масу пресують (зусилля пресування 25-30 кН) на однопуансонному настільному таблетковому пресі з пуансоном діаметром 16 мм або 18 мм. Одержані таблетки – плоскоциліндричні з фаскою, майже білого кольору із специфічним запахом.

Сублінгвальні таблетки «Глікар» випробували згідно статтям ДФУ, серед фармако-технологічних показників твердих лікарських форм без оболонки виділяють розпадання, стійкість до роздавлювання та стиранність. Розпадання дозволяє визначити чи розпадаються таблетки в межах визначеного часу, якщо вони поміщені в рідке експериментальне середовище. Випробування стійкості таблеток до роздавлювання дозволяє за певних умов визначити її шляхом вимірювання сили, необхідної до руйнування таблеток. Контроль стиранності таблеток доповнює інші фізичні вимірювання твердості більшості пресованих таблеток [14, 15, 56]. Результати досліджень наведено в табл. 3.8.

Таблиця 3.8 – Фармако-технологічні випробування сублінгвальних таблеток «Глікар» по 1,5 г, ($X \pm Sx$), $n=3$

Параметр, од. вим.	Вимога ДФУ	Зразок таблеток
Розпадання, хв.	до 15	12 – 13
Стиранність, %	до 1	0,6 – 0,7
Стійкість до роздавлювання, Н	50	80 – 90

Із табл. 3.8 видно, що тестування сублінгвальних таблеток «Глікар» доводить відповідність вимогам, які до них пред'являються.

У ході виконання роботи постало питання щодо вивчення показників сублінгвальних таблеток «Глікар», які можуть впливати на якість кінцевого продукту або здоров'я пацієнтів, у першу чергу це стосується

мікробіологічних характеристик, тому що основні діючі речовини нового засобу не виявляють антимікробної активності.

Визначення мікробіологічної чистоти свіжовиготовлених зразків сублінгвальних таблеток «Глікар» і тих, що знаходилися на зберіганні протягом 6 місяців, проводили згідно розд. 2. Інтерпретація даних та результати дослідження представлено в табл. 3.9.

Таблиця 3.9 – Мікробіологічна чистота сублінгвальних таблеток «Глікар» по 1,5 г

Об'єкт дослідження	Вимога	Термін зберігання, міс.	
		0	6
ТАМС, КУО/г	10^2	125±3	142±3
ТУМС, КУО/г	10^1	<10	11±2
<i>Staphylococcus aureus</i>	не допускається наявність	відповідає	відповідає
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	не допускається наявність	відповідає	відповідає

Встановлено, що як свіжовиготовлені зразки сублінгвальних таблеток «Глікар», так і ті, що зберігалися протягом 6 місяців, не містять грамнегативних бактерій *Pseudomonas aeruginosa* та грампозитивних коків *Staphylococcus aureus*, загальна кількість аеробних мікроорганізмів бактерій не перевищувала 10^2 КУО/г, а вміст дріжджових та плісневих грибів був менше 10^1 КУО/г.

Отже, дослідження мікробіологічної чистоти довело, що якість сублінгвальних таблеток «Глікар» відповідає критеріям прийнятності оромукозних лікарських засобів згідно ДФУ [5, 15].

З метою встановлення класу токсичності та оцінювання картини інтоксикації в умовах короткочасного впливу сублінгвальних таблеток «Глікар» на організм експериментальних тварин проведено вивчення їх гострої токсичності. Доведено, що при введенні в шлунок щурів в дозі

5000 мг/кг маси тіла таблеткової маси загибелі тварин не відбувалося. Протягом всього терміну спостережень зовнішній вигляд піддослідних тварин, їх поведінка, фізіологічні параметри не відрізнялися від таких у контрольних груп щурів. Враховуючи отримані дані, слід зазначити, що сублінгвальні таблетки «Глікар» по 1,5 г за критерієм гострої токсичності відносяться до класу практично нетоксичних речовин – V клас токсичності [42].

Таким чином, враховуючи теоретичні положення, які передбачають одержання препаратів для сублінгвального застосування, та проведення комплексу експериментальних досліджень з розробки нового засобу можна розраховувати на розширення асортименту вітчизняних препаратів для профілактики негативного впливу чинників різної етіології на гормональний статус вагітних.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Теоретично доведено актуальність розробки засобу для первинної профілактики гестаційно обумовлених захворювань, де в якості активних компонентів можливим є використання похідних як амінокислот, так і вітаміноподібних речовин, а саме левокарнітину гідрохлориду та гліцину, у формі таблеток для застосування в ротовій порожнині (ородисперсних), тобто сублінгвальних.

2. Теоретично обґрунтовано склад наповнювачів твердих пероральних засобів. Доведено, що у складі сублінгвальних таблеток можуть використовуватися похідні целюлози, цукри, цукрозамінники, різновиди крохмалю, тальк, солі стеаринової кислоти, аеросил, підсолоджувач, ароматизатори.

3. Досліджено фізико-хімічні та об'ємні фармако-технологічні показники (насипна маса, текучість, показник стисловості коефіцієнт Гауснера, кут природного укосу) основних діючих та найбільш

перспективних допоміжних речовин. Встановлено, що в якості основних формоутворювачів будуть виступати – маніт та целюлоза мікрокристалічна 101, зв'язуючої речовини – крохмаль прежелатинізований, ковзної – кремнію діоксид колоїдний безводний та магнію стеарату, як дезінтегрант або розпушувач – кросповідон XL-10. В якості підсолоджуючих компонентів у складі сублінгвальних таблеток запропоновано використання маніту з додаванням натрію сахарину у кількості 0,2-0,5 % від основної маси.

4. Проведено дослідження з розробки технології одержання мас для таблетування. Запропоновано спосіб одержання таблеток через грануляцію, зокрема вологу. Доведено, що підвищення загальної частки допоміжних компонентів до 85 % у складі лікарської форми, дозволяє отримати суміші придатні для таблетування. У випадках, коли доля основних наповнювачів становила 60 %, дозування діючих речовин залишалось на рівні ефективних терапевтичних доз, спостерігалось утворення вологих мас.

5. Здійснено оцінку способів одержання вологого грануляту із використанням різних технологічних операцій з метою остаточного вибору найбільш раціонального. Запропоновано спосіб, який передбачає послідовне застосування діючих речовин – левокарнітину гідрохлориду та гліцину в індивідуальних розчинах для зволоження сухих компонентів маси для таблетування. Цей метод дозволяє керувати різними властивостями компонентів, що входять до складу нового засобу.

6. Апробовано одержання експериментальних лабораторних зразків сублінгвальних таблеток умовною назвою «Глікар». Розроблено технологічну схему їх виробництва.

7. Проведено фармако-технологічне тестування сублінгвальних таблеток згідно статтям Державної Фармакопеї України 2 вид., встановлено відповідність показників (розпадання, стійкості до роздавлювання,

стиранності) вимогам, що пред'являються до твердих лікарських форм без оболонки.

8. Визначено мікробіологічну чистоту свіжовиготовлених зразків сублінгвальних таблеток «Глікар» і тих, що знаходилися на зберіганні протягом 6 місяців, Нормування мікробіологічної чистоти довело, що їх якість відповідає критеріям прийнятності оромукозних лікарських засобів згідно Державної Фармакопеї України 2 вид.

9. Проведено дослідження гострої токсичності сублінгвальних таблеток «Глікар», встановлено, що вони відносяться до класу практично нетоксичних речовин – V клас токсичності.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Здійснено пошук та аналіз даних літератури щодо чинників виникнення ендокринопатій та коморбідних з ними станів, а також можливості їх профілактики та сучасної терапії. Встановлено, що основні їх напрямки проводяться із використанням препаратів, що впливають окремо на дію того чи іншого чинника. Найбільш популярними є заспокійливі та вітамінні засоби, антиоксиданти, антиагреганти.

2. Теоретично обґрунтовано актуальність розробки засобу для первинної профілактики гестаційно обумовлених захворювань, де в якості активних компонентів можливим є використання левокарнітину гідрохлориду та гліцину у формі сублінгвальних таблеток.

3. Вивчено фізико-хімічні та технологічні властивості активних і допоміжних речовин, їх сумішей (насипна густина, текучість та ін.), експериментально обґрунтовано склад та співвідношення компонентів для одержання сублінгвальних таблеток через грануляцію, зокрема вологу. Загальна частка допоміжних речовин у складі лікарської форми повинна становити до 85 %.

4. Апробовано одержання експериментальних лабораторних зразків сублінгвальних таблеток умовною назвою «Глікар» через грануляцію, де передбачається послідовне застосування діючих речовин – левокарнітину гідрохлориду та гліцину в індивідуальних розчинах для зволоження сухих компонентів маси для таблетування. Оформлено технологічну схему виробництва сублінгвальних таблеток.

5. Проведено фармако-технологічне тестування сублінгвальних таблеток згідно статтям Державної Фармакопеї України 2 вид., встановлено відповідність показників (розпадання, стійкості до роздавлювання, стиранності) вимогам, що пред'являються до твердих лікарських форм без оболонки.

6. Проведено дослідження мікробіологічної чистоти та доведено відносну нешкідливість сублінгвальних таблеток «Глікар». Результати експерименту підтверджують, що препарати відповідають вимогам Державної Фармакопеї України щодо оромукозних лікарських засобів.

