

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЗБОРУ ДЛЯ
КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ МАСТОПАТІЇ»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи Фс17(4,10)-02
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація
Олександра БРЕУС

Керівник: доцент закладу вищої освіти
кафедри аптечної технології ліків, д.фарм.н., доцент
Світлана ЗУЙКІНА

Рецензент: доцент закладу вищої освіти
кафедри біотехнології, к.фарм.н., доцент
Юлія АЗАРЕНКО

АНОТАЦІЯ

У кваліфікаційній роботі проаналізована проблема розповсюдженості мастопатії в Україні та світі. Вивчено фармакотехнологічні характеристики лікарської рослинної сировини та дослідних зразків збору для комплексної терапії мастопатії.

Робота викладена на 52 сторінках, включає 7 таблиць, 12 рисунків, 45 джерел літератури та 1 додаток.

Ключові слова: мастопатія, збір, фармакотехнологічні дослідження.

ANNOTATION

The qualification work is analyzed problem of the prevalence of mastopathy in Ukraine and in the world. The pharmacotechnological characteristics of medicinal plant raw materials and experimental samples of collection for complex therapy of mastopathy have been studied.

The work is presented on 52 pages, includes 7 tables, 12 figures, 45 references and 1 appendix.

Key words: mastopathy, spaises, pharmacotechnological research.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФІ	– активний фармацевтичний інгредієнт
БАС	– біологічно активні сполуки
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я
ГЛЗ	– готові лікарські засоби
ДФУ	– Державна Фармакопея України
ЕЛП	– екстемпоральні лікарські препарати
ЄФ	– Європейська фармакопея
ЛЗ	– лікарські засоби
ЛРС	– лікарська рослинна сировина
ЛФ	– лікарські форми
РМЗ	– рак молочної залози
ФКМ	– фіброзно-кістозна мастопатія

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	4
ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	8
1.1 Сучасний стан розповсюдженості мастопатії у світі.....	8
1.2 Сучасні принципи діагностики та комплексної фармакокорекції мастопатії ...	15
Висновки до розділу 1.....	17
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	18
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	18
2.1 Об'єкти дослідження.....	18
2.2 Методи досліджень.....	19
Висновки до розділу 2.....	24
РОЗДІЛ 3. ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБКИ БАГАТОКОМПОНЕНТНОГО ЛІКАРСЬКОГО РОСЛИННОГО ЗБОРУ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ МАСТОПАТІЇ	25
3.1 Маркетингові дослідження лікарських препаратів, що застосовуються для лікування мастопатії	25
3.2 Обґрунтування складу багатокомпонентного лікарського рослинного збору для комплексної терапії мастопатії.....	31
3.3 Фармакотехнологічні дослідження ЛРС.....	35
3.4 Технологія багатокомпонентного лікарського рослинного збору для застосування в комплексній схемі мастопатії.....	37
Висновки до розділу 3.....	51
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	52
СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ	53
ДОДАТКИ	58

ВСТУП

Актуальність теми. За даними ВООЗ, онкологічні захворювання є однією з головних причин захворюваності та смертності в усьому світі, розвиток яких пов'язаний із несприятливим впливом факторів зовнішнього середовища та спадковою схильністю.

Злоякісні захворювання молочних залоз у 3–5 разів частіше зустрічаються на тлі доброякісних новоутворень молочних залоз, а в 30 % випадків – на тлі вузлових форм мастопатії з явищами проліферації.

Фіброзно-кістозна мастопатія існує у двох формах: непроліферативній та проліферативній. При цьому ризик малігнізації при непроліферативній формі становить 0,86 %, при помірній проліферації – 2,34 %, при різко вираженій проліферації – 31,4 %.

У цілому ці захворювання діагностують у 40–80 % жінок, а з певними їх проявами впродовж життя стикається майже кожна жінка, причому у 60 % – віком до 40 років, 65 % – від 41 до 50 років.

За останні 20 років показник захворюваності на рак молочної залози виріс у середньому на 40 %, і патологія стала найбільш поширеним онкологічним захворюванням, що вражає протягом життя кожен десяту жінку віком від 13 до 90 років.

Останнім часом поступово змінюється підхід до лікування передракових захворювань, що обумовлено виникненням нового унікального і перспективного напрямку – «таргетної терапії», заснованого на принципах цільового впливу на фундаментальні молекулярні механізми, що лежать в основі того чи іншого захворювання.

З огляду на поліетіологічність захворювання схема фармакорекції мастопатії потребує комплексного підходу з використанням ліків комбінованої дії: гормональної корекції, застосування протизапальних засобів, засобів розсмоктувальної дії, гепатопротекторів, седативних та елімінативних ЛЗ синтетичного та природного походження.

Через це, збільшилася частота використання ЛП рослинного походження – особливо із вмістом фітоестрогенів, які згодом стали розглядатися як засіб профілактики гормонозалежних пухлин, зокрема, раку молочної залози.

Створення комбінованих фітопрепаратів із заданими, клінічно підтвердженими і відтворюваними властивостями, безумовно, значно збагатило б арсенал терапевтичних засобів для комплексної терапії мастопатії, застосування яких зменшило б ризик виникнення онкологічних захворювань молочної залози та сприяло збереженню репродуктивної функції і здоров'я жінки.

Мета дослідження. Фармакотехнологічні дослідження збору для комплексної фармакокорекції мастопатії.

Завдання дослідження:

- провести аналітично-узагальнюючі дослідження сучасних літературних джерел щодо проблеми розповсюдженості мастопатії в Україні та світі;
- дослідити сучасні принципи діагностики та комплексної фармакокорекції мастопатії;
- вивчити хімічний склад та обумовлені ним відповідні фармакологічні ефекти БАС ЛРС, що входить до складу збору;
- провести маркетинговий аналіз ринку України на предмет забезпеченості препаратами для комплексної терапії мастопатії за країнами-виробниками, лікарськими формами, фармакотерапевтичними групами;
- провести фармакотехнологічні дослідження ЛРС та розробленого збору;
- розробити технологічну схему виготовлення лікарського рослинного збору для лікування мастопатії та дослідити показники якості.

Об'єкти дослідження: хмелю звичайного шишки, петрушки посівної листя, стевії медової трава, кропиви дводомної листя, журавлини звичайної

плоди, шипшини собачої плоди, кукурудзи стовпчики з приймочками, хвоща польового трава.

Предмет дослідження. Фармакотехнологічні дослідження збору для комплексної терапії мастопатії.

Методи дослідження. Бібліосимантичні, маркетингові, органолептичні, фізико-хімічні, фармакотехнологічні.

Практичне значення отриманих результатів. Проведенно фармакотехнологічні дослідження лікарського рослинного збору для комплексної терапії мастопатії.

Елементи наукових досліджень. Відповідно до чинних норм та методик, регламентованих чинною НД проведено фармакотехнологічні дослідження лікарського рослинного збору для комплексної терапії мастопатії.

Апробація результатів дослідження і публікації. Фрагменти роботи опубліковано у матеріалах VII Міжнародної науково-практичної internet-конференції «Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи» (м. Харків, 23–24 вересня 2021 р).

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, 2-х розділів експериментальних досліджень, загальних висновків, списку літературних джерел і додатків. Робота викладена на 52 сторінках, включає 7 таблиць, 12 рисунків, 45 джерел літератури та 1 додаток.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Сучасний стан розповсюдженості мастопатії у світі

За визначенням ВООЗ (1984), «... мастопатія – фіброзно-кістозна хвороба з порушенням співвідношення епітеліального і сполучнотканинного компонентів, різноманітними проліферативними і регресивними змінами в тканинах молочної залози». Як окрема нозологічна одиниця мастопатія вперше була описана хірургом і анатомом сером Естлі П. Купером у 1829 році, проте погляди на етіологію і патогенез цього захворювання і дотепер дуже суперечливі [13].

За прогнозом фахівців Національного інституту раку, діагноз рак молочної залози (РМЗ) до кінця 2020 року може стати реальністю майже для 17 % українських жінок, що дає підставу розглядати його як соціально значущу епідеміологічну проблему. За даними Міжнародного агентства з вивчення раку (IARC) при ВООЗ, щорічно РМЗ діагностують у понад 1,7 млн жінок. В Україні, за даними Національного канцер-реєстру, в 2013 р. РМЗ був уперше виявлений у 16624 жінок (у 2012 р. – у 16560), що складає 72,2 випадки на кожні 100 тис. жіночого населення країни. У глобальному масштабі смертність від цього захворювання стає дедалі частішою і щорічно забирає життя понад 500 тис. жінок у світі. В Україні в 2013 р. із цим діагнозом померли 7429 жінок (у 2012 р. – 7558).

Уніфікована класифікація патології молочної залози, включаючи і фіброзно-кістозну мастопатію, наведена в розділах N60-N64 Міжнародної статистичної класифікації хвороб (МКХ – 10), що дозволяє провести порівняння поширеності цієї патології в різних регіонах світу.

За Міжнародною класифікацією хвороб (МКБ – 10) термін «мастопатія» позначає групу дисгормональних доброякісних дисплазій молочних залоз з гіперплазією тканини, а до групи доброякісних дисплазій молочних залоз, кодovаних індексом N60, включені дифузна кістозна мастопатія, фіброаденоз,

фібросклероз, солітарна кіста, ектазія проток і неуточнені доброякісні дисплазії.