7. Теоретичні та експериментальні дані магістерської роботи є підґрунтям для отримання нового засобу і розширення асортименту вітчизняних препаратів для профілактики негативного впливу чинників різної етіології на гормональний статус вагітних.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. L-карнитин : свойства, препараты, медицинское применение. Л. В. Яковлева та ін. // Укр. журн. клініч. та лаборатор. медицини. 2011. Т. 6. № 2. С. 17–24.
2. Андреев А. В. Перинатальная гипоксия как причина патологических изменений надпочечников плодов и новорожденных // Междунар. мед. журн. 2013. № 3. С. 65-69.
3. База данных «Лекарственные средства» ООО «Морион» URL: www.morion.kiev.ua (дата звернення: 20.05.2022).
4. Беременность и глюкокортикоиды – две стороны одной медали. П. Н. Веропотвелян и др. // Медичні аспекти здоров'я жінки. 2012. № 10 (63). С. 24–29.
5. Вивчення наслідків впливу негативних змін умов внутрішньоутробного розвитку плода на морфофункціональні характеристики щитоподібної залози (експериментальне дослідження) : звіт про НДР (проміжний) : АМН 01.03.15 / ДУ “Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського” НАМН України ; кер. Л. Ю. Сергієнко. Харків, 2015. 97 с. № ДР 0115U001035.
6. Вибір раціональних допоміжних речовин для створення таблеток “Ангіолін” методом вологої грануляції. О. С. Бідненко та ін. // Фармацевт. часопис. 2016. № 2. С. 16 – 21.
7. Вибір підсолоджувача засобу у формі сублінгвальних таблеток / С. П. Кустова та ін. Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних і косметичних лікарських засобів: мат-ли У міжнар. наук.-практ. дистанційної конф., Харків, Березень 19, 2021. Харків: НФаУ, 2021. С. 67-68.
8. Визначення технології одержання засобу, що покращує стан вагітних / С. П. Кустова та ін. // Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи:

матеріали наук.- практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 100-річчю Національного фармацевтичного університету, Харків, Вересень 10, 2021. Харків : НФаУ, 2021. С. 84-86.

9. Вибір методик кількісної оцінки діючих речовин нового засобу для профілактики ускладнень при вагітності / А. С. Камишан // 82nd Lviv Young Scientists International Conference: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, Львів, Жовтень 27-29, 2021. Львів:, 2021. С. 28-29).

10. Вивчення технологічних параметрів компоненту засобу, що покращує стан вагітних / С. П. Кустова та ін. Priority directions of science and technology development: Abstracts of the 2nd International scientific and practical conference. Kyiv, Oktober 25-27, 2020. С. 162-167. URL: <https://sci-conf.com.ua/> (дата звернення 01.11.2020).

11. Вишнеvsька Л. І. Особливості технологічного процесу виготовлення нового засобу для профілактики ускладнень за умов вагітності // Сучасна медицина: використання креативних індустрій в системі охорони здоров'я: матеріали наукової практичної міжнародної конференції, Люблін, Республіка Польща, Грудень 28-29, 2021. Люблін : Люблінський медичний університет, 2021. С. 101-109.

12. Гігієна праці / під ред. А. М. Шевченка. Київ: Інфотекс, 2000. С. 328-335.

13. Державний реєстр лікарських засобів. URL: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/mtph_register_medicines (дата звернення: 20.05.2022).

14. Державна Фармакопея України. Доповнення 2 / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2–е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. –336 с.

15. Державна Фармакопея України. Доповнення 4/ ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2–е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2020. 600 с.

16. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студ. вищ. фармацев. навч. закл. / І. А. Перцев та ін. ; за ред. І. А. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2010. 600 с.
17. Дослідження впливу вмісту допоміжних речовин на основні показники таблеток, що містять магній аспарагінат, гліцин і тіотріазолін. М. М. Васенда та ін. // Запорозький мед. журн. 2011. Т. 13, № 3. С. 80–82.
18. Європейська Фармакопея 10.0. 2020. URL:[https:// www.edqm. european - pharmacopoeia - ph-eur-10th-edition](https://www.edqm.europa.eu/pharmacopoeia-ph-eur-10th-edition) (дата звернення: 21.01.2022).
19. Камишан А. С. Перспективи створення фармацевтичної композиції для профілактики гестаційно обумовлених захворювань. Youth Pharmacy science: матеріали I Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, Kharkiv, April 27-29, 2021. Kharkiv : NUPh, 2021. Р. 91-93.
20. Коваленко В.Н., Викторова А. П. Компендиум–2019. Лекарственные препараты. Киев : МОРИОН, 2019. URL [https:// compendium.com.ua/ handbooks/compendium](https://compendium.com.ua/handbooks/compendium) (дата звернення: 23.01.2022).
21. Коломоець М. Ю., Хухліна О. С. Професійні хвороби. Київ: Здоров'я, 2004. С. 532-534.
22. Крутьських Т.В. Вивчення допоміжних речовин для створення оромукозних таблеток на основі субстанції альтабор // Фармацевт. часопис. 2015. № 1. С. 26–30.
23. Курение и беременность (обзор литературы) / Л. А. Левченко та ін. // Здоров'я дитини. 2009. Т. 3, № 18. С. 90-92.
24. Лепьошкіна Т.Р. Навколишнє середовище і репродуктивне здоров'я. Довкілля та здоров'я. 2004. №1. С. 76-80.
25. Метаболизм препарата глицин. А. Л. Иванова и др. // Международный журнал экспериментального образования. 2015. № 2. С. 37–39.

26. Можливості немедикаментозної та медикаментозної терапії плацентарної недостатності // Медичні аспекти здоров'я жінки. 2021. № 1 (163). С. 46–50.
27. Настанова. Лікарські засоби Фармацевтична розробка (ICH Q8) СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. / М. Ляпунов та ін. ; ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції». 42 с. URL: <http://www.kolesoto.narod.ru/quality/farmrazrab.pdf> (дата звернення: 11.01.2022).
28. Назаренко Л.Г. Стратегія перинатального ризику: невирішені та дискусійні питання // Медичні аспекти здоров'я жінки. 2021. № 5-6 (140-141). С. 20–21.
29. ОСТ 64-072-89. Средства. Лекарственные таблетки. Типы и размеры. Москва. 1989. 8 с.
30. Обґрунтування вибору діючих речовин комбінованого засобу для первинної профілактики гестаційно обумовлених захворювань / С. П. Кустова та ін. Сучасна фармація: історія, реалії, та перспективи розвитку: матеріали наук.- практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України, Харків, Вересень 19-20, 2019. Харків: НФаУ, 2019. С. 137-138.
31. Основні тренди розвитку фармацевтичного ринку України по фармакотерапевтичних групах / А. О. Дроздова. Київ: Освіта України, 2015. 130 с.
32. Плацентарна недостатність: стан проблеми та засоби ранньої профілактики її наслідків. Н. Ю. Селюкова та ін. // Одеський медичний журнал. 2019. № 3/4. С. 40-45.
33. Пошук нових комбінованих засобів для лікування ендокринопатій різного генезу / С. П. Кустова Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії : мат-ли У наук.- практ. інтернет конф., Харків, Листопад 26, 2020. Харків: НФаУ, 2020. С. 275-276.

34. Разработка новой лекарственной формы Галавита в виде сублингвальных таблеток. М. А. Барышникова и др. // Рос. биотерапевт. журн. 2006. Т. 5, № 1. С. 86–90.
35. Сахарова Г. М. Табакокурение и репродуктивная функция женщин // Рус. мед. журн. 2013. № 1. С. 12-24.
36. Семененко С. И. L-карнитин: опыт и перспективы применения в педиатрии // Biomedical and biosocial anthropology. 2013. № 20. С. 193–198.
37. Седативні препарати. URL:<http://beremennost.net/uspokoitelnye-sredstva-pri-beremennosti2014> © beremennost.net (дата звернення: 20.05.2022).
38. Селюкова Н. Ю. Пубертатний розвиток самців нащадків народжених від матерів різного віку з фетоплацентарною недостатністю // Експерим. та клініч. фізіологія і біохімія. 2020. Т. 2, № 90. С. 36–44.
39. Сергієнко Л. Ю. Гестаційний стрес матерів – каузальний чинник поліендокринопатій та порушень у гормональнозалежних системах нащадків // Проблеми ендокринної патології. 2019. Спец. вип. С. 340-342.
40. Сергієнко Л. Ю. Соціально-емоційний стрес матерів на ранніх етапах вагітності як причина ендокринопатій та порушень у гормонально залежних системах нащадків (експериментальне дослідження): автореф. дис. д-ра мед. наук : 14.01.14 ; ДУ “ІПЕП НАМН”. Харків. 2013. 42 с.
41. Сизова Ж. М. Применение L-карнитина в общей врачебной практике // Терапевтич. архив. 2019. № 91(1). С. 16-20.
42. Сидоров К. К. О классификации токсичности ядов при парантеральных способах введения. Токсикология новых промышленных химических веществ. СПб;М.: без изд., 1973. Вып. 13. 158 с.
43. Соколова С. С. Наслідки комбінованого впливу тютюнопаління та зниженого харчування при вагітності на соматичний розвиток нащадків першого покоління // Проблеми ендокринної патології. 2015. № 1. С. 113-119.
44. Спосіб корекції порушень гормонального стану у жінок фертильного віку, що знаходяться під несприятливим впливом тютюнопаління:

пат. 66806 UA. № u201103450; заявл. 23.03.11 ; опубл. 25.01.12, Бюл. № 2. 10 с. URL: www.ukrpatent.org (дата звернення 21.04.2022).

45. Спосіб профілактики гестаційних ускладнень у вагітних з дефіцитом та нестачею вітаміну D: пат. 96161 Україна. № u201412755; заявл. 27.11.2014; опубл. 12.01.2015, Бюл. № 1. 12 с. URL: www.ukrpatent.org (дата звернення 21.04.2022).

46. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Л. В. Вронська та ін. // Фармацевт. часопис. 2014. № 3. С. 105–112.

47. Теоретичне вивчення підходів до створення твердих лікарських засобів на основі субстанції адеметіонін 1,4-бутандисульфонату. К. С. Бурдак та ін. // Ліки України. 2015. № 1 (22). С. 6–8.

48. Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студентів вищ. навч. закл. : у 2 ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2-ге вид., переробл. і допов. Харків : НФаУ : Оригінал, 2012. Ч. 2. 638 с.

49. Ткачишин В. С. Вплив негативних виробничих факторів на жіночий організм // Медичні аспекти здоров'я жінки. 2012. № 5 (57). С. 48–51.

50. Тригубчак О. В. Вивчення впливу допоміжних речовин на фармако-технологічні та органолептичні характеристики шипучих таблеток // Фармацевтич. часопис. 2018. № 5. С. 19-26.

51. Тулегенова А. У. Разработка новых лекарственных препаратов: общие методологические подходы // Фармация Казахстана. 2010. № 7. С. 11–15.

52. Фармацевтична композиція у вигляді сублінгвальних таблеток для профілактики негативного впливу на гормональний статус вагітних чинників різної етіології: пат. 143851 Україна. № u2020021113; заявл. 30.03.2000 ; опубл. 10.08.2000, Бюл. № 15. 6 с.

53. Фармацевтическая композиция глицина и способ ее получения. пат. 2452480 Росія. № 2010138025/15; заявл. 13.09.2010; опубл. 10.06.2012, Бюл. № 16. 13 с. URL:<http://www.freepatent.ru> (дата звернення 15.03.2021).

54. Фарма и нутрицевтики URL :[https:// www.roquette.com/](https://www.roquette.com/)(Date of access: 10.02.2022).
55. Фармацевтична енциклопедія / ред. ради та автор передмови В. П. Черних (голова). НФаУ. 2-ге вид., переробл. і доповн. Київ: МОРІОН, 2010. 1632 с.
56. Фармако-технологічне тестування сублінгвальних таблеток на основі лівокарнітину / С. П. Кустова та ін. // Сучасні проблеми фармакології, косметології та аромалогії : матеріали наук. - практ. конф., присвяченій 140 іччю з дня народження О. О. Богомольца, видатного укр. вченого-патофізіолога, основоположника укр. школи пат. фізіології, ендокринології і геронтології, організатора укр. науки, та Дню фармацевта, Одеса, Вересень 24, 2021. Одеса: Міжнародний гуманітарний університет, 2021. С. 27-30.
57. Хромильова О. В. Щодо поєднання гліцину та тіотриазоліну в одній лікарській формі // Актуальні питання фармацевтич. і медич. науки та практики. 2019. Т. 12, №2 (30). С. 181-185.
58. Хилькевич Е. Г. Витамины для беременных // Медицинский совет. 2017. № 2. С. 48-50.
59. Шевченко А.М. Таблетки не обычные, а подъязычные // Новая аптека. 2016. № 1. С. 61-63.
60. Ahmed R. G. Hypothyroidism and brain developmental players // Thyroid Res. 2015. Vol. 8 (2). P. 1-12.
61. Gene expression patterns of the 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 2 enzyme in human placenta from intrauterine growth restriction: the role of impaired fetomaternal glucocorticoid metabolism. B. Borzsonyi et al. // Europ. J. Obstet. Gynecol. 2012. Vol. 161. № 1. P. 12-17.
62. Carnitine granulate and methods for its production. Pat. 9066868 (US) ; заявл. 03.06.2013 ; опубл. 30.06.2015. 6 с. Режим доступу : <http://patft.uspto.gov>. (дата звернення 15.03.2021).

63. Dietary L-arginine supplementation enhances placental growth and reproductive performance in sows/ K. Gao et al. //Amino Acids. 2012. Vol. 42, № 6. P. 2207-2214.
64. Kamyshan A. S. New drug for sublingual application. Topical issues of new medicines development”, dedicated to the 150 th anniversary of the birth of M. O. Valyashko: Abstracts of XXVII International Scientific And Practical Conference of Young Scientists And Student, Kharkiv, March 18-20, 2021. Kharkiv : NUPh, 2021. P. 193-194.
65. The development of the dosage form with L-carnitine for children/ O. M. Bezchasnyuk et al. // Вісник фармації. 2014. № 1. С. 26-30.
66. URL :<https://zsz.pp.ua/dipiridamol-pri-vagitnosti-dlya-chogoprizachayut-preparat-protipokazannya-instrukciya-po-zastosuvannyu-analogi-ta-vidguki/> (Date of access: 16.11.2021).

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

ПУБЛІКАЦІЇ ЗА ТЕМАТИКОЮ МАГІСТЕРСЬКОЇ РОБОТИ

КАМИШАН АЛЛИ

Патент України на корисну модель

 <p style="text-align: center;">ПАТЕНТ</p> <p style="text-align: center;">НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ № 143851</p> <p style="text-align: center;">ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ У ВИГЛЯДІ СУБЛІНГВАЛЬНИХ ТАБЛЕТОК ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ НЕГАТИВНОГО ВПЛИВУ НА ГОРМОНАЛЬНИЙ СТАТУС ВАГТНИХ ЧИННИКІВ РІЗНОЇ ЕТІОЛОГІЇ</p> <p>Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".</p> <p>Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі 10.08.2020.</p> <p>Заступник Міністра розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України <i>Д.О. Романович</i></p>	<p style="text-align: right;">(11) 143851</p> <p>(19) UA (51) МПК (2020.01) A61K 31/205 (2006.01) A61K 31/798 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01) A61P 5/00</p> <hr/> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p>(21) Номер заявки: u 2020 02113</p> <p>(22) Дата подання заявки: 30.03.2020</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.08.2020</p> <p>(46) Дата публікації відомостей про видану патенту та номер бюлетеня: 10.08.2020, Бюл. № 15</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p>(72) Винахідники: Кустова Світлана Петрівна, UA, Караченцев Юрій Іванович, UA, Сергієнко Лоріана Юріївна, UA, Бойко Марина Олександрівна, UA, Матвєєва Тетяна Вікторівна, UA, Нікішина Людмила Євгенівна, UA, Черняєва Олена Іванівна, UA, Лукацька Любов Львівна, UA, Гезоркян Аїда Рубенівна, UA, Камишан Алла Сергіївна, UA, Перець Олена Вікторівна, UA, Бондаренко Тетяна Вікторівна, UA, Волохов Ігор Вікторович, UA</p> <p>(73) Власник: ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ПРОБЛЕМ ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ ІМ. В.Я. ДАНИЛЕВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ", вул. Альчевських, 10, м. Харків, 61002, UA</p> </td> </tr> </table> <hr/> <p>(54) Назва корисної моделі: ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ У ВИГЛЯДІ СУБЛІНГВАЛЬНИХ ТАБЛЕТОК ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ НЕГАТИВНОГО ВПЛИВУ НА ГОРМОНАЛЬНИЙ СТАТУС ВАГТНИХ ЧИННИКІВ РІЗНОЇ ЕТІОЛОГІЇ</p> <hr/> <p>(57) Формула корисної моделі: 1. Фармацевтична композиція для профілактики негативного впливу на гормональний статус вагітних чинників різної етіології, що містить активні сполуки лівокарнітину гідрохлорид або основу та гліцерин, яка відрізняється</p>	<p>(21) Номер заявки: u 2020 02113</p> <p>(22) Дата подання заявки: 30.03.2020</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.08.2020</p> <p>(46) Дата публікації відомостей про видану патенту та номер бюлетеня: 10.08.2020, Бюл. № 15</p>	<p>(72) Винахідники: Кустова Світлана Петрівна, UA, Караченцев Юрій Іванович, UA, Сергієнко Лоріана Юріївна, UA, Бойко Марина Олександрівна, UA, Матвєєва Тетяна Вікторівна, UA, Нікішина Людмила Євгенівна, UA, Черняєва Олена Іванівна, UA, Лукацька Любов Львівна, UA, Гезоркян Аїда Рубенівна, UA, Камишан Алла Сергіївна, UA, Перець Олена Вікторівна, UA, Бондаренко Тетяна Вікторівна, UA, Волохов Ігор Вікторович, UA</p> <p>(73) Власник: ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ПРОБЛЕМ ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ ІМ. В.Я. ДАНИЛЕВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ", вул. Альчевських, 10, м. Харків, 61002, UA</p>
<p>(21) Номер заявки: u 2020 02113</p> <p>(22) Дата подання заявки: 30.03.2020</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.08.2020</p> <p>(46) Дата публікації відомостей про видану патенту та номер бюлетеня: 10.08.2020, Бюл. № 15</p>	<p>(72) Винахідники: Кустова Світлана Петрівна, UA, Караченцев Юрій Іванович, UA, Сергієнко Лоріана Юріївна, UA, Бойко Марина Олександрівна, UA, Матвєєва Тетяна Вікторівна, UA, Нікішина Людмила Євгенівна, UA, Черняєва Олена Іванівна, UA, Лукацька Любов Львівна, UA, Гезоркян Аїда Рубенівна, UA, Камишан Алла Сергіївна, UA, Перець Олена Вікторівна, UA, Бондаренко Тетяна Вікторівна, UA, Волохов Ігор Вікторович, UA</p> <p>(73) Власник: ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ПРОБЛЕМ ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ ІМ. В.Я. ДАНИЛЕВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ", вул. Альчевських, 10, м. Харків, 61002, UA</p>		

Продовж. дод. А

<p>МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ</p>  <p>СУЧАСНА ФАРМАЦІЯ: ІСТОРИЯ, РЕАЛІЇ ТА ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ</p> <p>Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України</p> <p>19-20 вересня 2019 р. м. Харків</p> <p>У 2 томах Том 1</p> <hr/> <p>MODERN PHARMACY: HISTORY, REALITIES AND PROSPECTS OF DEVELOPMENT</p> <p>Proceedings of the scientific-practical conference with international participation, dedicated to the 20th anniversary of the founding of the Day of the Pharmaceutical Worker of Ukraine</p> <p>September 19-20, 2019 Kharkiv</p> <p>In two volumes Volume 1</p> <p>Харків НФаУ 2019</p>	<p>Кутова С. П., Сергієнко Л. Ю., Бойко М. О., Матвєєва Т. В., Камішан А. С. Обґрунтування вибору діючих речовин комбінованого засобу для первинної профілактики гестаційної обумовлених захворювань.....137</p> <p>Коваленко С.М. До питання повернення лікарських засобів незалежної якості у аптечні заклади.....139</p> <p>Накітвіна М.В., Лебеденчук О.В. Особливості стандартизації та сертифікації органічних косметичних засобів.....141</p> <p>Подорожна М.Г., Гладух С.В. Розробка гелю на основі ліпофільного екстракту шпиків змелю.....143</p> <p>Маньківський О.А., Маньківська К.Г., Сайко І.В., Сікорак А.А., Чухов В.І., Капельня І.Г. Розробка складу та технології дистиляції добавки з гіполіпідемічною та антиоксидантною активністю.....145</p> <p>Yelafina N., Tarov V. Amber-silica composite and its hydrate properties.....147</p> <p>Семєнова К.М., Алмазєва Л.Г. Етапи розробки антиоксидантного ісквційного препарату з гіалуроновою кислотою.....149</p> <p>Алмазєва М.С., Дівицьких Н.В. Розробка складу багатоконпонентного лікарського засобу для лікування ієрпротатії.....151</p> <p>John Ozuko Orio Modulator complex nutraceuticals.....153</p> <p>Ковалєвська І.В., Рубан О.А., Кутова О.В. Використання допоміжних речовин у технології твердих дисперсій та методи їх дослідження.....154</p> <p>Дігачова О.А., Баранова І.І., Чуб О.В. Особливості розробки сучасного кондиціонуючого засоби.....156</p> <p>СЕКЦІЯ 3 Біофармацевтичні аспекти створення екстемпоральних лікарських засобів. Удосконалення складу і технології алопатичних і гомеопатичних лікарських засобів</p> <p>Данькевич О.С., Орловська Н.Ф. Розробка технології екстемпоральної мазі з «Синафаном».....158</p> <p>Клясова К.Г., Бушуєва І.В., Парченко В.В. Фармакокінетичні дослідження трифузалу у агіальних супутниках.....161</p> <p>Борисенко Н. М., Бушуєва І. В., Парченко В.В. Розробка методики кількісного спектрофотометричного визначення трифузалу в ісквційному розчині.....163</p> <p>Shulga L., Rohk-Atia S., Beztseva T., Gubchenko T. Creation of extemporaneous drugs for use in therapeutic dentistry.....165</p> <p>Буряк М.В., Ярих Т.Г. Перспективи розробки м'язового лікарського засобу для лікування запальних захворювань червоної кайми губ.....168</p> <p>Вишневська Л.І., Ромаш К.П. Приоритети створення гомеопатичного лікарського препарату для лікування нікотинної залежності.....170</p> <p>СЕКЦІЯ 4 Сучасний стан та перспективи використання лікарських рослин і розробки фітогенеративних засобів</p> <p>Ніколаєва Л.Г., Майстат Т.В., Черкасов О.П. Терапевтична відповідь на корекцію лікування ВІЛ-асоційованого туберкульозу за допомогою лікарських рослин.....174</p> <p>Кучмістова О.Ф., Кучмістов В.О., Коваленко С.В. Контент-аналіз сучасного стану лікарського рослинництва у загальноосвітньому масштабі.....176</p> <p>Король В.В., Рибак В.А. Дослідження гідроксикоричних кислот плодів <i>Lythium barbarum</i>.....179</p> <p>372</p>
<p>МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ КАФЕДРА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ КАФЕДРА ЗАВОДСЬКОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ</p>  <p>Матеріали V Міжнародної науково-практичної Інтернет - конференції</p> <p>«Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії»</p> <p>«TECHNOLOGICAL AND BIOPHARMACEUTICAL ASPECTS OF DRUGS DEVELOPING WITH DIFFERENT ORIENTATION OF ACTION»</p> <p>26 листопада 2020 року м. Харків</p> 	<p>Розробка складу препарату для працюючих у важких умовах Кутавська Т.П., Маньківський О.А.....267</p> <p>Перспективи розробки м'язових лікарських форм на основі екстрактних препаратів культивованої сировини родючки лікарського (<i>Sanguisorba officinalis L.</i>) Куцуря В. В., Воронкіна А. С., Тозюк О. Ю.....268</p> <p>Аналіз ретиноїдів з позиції їх терапевтичного та косметичного застосування Кудрявцева К. С., Кухтенко Г. П., Кран О. С.....269</p> <p>Розробка складу ліпосомальних емульсійних косметичних засобів лікувально-профілактичного призначення Кулик О.М., Бессарабов В.І., Страшний В.В.....271</p> <p>Вивчення асортименту нестероїдних протизапальних засобів в Україні Купрівченко А., Левичкова Ю.В., Чухенко В.М.....272</p> <p>Актуальність застосування м'язових лікарських форм при ліуванні стоматологічних захворювань Кушмарцева В. С., Ярих Т. Г., Олійник С. В.....274</p> <p>Пошук нових комбінованих засобів для ліування ендокринопатій різного генезу Кутова С. П., Бойко М. О., Матвєєва Т. В., Вишневська Л. І., Камішан А. С.....275</p> <p>Варіації задачі оптимізації в фармацевтичних дослідженнях Кутова О.В., Ковалєвська І.В., Сагайдак-Нікітчук Р.В.....277</p> <p>Натуральна та органічна косметична продукція : нормативне регулювання Кухтенко Г.П., Башура О.Г., Кран О.С.....281</p> <p>Створення нового комбінованого лікарського засобу на основі гамма-аміномасляної кислоти та морфолінію тіаглату Кучеренко Л.І., Хроміцькова О.В., Беліничев І.Ф.....283</p> <p>611</p>

Продовж. дод. А

<p style="text-align: center;">SCI-CONF.COM.UA</p> <p style="text-align: center;">PRIORITY DIRECTIONS OF SCIENCE AND TECHNOLOGY DEVELOPMENT</p>  <p style="text-align: center;">ABSTRACTS OF II INTERNATIONAL SCIENTIFIC AND PRACTICAL CONFERENCE OCTOBER 25-27, 2020</p> <p style="text-align: center;">KYIV 2020</p>	<table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;">29</td> <td style="vertical-align: top;"><i>Мурашова О. В., Дворник І. Л.</i> АУТОІМУННИЙ ТИРЕОЇДИТ: ПОГЛЯДИ СЬОГОДЕННЯ</td> <td style="vertical-align: top;">132</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">30</td> <td style="vertical-align: top;"><i>Петрова Д. О., Федотов О. В.</i> СИНДРОМ ЕДВАРДСА: ПРИЧИНИ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ</td> <td style="vertical-align: top;">135</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">31</td> <td style="vertical-align: top;"><i>Пішеница В. М.</i> З-ПРОЦІННА ГІМНАСТИКА ШРОТ, ЯК ЗАСІБ ФІЗИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ СКОЛІОЗУ ДРУГОГО СТУПЕНЯ</td> <td style="vertical-align: top;">138</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">32</td> <td style="vertical-align: top;"><i>Розуменко А. О., Розуменко В. О., Пасечник О. В., Пасечник А. М.</i> РОЛЬ ПОРУШЕНЬ ОКЛЮЗИЙНИХ СПІВВІДНОШЕНЬ ПРИ ВИДАЛЕННІ ТРЕТЬОГО МОЛЯРУ</td> <td style="vertical-align: top;">143</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">33</td> <td style="vertical-align: top;"><i>Сичов С. О., Іргашов Р. Ш.</i> КОМПЛЕКСНА ФІЗИЧНА РЕАБІЛІТАЦІЯ ПРИ РЕВМАТОЙДНОМУ АРТРИТІ</td> <td style="vertical-align: top;">145</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">34</td> <td style="vertical-align: top;"><i>Чураков А. Я., Диденко А. Б., Гапоненко О. А.</i> ТКАНЕВЫЕ МАКРОФАГИ. ПАНОРАМНАЯ ДИАГНОСТИКА И БИОЭНЕРГОИНФОРМАЦИОННАЯ КОРРЕКЦИЯ</td> <td style="vertical-align: top;">151</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">35</td> <td style="vertical-align: top;"><i>Гаприцук Л. М., Печеник В. І.</i> АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ ТА ДОЗУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ, ЩО МІСТЯТЬ ФОЛІСВУ КИСЛОТУ</td> <td style="vertical-align: top;">158</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">36</td> <td style="vertical-align: top;"><i>Кустова С. П., Бойко М. О., Матасова Т. В., Камішан А. С.</i> ВИВЧЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ КОМПОНЕНТІВ ЗАСОБУ, ЩО ПОКРАЩУЄ ГОРМОНАЛЬНИЙ СТАН ВАГІТНИХ</td> <td style="vertical-align: top;">162</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">37</td> <td style="vertical-align: top;"><i>Погосян О. Г., Полуян С. М.</i> ВИВЧЕННЯ РИЗИКУ ІНТОКСИКАЦІЇ АМІНОФІЛНОМ В ПРОЦЕСІ БІОТРАНСФОРМАЦІЇ</td> <td style="vertical-align: top;">168</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">38</td> <td style="vertical-align: top;"><i>Самборський О. С., Петрів Г. В.</i> АНАЛІЗ РИНКУ КОМПЛЕКСНИХ ВІТАМІННИХ ПРЕПАРАТІВ, ЩО МІСТЯТЬ РЕТИНОЛ</td> <td style="vertical-align: top;">171</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">ХИМИЧЕСКИЕ НАУКИ</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">39</td> <td style="vertical-align: top;"><i>Алихмина А. В., Власенко Н. С., Коваленко І. В.</i> СОБІЯЧНІ ПАНЕЛІ В ЯКОСТІ АЛЬТЕРНАТИВНИХ ДЖЕРЕЛ ЕНЕРГІЇ</td> <td style="vertical-align: top;">174</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">40</td> <td style="vertical-align: top;"><i>Бойко О. П., Гудименко А. М., Мустаця О. П.</i> ЕЛЕКТРОХІМІЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РАСПЛАВОВ НА ОСНОВЕ ТРЕХКОМПОНЕНТНОЙ СИСТЕМЫ Al, Na, Li/Cl</td> <td style="vertical-align: top;">178</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">41</td> <td style="vertical-align: top;"><i>Мустаця О. П.</i> ШЛЯХИ РЕАЛІЗАЦІЇ ЕЛЕКТРОЛІЗУ РОЗПЛАВІВ ІЗ ІОННО-ЕЛЕКТРОННОЮ ПРОВІДНІСТЮ</td> <td style="vertical-align: top;">185</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">42</td> <td style="vertical-align: top;"><i>Продайко С. Д., Власенко Н. С.</i> БІОПАЛІВНО ЯК АЛЬТЕРНАТИВНЕ ДЖЕРЕЛО ЕНЕРГІЇ</td> <td style="vertical-align: top;">192</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">43</td> <td style="vertical-align: top;"><i>Ткач В. В., Іскариця В. В., Петрусак Т. В., Гірка О. Ю.</i> 10 ХІМІЧНИХ ТА ХІМІКО-МАТЕМАТИЧНИХ ЗАВДАНЬ В БРАЗИЛЬСЬКОМУ СТИЛІ НА ТЕМУ ПОПУЛЯРНИХ ПІСЕНЬ</td> <td style="vertical-align: top;">195</td> </tr> </table>	29	<i>Мурашова О. В., Дворник І. Л.</i> АУТОІМУННИЙ ТИРЕОЇДИТ: ПОГЛЯДИ СЬОГОДЕННЯ	132	30	<i>Петрова Д. О., Федотов О. В.</i> СИНДРОМ ЕДВАРДСА: ПРИЧИНИ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ	135	31	<i>Пішеница В. М.</i> З-ПРОЦІННА ГІМНАСТИКА ШРОТ, ЯК ЗАСІБ ФІЗИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ СКОЛІОЗУ ДРУГОГО СТУПЕНЯ	138	32	<i>Розуменко А. О., Розуменко В. О., Пасечник О. В., Пасечник А. М.</i> РОЛЬ ПОРУШЕНЬ ОКЛЮЗИЙНИХ СПІВВІДНОШЕНЬ ПРИ ВИДАЛЕННІ ТРЕТЬОГО МОЛЯРУ	143	33	<i>Сичов С. О., Іргашов Р. Ш.</i> КОМПЛЕКСНА ФІЗИЧНА РЕАБІЛІТАЦІЯ ПРИ РЕВМАТОЙДНОМУ АРТРИТІ	145	34	<i>Чураков А. Я., Диденко А. Б., Гапоненко О. А.</i> ТКАНЕВЫЕ МАКРОФАГИ. ПАНОРАМНАЯ ДИАГНОСТИКА И БИОЭНЕРГОИНФОРМАЦИОННАЯ КОРРЕКЦИЯ	151	ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ			35	<i>Гаприцук Л. М., Печеник В. І.</i> АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ ТА ДОЗУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ, ЩО МІСТЯТЬ ФОЛІСВУ КИСЛОТУ	158	36	<i>Кустова С. П., Бойко М. О., Матасова Т. В., Камішан А. С.</i> ВИВЧЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ КОМПОНЕНТІВ ЗАСОБУ, ЩО ПОКРАЩУЄ ГОРМОНАЛЬНИЙ СТАН ВАГІТНИХ	162	37	<i>Погосян О. Г., Полуян С. М.</i> ВИВЧЕННЯ РИЗИКУ ІНТОКСИКАЦІЇ АМІНОФІЛНОМ В ПРОЦЕСІ БІОТРАНСФОРМАЦІЇ	168	38	<i>Самборський О. С., Петрів Г. В.</i> АНАЛІЗ РИНКУ КОМПЛЕКСНИХ ВІТАМІННИХ ПРЕПАРАТІВ, ЩО МІСТЯТЬ РЕТИНОЛ	171	ХИМИЧЕСКИЕ НАУКИ			39	<i>Алихмина А. В., Власенко Н. С., Коваленко І. В.</i> СОБІЯЧНІ ПАНЕЛІ В ЯКОСТІ АЛЬТЕРНАТИВНИХ ДЖЕРЕЛ ЕНЕРГІЇ	174	40	<i>Бойко О. П., Гудименко А. М., Мустаця О. П.</i> ЕЛЕКТРОХІМІЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РАСПЛАВОВ НА ОСНОВЕ ТРЕХКОМПОНЕНТНОЙ СИСТЕМЫ Al, Na, Li/Cl	178	41	<i>Мустаця О. П.</i> ШЛЯХИ РЕАЛІЗАЦІЇ ЕЛЕКТРОЛІЗУ РОЗПЛАВІВ ІЗ ІОННО-ЕЛЕКТРОННОЮ ПРОВІДНІСТЮ	185	42	<i>Продайко С. Д., Власенко Н. С.</i> БІОПАЛІВНО ЯК АЛЬТЕРНАТИВНЕ ДЖЕРЕЛО ЕНЕРГІЇ	192	43	<i>Ткач В. В., Іскариця В. В., Петрусак Т. В., Гірка О. Ю.</i> 10 ХІМІЧНИХ ТА ХІМІКО-МАТЕМАТИЧНИХ ЗАВДАНЬ В БРАЗИЛЬСЬКОМУ СТИЛІ НА ТЕМУ ПОПУЛЯРНИХ ПІСЕНЬ	195
29	<i>Мурашова О. В., Дворник І. Л.</i> АУТОІМУННИЙ ТИРЕОЇДИТ: ПОГЛЯДИ СЬОГОДЕННЯ	132																																																		
30	<i>Петрова Д. О., Федотов О. В.</i> СИНДРОМ ЕДВАРДСА: ПРИЧИНИ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ	135																																																		
31	<i>Пішеница В. М.</i> З-ПРОЦІННА ГІМНАСТИКА ШРОТ, ЯК ЗАСІБ ФІЗИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ СКОЛІОЗУ ДРУГОГО СТУПЕНЯ	138																																																		
32	<i>Розуменко А. О., Розуменко В. О., Пасечник О. В., Пасечник А. М.</i> РОЛЬ ПОРУШЕНЬ ОКЛЮЗИЙНИХ СПІВВІДНОШЕНЬ ПРИ ВИДАЛЕННІ ТРЕТЬОГО МОЛЯРУ	143																																																		
33	<i>Сичов С. О., Іргашов Р. Ш.</i> КОМПЛЕКСНА ФІЗИЧНА РЕАБІЛІТАЦІЯ ПРИ РЕВМАТОЙДНОМУ АРТРИТІ	145																																																		
34	<i>Чураков А. Я., Диденко А. Б., Гапоненко О. А.</i> ТКАНЕВЫЕ МАКРОФАГИ. ПАНОРАМНАЯ ДИАГНОСТИКА И БИОЭНЕРГОИНФОРМАЦИОННАЯ КОРРЕКЦИЯ	151																																																		
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ																																																				
35	<i>Гаприцук Л. М., Печеник В. І.</i> АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ ТА ДОЗУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ, ЩО МІСТЯТЬ ФОЛІСВУ КИСЛОТУ	158																																																		
36	<i>Кустова С. П., Бойко М. О., Матасова Т. В., Камішан А. С.</i> ВИВЧЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ КОМПОНЕНТІВ ЗАСОБУ, ЩО ПОКРАЩУЄ ГОРМОНАЛЬНИЙ СТАН ВАГІТНИХ	162																																																		
37	<i>Погосян О. Г., Полуян С. М.</i> ВИВЧЕННЯ РИЗИКУ ІНТОКСИКАЦІЇ АМІНОФІЛНОМ В ПРОЦЕСІ БІОТРАНСФОРМАЦІЇ	168																																																		
38	<i>Самборський О. С., Петрів Г. В.</i> АНАЛІЗ РИНКУ КОМПЛЕКСНИХ ВІТАМІННИХ ПРЕПАРАТІВ, ЩО МІСТЯТЬ РЕТИНОЛ	171																																																		
ХИМИЧЕСКИЕ НАУКИ																																																				
39	<i>Алихмина А. В., Власенко Н. С., Коваленко І. В.</i> СОБІЯЧНІ ПАНЕЛІ В ЯКОСТІ АЛЬТЕРНАТИВНИХ ДЖЕРЕЛ ЕНЕРГІЇ	174																																																		
40	<i>Бойко О. П., Гудименко А. М., Мустаця О. П.</i> ЕЛЕКТРОХІМІЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РАСПЛАВОВ НА ОСНОВЕ ТРЕХКОМПОНЕНТНОЙ СИСТЕМЫ Al, Na, Li/Cl	178																																																		
41	<i>Мустаця О. П.</i> ШЛЯХИ РЕАЛІЗАЦІЇ ЕЛЕКТРОЛІЗУ РОЗПЛАВІВ ІЗ ІОННО-ЕЛЕКТРОННОЮ ПРОВІДНІСТЮ	185																																																		
42	<i>Продайко С. Д., Власенко Н. С.</i> БІОПАЛІВНО ЯК АЛЬТЕРНАТИВНЕ ДЖЕРЕЛО ЕНЕРГІЇ	192																																																		
43	<i>Ткач В. В., Іскариця В. В., Петрусак Т. В., Гірка О. Ю.</i> 10 ХІМІЧНИХ ТА ХІМІКО-МАТЕМАТИЧНИХ ЗАВДАНЬ В БРАЗИЛЬСЬКОМУ СТИЛІ НА ТЕМУ ПОПУЛЯРНИХ ПІСЕНЬ	195																																																		
<p style="text-align: center;">МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ</p> <p style="text-align: center;">TOPICAL ISSUES OF NEW MEDICINES DEVELOPMENT</p> <p style="text-align: center;">МАТЕРІАЛИ XXVIII МІЖНАРОДНОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ МОЛОДИХ ВЧЕНИХ ТА СТУДЕНТІВ ПРИСВЯЧЕНОЇ 150-РІЧЦЮ З ДНЯ НАРОДЖЕННЯ М.О. ВАЛЯШКА</p> <p style="text-align: center;">18-19 березня 2021 року м. Харків</p> <p style="text-align: center;">Харків НФаУ 2021</p>	<p>tissue resistance, prevents abnormal proliferation and differentiation of fibroblasts with the formation of hypertrophic and keloid scars.</p> <p>Conclusions. Despite the progress made in the treatment of purulent-inflammatory processes, including combined ointments, it should be pointed that the creation of new semisolid MF with substances that stimulate reparative processes remains relevant.</p> <p style="text-align: center;">NEW DRUG FOR SUBLINGUAL APPLICATION Kamyshyan A. S. Scientific supervisor: L. I. Vyshevska National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine ln.kamysh@gmail.com</p> <p>Introduction. Sublingual (under the tongue) administration of drugs is based on the fact that the mucous membrane of the oral cavity has a rich blood supply, especially in the area of the tongue and its root. This administration of drugs ensures their rapid entry into the systemic bloodstream, bypassing the liver, with a high degree of bioavailability and accordingly the rapid development of the therapeutic effect. Preparations for sublingual use belong to different pharmacological groups, namely inorganic salts, monosaccharides, amino acids and other low molecular weight organic compounds, that have different spectra of therapeutic action.</p> <p>The clear representatives of these are drugs, which based on glycine. Chemical structure of glycine is a common substitute aliphatic amino acid, which synthesizes in the body of every person. Glycine ingests through the gastrointestinal tract firstly to the liver with the bloodstream, where it is used for protein synthesis. When glycine is used sublingually, it is absorbed into the bloodstream and enters the brain immediately. Under the action of glycine, neurons produce less glutamic acid, which has a "stimulating" effect, and more - gamma-aminobutyric acid, which exhibits "inhibitory" activity, including pregnant women.</p> <p>In developing of the new drug for the prevention of negative effects on the hormonal status of pregnant women of various etiologies, primarily stress, it was proposed to use in its composition as a second active ingredient - glycine.</p> <p>Therefore, an important step in the development was finding out about the technology of obtaining a dosage form for sublingual use.</p> <p>Aim. Identify the technological aspects of creating a tool in the form of sublingual tablets.</p> <p>Materials and methods. Object - a new drug, which based on glycine for sublingual use. Methods - pharmaceutical technology.</p> <p>Results and discussion. It is known that under conditions of sublingual administration, it is important to evenly and completely absorb the appropriate dosage form, otherwise the flow of active substance into the blood decreases and the effectiveness of therapy decreases.</p> <p>To achieve such decomposition is possible by using one or more excipients. The choice should be made among organic compounds, possibly in the form of hydrates, namely dextrose monohydrate, malto-dextrin, lactose monohydrate, dextrin, mannitol, sorbitol, xylitol, sucrose and lactose, in an amount of 15 to 75% by weight.</p> <p>A necessary requirement for sublingual tablets is the addition of a component that absorbs liquid upon contact in a liquid medium and promotes disintegration. The water-swellable excipient may be selected from superdisintegrants such as croscarmellose, croscarmellose, sodium starch glycolate, cellulose derivatives (microcrystalline cellulose), starch, alginic acid and inorganic clays (approximately bentonite, aluminosilicate from aluminosilicates), up to 5% of the total weight of the tablet.</p> <p style="text-align: center;">193</p>																																																			

Продовж. дод. А

<p style="text-align: center;"> МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ КАФЕДРА АПТЕЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ </p> <p style="text-align: center;"> MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY (NUPh) DEPARTMENT OF PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY OF DRUGS </p> <p style="text-align: center;"> СУЧАСНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ ЕКСТЕМПОРАЛЬНИХ АЛОПАТИЧНИХ, ГОМЕОПАТИЧНИХ І КОСМЕТИЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ </p> <p style="text-align: center;"> MODERN ASPECTS OF EXTEMPORANEOUS ALLOPATHIC, HOMEOPATHIC AND COSMETIC MEDICINES CREATION </p> <p style="text-align: center;"> ЗБІРНИК НАУКОВИХ ПРАЦЬ collection of scientific works </p> <p style="text-align: center;"> ХАРКІВ KNARKIV 2021 </p>	<p style="text-align: right;">Сучасні аспекти створення екстемпоральних лікарських засобів 107</p> <p>АНАЛІЗ ПЕРСПЕКТИВ РОЗВИТКУ ЛІКАРСЬКИХ КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ ЯК КАТЕГОРІЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ПРОДУКЦІЇ В АПТЕЧНИЙ МЕРЕЖІ УКРАЇНИ 52 Казарова І.С., Лебединець В.О., Казарова В.С.</p> <p>АКТУАЛЬНІСТЬ СТВОРЕННЯ ГЕЛЮ ВЕНОТОНІЗУЮЧОЇ ДІЇ 55 Кириленко А.В., Вишневська Л.І., Холденкова Н.В.</p> <p>НЕЗВІЧАЙНИЙ БІШОФІТ – ЗАСТОСУВАННЯ ПРИРОДНОГО МІНЕРАЛУ У МЕДИЧНИЙ ПРАКТИЦІ 57 Кирилова К.В., Орловецька Н.Ф.</p> <p>ДИСТАНЦІЙНЕ НАВЧАННЯ І КАРАНТИН У ПЕРІОД ПАНДЕМІЇ COVID-19 60 Коваль А.О., Криський О.С., Коваль В.А., Марченко М.В.</p> <p>РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ВОССТАНАВЛИВАЮЩЕГО КОСМЕТИЧЕСКОГО КРЕМА НА ОСНОВЕ ЛАМЕЛЛЯРНОЙ ЭМУЛЬСИИ 63 Ковтун Ю.В., Прокалович М.А.</p> <p>ВІВЧЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ЕКСТРАКТУ З ЛІСТЯ СЛИВИ ЗВІЧАЙНОЇ (<i>PRUNUS DOMESTICA</i>) 65 Кравченко В.М., Сенюк І.В., Ленчик Л.В., Шовкова О.В.</p> <p>ВИБІР ПІДСОЛЮДЖУВАЧА ЗАСОБУ У ФОРМІ СУБЛІМГВАЛЬНИХ ТАБЛЕТОК 67 Кустова С.П., Вишневська Л.І., Камішан А.С., Бойко М.О., Матвєєва Т.В.</p> <p>АКТУАЛЬНІСТЬ РОЗРОБКИ ВІТАМІННОГО СИРОПУ З ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ 69 Марченко М.В., Коваль А.О., Ель Гудедрор Саад А.І.І.І.І.І.</p> <p>РОЗРОБКА ПЕСАРІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АДНЕКСИТУ 70 Музичук А.В., Криклива І.О.</p> <p>ПЕРСПЕКТИВНІСТЬ РОЗРОБКИ ПЛАСТИРІВ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ 71 Олефір А.І., Вишневська Л.І.</p> <p>ЗАСОБИ ДЛЯ ФІКСАЦІЇ ЗУБНИХ ПРОТЕЗІВ 72 Половко Н.П., Дерев'янко І.</p> <p>СРАВНИТЕЛЬНАЯ БОТАНИКО-ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАСТЕНИЙ РОДА ШАЛФЕЙ – <i>SALVIA OFFICINALIS</i> L. И <i>SALVIA SCLAREA</i> L. 75 Рахмонов А.У., Махсудов К.С., Мусоев Р.С., Мусоедова С.М., Штиряк О.С.</p> <p style="text-align: center;">Национальный фармацевтический университет, м. Харків, Україна</p>
<p style="text-align: center;"> МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ </p> <p style="text-align: center;"> YOUTH PHARMACY SCIENCE </p> <p style="text-align: center;"> МАТЕРІАЛИ І ВСЕУКРАЇНСЬКОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ </p> <p style="text-align: center;"> 27-29 квітня 2021 року м. Харків </p> <p style="text-align: center;"> Харків НФаУ 2021 </p> <p style="text-align: center;">1</p>	<p>дорівнює 5 мм, також за показниками вивільнення екстрактивних речовин. А оптимальний термін екстракції має бути не менше, ніж 60 хвилин за умови використання роторного випаровувача – екстрактора, що обертається та зануреного у киплячу водну баню при температурі 60°C. Отриманий таким чином екстракт випаровували під вакуумом та висушували у сушильній шафі. Для підвищення плинності порошку отриманого сумарного сухого екстракту додавали мальтодекстрин в кількості 10%.</p> <p>Висновки. Розроблена технологія отримання сумарного сухого екстракту та фітосаю на його основі. Проведений контроль якості показав повну відповідність кінцевої продукції вимогам ДФУ.</p> <p>ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ГЕСТАЦІЙНО ОБУМОВЛЕНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ Камішан А.С. Науковий керівник: Вишневська Л.І. Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна la.kamysh@gmail.com</p> <p>Вступ. Ендокринні захворювання за поширеністю, впливом на якість і тривалість життя, а також економічними витратами є однією із найважливіших проблем сучасної клінічної медицини. Стрімко зростаючу кількість ендокринних та гормонально залежних патологій пов'язують з накопиченням у навколишньому середовищі негативних чинників, стресом і розповсюдженням пагубних звичок.</p> <p>Найбільшою шкоди цей вплив завдає в так звані «критичні» періоди життя, до яких належить стан вагітності, ускладнюючи її перебіг або часто призводячи до її зриву, а також віддзеркалюється на здоров'ї народжених дітей. Репродуктивна система плода вважається екологічно вразливою, що проявляється у змінах терміну та перебігу статевого дозрівання, зниженню фертильності в чоловіків та жінок, розвитку ранньої мено- та андропаузи, поширенням онкологічних захворювань передміхурової та молочних залоз.</p> <p>У зв'язку з цим, терапевтичні засоби, які здатні впливати на негативну дію чинників різної етіології і покращувати стан вагітних жінок, повинні бути комплексними.</p> <p>Мета дослідження. Розробка комбінованого засобу для профілактики гестаційно обумовлених захворювань.</p> <p style="text-align: center;">91</p>

Продовж. дод. А

<p>МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ ЛІВВІСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ім. ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО СТУДЕНТСЬКЕ НАУКОВО-ТОВАРИСТВО</p> <p>MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE DANYLO HALETSKYI LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY STUDENTS' SCIENTIFIC SOCIETY</p>  <p>МАТЕРІАЛИ MATERIALS of 82nd LVIV YOUNG SCIENTISTS INTERNATIONAL CONFERENCE</p> <p>ЛьВІВ - 2021 - LVIV</p> 	<p>ветеринарній медицині України. До серійного виробництва та реалізації ВП, субстанції, готові корми, кормові добавки допускаються тільки після реєстрації Державним комітетом ветеринарної медицини. Реєстрація ЛЗ для тварин потребує проведення відповідних досліджень для розв'язання питання про можливість використання ЛЗ для тварин у ветеринарії та тваринництві. Фармаконадгляд ВП в Україні здійснює державний регуляторний орган — Національне агентство ВП та кормових добавок, а ветеринарних імунобіологічних препаратів — Державний науково-контрольний інститут біотехнології і штамів мікроорганізмів. Набір даних про зареєстровані в Україні ветеринарну продукцію (ВП, премікси, кормові добавки, готові корми) міститься у Реєстрі ВП, кормових добавок, преміксів та готових кормів. Варто зауважити, що на сьогодні державний контроль у сфері провадження господарської діяльності з виробництва та обігу ВП має підтримуватися адаптацією законодавчої бази.</p> <p>Висновки. В Україні на даний час є недостатньо розвинута система здійснення державного контролю за забезпеченням захисту здоров'я та благополуччя тварин. Існує потреба у підвищенні рівня обізнаності та навчання населення про особливості застосування і раціональне використання ЛЗ гуманної медицини для лікування та профілактики захворювань тварин. Необхідний активний підхід до розробки та впровадження відповідних профілактичних заходів для забезпечення раціонального використання ЛЗ для людей у ветеринарній медицині та тваринництві.</p> <p>ВИБІР МЕТОДИК КІЛЬКІСНОЇ ОЦІНКИ ДІОЧИХ РЕЧОВИН НОВОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ВАГІТНОСТІ Камішан Алла Чернявська Олена Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків, Україна Науковий керівник: - д.фарм.н., проф. Вишневецька Л. І.¹</p> <p>Вступ. Вагітність вважається критичним періодом в житті жінки, і на цей час існує багато факторів, що негативно впливають на її протікання. Питання профілактики наслідків для матері та дитини є актуальною задачею медицини. Тому пошук ефективних засобів профілактики доцільно проводити, в першу чергу, серед речовин природного походження, для яких важливою складовою є їх міксія характеристик.</p> <p>Мета дослідження. Визначити методики оцінки кількісного вмісту основних діючих речовин нового засобу для профілактики ускладнень при вагітності.</p> <p>Матеріали та методи. Згідно вимог ДФ України 2 вид. використовували фізико-хімічні методи дослідження.</p> <p>Результати. До складу нового засобу для перинотної профілактики гестаційно обумовлених ендокринопатій в якості основних діючих речовин увелили похідні карнітину та гліцини з дозуванням кожного по 100 мг, тому що саме ця кількість вважається найбільш пріємною та нетоксичною для вагітних. Карнітин застосовували у L-формі, яка є корисною для людини. Повідомляється, що пероральне застосування метаболічного препарату, до складу якого входить амінокислота лівокарнітин та комплекс Ко-факторів, у експериментальних тварин виявляє виразний корегуючий ефект на розвиток плодів та функціональний стан плаценти у матері зі стресом на ранніх етапах вагітності, запобігаючи гіперкортикоїдній обробці функціональних систем плода. Лівокарнітин - білий кристалічний порошок, гігроскопічний, легко</p> <p>28</p>
<p>МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ</p> <p>«ВІДКРИВАСМО НОВЕ СТОРІЧЧЯ: ЗДОБУТКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ» Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю Національного фармацевтичного університету</p> <p>10 вересня 2021 р. м. Харків</p> <p>Харків НФаУ 2021</p>	<p>ВІДКРИВАСМО НОВЕ СТОРІЧЧЯ: ЗДОБУТКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ густина, текучість, кут природного укосу, показник стисливості, коефіцієнт Гауснера) методи дослідження експериментальних порошкових мас.</p> <p>Отримані результати. Першочерговою задачею був вибір селеновмісної сполуки в якості другого активного фармацевтичного інгредієнту нової комбінованої лікарської форми похідного камфороїдної кислоти.</p> <p>Для корекції селенодефіциту використовують як речовини природного походження: неорганічні сполуки селену: елементарний, солі кислот (селеніт та селенат натрію); продукти біотрансформації сполук селену культурами дріжджів, водоростей, рослин (селенометіонін та селеноцетин у складі білків); селеновмісні ксенобіотики (сбселен, селенопіран), так і ті, що отримані шляхом хімічного синтезу (індивідуальні амінокислоти, селенометіонін, селеноцетин).</p> <p>Згідно Державного реєстру лікарських засобів України одним із перших офіційно зареєстрованим лікарським засобом селену був препарат «Цефасель», виробник (Цефак КГ, Німеччина). Діюча речовина: натрію селеніт; 1 таблетка 100 мкг містить 0.333 мг натрію селеніту пентагідрату (відповідає 100 мкг селену), сьогодні є також форми випуску, що містять 50 мкг та 300 мкг селену.</p> <p>Найбільш доступний селен як окремих, так і в полівітамінних/мультивітамінних добавках, що містять селенометіонін або також селеніт або селенат натрію.</p> <p>Отже, можна сказати, що найбільш розповсюдженою селеновмісною речовиною лікарських засобів та біологічно активних добавок є натрію селеніт, який можливо доцільно використовувати в якості другої основної діючої речовини нової комбінованої лікарської форми похідного камфороїдної кислоти.</p> <p>Селеновмісні препарати та добавки представлені різними лікарськими формами для перорального (таблетки, капсули, розчини) та парентерального використання (ін'єкційні розчини).</p> <p>У зв'язку з цим та з урахуванням фізико-хімічних та технологічних властивостей активних інгредієнтів пропонується розробка капсульованої лікарської форми.</p> <p>Висновки. Для ефективного лікування коморбідних станів (печінкова дисфункція, фертильність, патологія щитовидної залози) запропоновано новий комбінований засіб для перорального застосування на основі похідного камфороїдної кислоти.</p> <p>ВИЗНАЧЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ ОДЕРЖАННЯ ЗАСОБУ, ЩО ПОКРАЩУЄ СТАН ВАГІТНИХ Кустова С. П.¹, Вишневецька Л. І.², Камішан А. С.², Бойко М. О.¹, Матвеева Т. В.¹ ¹ Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», Харків, Україна ² Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна avotvet@gmail.com</p> <p>Вступ. Порушення системи репродукції жінок є особливо небезпечними, а боротьба з ними спричиняє величезні економічні збитки не тільки для самих пацієнтів та їх родин, а й для країни в цілому. Зростає випадків репродуктивних розладів пов'язаних із все ще існуючою обмеженістю наших знань відносно причин цих захворювань та вказують на недостатню ефективність профілактичних, діагностичних і лікувальних заходів на різних етапах.</p> <p>84</p>

Продовж. дод. А

<p>Афористичні висловлювання О. О. Богомольця</p> <p><i>Кожен на своїй ділянці повинен прагнути прожити життя не для себе - для людей, для Батьківщини. До цього я завжди прагнув ... Я все своє свідоме життя віддав людям, пошукам можливостей зробити життя довгим і позбавленим хвороб. Мій девіз: життя - це це не все, головне - служіння людям.</i></p> <p><i>Надмірна дратівливість, яка веде до чвари, скорочує життя.</i></p> <p><i>Ніякого пересичення, потрібно берегти бажання. Воно могутній стимул любові, творчості, довгого життя.</i></p> <p><i>Зловживання алкоголем може стати однією з причин утворення зляканих пухлин.</i></p> <p><i>Перший принцип цього розумного життя - робота. Працювати повинен весь організм.</i></p> <p><i>Розумний відпочинок, проста і здорова їжа, регулярний сон і чистота шкіри, заняття фізкультурою і спортом - ось важливі умови підтримки здоров'я і досягнення довголіття.</i></p> <p><i>Зловживання вином і тютюном дуже шкідливо відбивається на нервовій системі.</i></p> <p><i>Уміння продовжити життя - це перш за все вміння не скорочувати його.</i></p>	<div data-bbox="1053 291 1165 392" style="text-align: center;">  </div> <p style="text-align: center;">МІЖНАРОДНИЙ ГУМАНІТАРНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ФАКУЛЬТЕТ СТОМАТОЛОГІЇ ТА ФАРМАЦІЇ</p> <p style="text-align: center;">Сучасні проблеми фармакології, косметології та ароматології</p> <p style="text-align: center;">МАТЕРІАЛИ Науково-практичної конференції</p> <p style="text-align: center;">Присвячується 140-річчю з дня народження видатного українського ученого-патофізіолога, організатора української науки Олександра Олександровича Богомольця, та Дню Фармацевта</p> <div data-bbox="1181 627 1372 840" style="float: right;">  </div> <p style="text-align: center;">24 вересня 2021 р. м. Одеса</p>
	

УДК 577.164:18:615.453.6

С. П. Кустова¹канд. фарм. наук, ст. науковий співробітник,
завідувачка сектору технології лікарських форм**Л. І. Вишнеvsька**²

д. мед. наук, професор, завідувачка лабораторії аптечної технології ліків,

А. С. Камішан²

здобувач вищої освіти

М. О. Бойко¹канд. фарм. наук, ст. науковий співробітник
сектору технології лікарських форм,**Т. В. Матвєєва**¹

молодий науковий співробітник сектору технології лікарських форм,

¹ ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данілевського НАМН України» (м. Харків)² Національний фармацевтичний університет (м. Харків)**ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГІЧНЕ ТЕСТУВАННЯ
СУБЛІНГВАЛЬНИХ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ ЛІВОКАРНІТИНУ****Анотація.** Проведено фармако-технологічні випробування сублінгвальних таблеток на основі лівокарнітину згідно статтям ДФ України, доведено відповідність вимогам, що них пред'являються.**Ключові слова:** лівокарнітин, фармацевтична композиція, фармако-технологічні дослідження, сублінгвальні таблетки.

Для запобігання гестаційно детермінованих ендокринопатій з профілактичною та лікувальною дією запропоновано використання фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину гідрохлориду та гліцину, що виказують позитивний метаболічний ефект. Препарати лівокарнітину та звичайної заміної аліфатичної амінокислоти не мають протипоказань для застосування у вагітних та дітей.

У зв'язку із специфічними властивостями основних діючих речовин одержано фармацевтичну композицію у вигляді сублінгвальних таблеток. Для

Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичний
Кафедра аптечної технології ліків
Ступінь вищої освіти магістр
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувачка кафедри аптечної
технології ліків

_____ Лілія ВИШНЕВСЬКА
« 30 » вересня 2021 р.

ЗАВДАННЯ

НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Алли КАМИШАН

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Розробка складу та технології засобу для профілактики гестаційно обумовлених ендокринопатій у формі сублінгвальних таблеток»,
керівник кваліфікаційної роботи: Лілія ВИШНЕВСЬКА, д-р фарм.наук,
проф.
затверджений наказом НфаУ від «18» березня 2022 року № 103
 2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: квітень 2022 р.
 3. Вихідні дані щодо кваліфікаційної роботи: об'єкт роботи – субстанції амінокислот: карнітинута гліцину, допоміжні речовини, таблеткові маси; мета – розробити склад та технологію засобу для профілактики негативного впливу на гормональний статус вагітних чинників різної етіології
 4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): зміст; вступ; аналітичний огляд; об'єкти та методи досліджень; експериментальна частина; висновки.
 5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): 9 таблиць, 3 рисунки.
-

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Лілія ВИШНЕВСЬКА, завідувачка кафедри АТЛ	30.09.2021	30.09.2021
2	Лілія ВИШНЕВСЬКА, завідувачка кафедри АТЛ	25.10.2021	25.10.2021
3	Лілія ВИШНЕВСЬКА, завідувачка кафедри АТЛ	15.12.2021	15.12.2021

7. Дата видачі завдання: « 30 » вересня 2021 р.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Строк виконання етапів роботи	Примітка
1.	Формування напряму наукового дослідження	30.09.2021- 18.10.2021	Виконано
2.	Аналітичний огляд літератури	19.10.2021- 31.10.2021	Виконано
3.	Вибір об'єктів і методів дослідження	01.11.2021- 15.11.2021	Виконано
4.	Теоретичне обґрунтування розробки засобу для профілактики ускладнень за умов вагітності	16.11.2021- 30.11.2021	Виконано
5.	Фармако-технологічні дослідження порошків та експериментальних сумішей	01.12.2021- 31.12.2021	Виконано
6.	Проведення досліджень з визначення технології одержання нового засобу для сублінгвального використання	01.01.2022- 27.02.2022	Виконано
7.	Обробка результатів та формування висновків	28.02.2022 - 27.03.2022	Виконано
8.	Оформлення списку використаних джерел	28.03.2022 - 07.04.2022	Виконано

Здобувач вищої освіти _____ Алла КАМИШАН

Керівник кваліфікаційної роботи _____ Лілія ВИШНЕВСЬКА

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 103
по Національному фармацевтичному університету
від 18 березня 2022 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти денної форми навчання фармацевтичного факультету НФаУ 2022 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
1.	Камишан Алла Сергіївна	Розробка складу та технології засобу для профілактики гестаційно обумовлених ендокринопатій у формі сублінгвальних таблеток.	Development of composition and technology of drug for gestational endocrinopathies in the form of sublingual tablets	проф. Вишневська Л. І.	проф. Рубан О. А.

ПІДСТАВА: службова записка завідувача кафедри про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.

Вірно: пров. фахівець деканату

Н. В. Фоменко

ВІДГУК
наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти
магістр, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
Алли КАМИШАН

на тему: «Розробка складу та технології засобу для профілактики гестаційно обумовлених ендокринопатій у формі сублінгвальних таблеток».

Актуальність теми. Стрімко зростаючу кількість ендокринних та гормонально залежних патологій пов'язують з накопиченням у навколишньому середовищі негативних чинників. За поширеністю та впливом на якість і тривалість життя, економічними видатками вони становлять одну із найважливіших проблем сучасної клінічної медицини. Також зростання ендокринопатій свідчить про все ще існуючу обмеженість наших знань відносно витоків цих хвороб та вказує на недостатню ефективність профілактичних, діагностичних і лікувальних заходів. При цьому доведено, починати їх здійснювати треба ще на етапі вагітності. Тому мета магістерської роботи розробити склад та технологію засобу для профілактики негативного впливу на гормональний статус вагітних чинників різної етіології є досить актуальною.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Теоретично обґрунтовано розробку засобу для профілактики ускладнень за умов вагітності на основі речовин природного походження. Отримано дані експериментальних досліджень щодо складу та технології засобу, що розробляється. Визначено основні шляхи одержання мас для таблетування через вологу грануляцію з урахуванням різних властивостей основних діючих речовин, які дозволяють отримати готовий продукт належної якості. Результати магістерської роботи впроваджено у науково-дослідний процес лабораторій ДУ «ШЕП» (акт впровадження від 20 грудня 2021 р.). Матеріали роботи було представлено на наукових конференціях та опубліковано у 11 наукових працях.

Оцінка роботи. У магістерській роботі Камишан Алли самостійно проведено аналіз літературних джерел за тематикою наукової роботи, визначено фізичні та фармако-технологічні характеристики активних та допоміжних речовин, мас для таблетування, які дозволили отримати щодо технології одержання сублінгвальних таблеток на основі карнітину та гліцину.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Робота містить всі необхідні розділи, виконана якісно, відповідно до кваліфікаційних робіт магістра. Дана магістерська робота може бути представлена до захисту на засіданні Екзаменаційної комісії, а її автор заслуговує присвоєння кваліфікації «магістр з Фармації».

Науковий керівник,

д. фарм. наук, проф. _____ Лілія ВИШНЕВСЬКА

«12» квітня 2022 р.

РЕЦЕНЗІЯ**на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності
226 Фармація, промислова фармація
Алли КАМИШАН**

на тему: «Розробка складу та технології засобу для профілактики гестаційно обумовлених ендокринопатій у формі сублінгвальних таблеток».

Актуальність теми. В результаті дії шкідливих факторів на організм жінок при вагітності, а саме погіршення екологічних умов, стрес, згубні звички, виникають різні порушення її перебігу, які в подальшому впливають на розвиток плоду. Профілактику розладів доцільно проводити ще на етапі вагітності матерів. Пріоритетним напрямком профілактики є застосування базової терапії із додаванням конкретного засобу, дія якого направлена на усунення того чинника, який сприяє розвитку цього захворювання або супутніх станів. Тому тема магістерської роботи є досить актуальною для поповнення арсеналу ліків.

Теоретичний рівень роботи. У роботі на достатньо високому теоретичному рівні представлено аналітичний огляд літератури щодо ендокринопатій, причин їх виникнення та наслідків як для дорослого, так і дитячого організму. Наведено методи сучасної терапії, висвітлено перспективний шлях пошуку нових ефективних засобів серед похідних речовин природного походження, які є найбільш небезпечними. Теоретично обґрунтовано розробку засобу на основі карнітину та гліцину для сублінгвального використання.

Пропозиції автора з теми дослідження. Експериментально обґрунтовано склад та технологію засобу для профілактики гестаційно обумовлених ендокринопатій. Згідно технології, що отримано у ході дослідження, було апробовано напрацювання лабораторних зразків сублінгвальних таблеток, які у подальшому пропонуються в якості нового засобу. Встановлено, що їх якість відповідає встановленим вимогам ДФ України.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Одержані дані щодо фізичних та технологічних властивостей усіх об'єктів дослідження є важливим етапом у ході створення нових лікарських засобів і можуть бути використані при розробці перспективного препарату для профілактики та лікування ускладнень за умов вагітності.

Недоліки роботи. У роботі в недостатній мірі представлені дані щодо обґрунтування вибору коригента смаку сублінгвальних таблеток.

Загальний висновок і оцінка роботи. Робота містить всі необхідні розділи, виконана якісно, відповідно до кваліфікаційних робіт магістра. Дана магістерська робота може бути представлена до захисту на засіданні Екзаменаційної комісії, а її автор заслуговує присвоєння кваліфікації «магістр з Фармації».

Рецензент

д. фарм. наук, проф. _____ Олена РУБАН

«18» квітня 2022 р.

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 8

« 27 » квітня 2022 року

м. Харків

онлайн-засідання кафедри

_____ аптечної технології ліків _____

(назва кафедри)

Голова: завідувачка кафедри, професор Вишневська Л. І.

Секретар: асистент кафедри Зуйкіна Є. В.

ПРИСУТНІ:

Богущька О. Є., Зуйкіна С. С., Зуйкіна Є. В., Ковальова Т. М.,
Коноваленко І. С., Крюкова А. І., Марченко М. В., Семченко К. В.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

1. Про представлення до захисту кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти.

СЛУХАЛИ: проф. Вишневську Л. І. – про представлення до захисту до Екзаменаційної комісії кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти.

ВИСТУПИЛИ: Здобувача вищої освіти групи Фм17(5,0д)-02 спеціальності 226 Фармація, промислова фармація освітньої програми Фармація АЛЛУ КАМИШАН – з доповіддю на тему «Розробка складу та технології засобу для профілактики гестаційно обумовлених ендокринопатій у формі сублінгвальних таблеток» (науковий керівник проф. Вишневська Л. І.).

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу.

Голова

Завідувачка кафедри, проф. _____ **Лілія ВИШНЕВСЬКА**
(підпис)

Секретар

асистент _____ **Єлизавета ЗУЙКІНА**
(підпис)

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**ПОДАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Алла КАМИШАН до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Розробка складу та технології засобу для профілактики гестаційно обумовлених ендокринопатій у формі сублінгвальних таблеток».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Вікторія КУЗНЄЦОВА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти 5 курсу 2 групи Алла КАМИШАН рекомендується до захисту в Екзаменаційну комісію з магістерською роботою на тему «Розробка складу та технології засобу для профілактики гестаційно обумовлених ендокринопатій у формі сублінгвальних таблеток».

Керівник кваліфікаційної роботи _____ Лілія ВИШНЕВСЬКА
«12» квітня 2022 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Алла КАМИШАН допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри
аптечної технології ліків _____ Лілія ВИШНЕВСЬКА

«27» квітня 2022 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

« 06 » червня 2022 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ / Світлана ГАРНА /