Клінічно виділяють дві форми мастопатії: вузлову (пік захворюваності припадає на вік 30-50 років) і дифузну. Вузлові утворення в молочних залозах можуть бути поодинокими і множинними, в одній або в обох залозах, ізольованими або навіть на тлі дифузної мастопатії. До мастопатії зазвичай схильні жінки репродуктивного віку [13].

За клініко-рентгенологічною класифікацією мастопатії Н. І. Рожкової виділяють п'ять форм дифузної мастопатії (рис. 1.1).

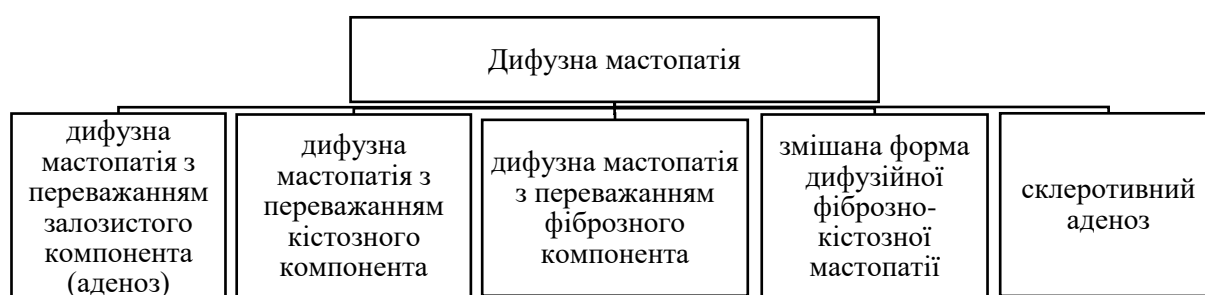


Рис 1.1 Форми дифузної мастопатії

Відповідно до класифікації W. Dupont і DL Page (1985) виділяють такі гістологічні типи мастопатії (рис. 1.2).

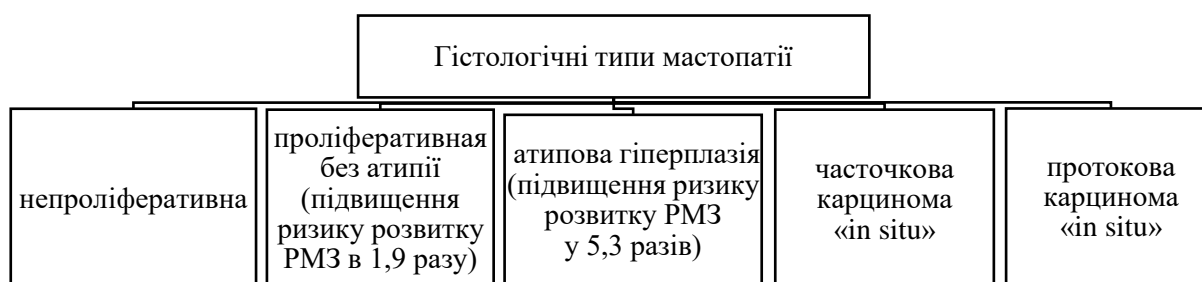


Рис. 1.2 Гістологічні типи мастопатії

За цією класифікацією, карцинома «in situ», яка є інвазивним раком, методологічно належить до групи передпухлинних патологій [13].

До непроліферативних форм мастопатії належать прості і складні кісти. У групі проліферативної мастопатії без атипії виділяють низку видів (рис. 1.3).

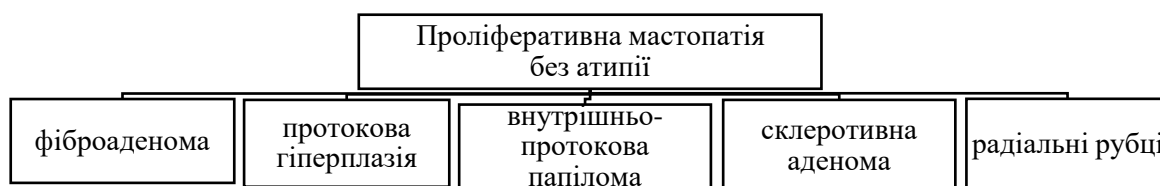


Рис. 1.3 Види проліферативної мастопатії без атипії

Фіброзно-кістозна мастопатія (ФКМ) найбільш поширена серед жінок віком 20-50 років, у половини з них є клінічні симптоми. В основі патогенезу захворювання лежить дисбаланс прогестерону й естрогену. Клінічно ФКМ може виявлятися двостороннім циклічним болем, набуханням і відчуттям тяжкості в молочних залозах, підвищеною щільністю (глевкість / вузлуватість) тканин при пальпації. Візуально над ділянками ущільнень може визначатися огрубіння шкіри. Іноді жінок турбують періодичні раптові виділення із соска. Зв'язку між складною ФКМ і розвитком РМЗ не виявлено [14].

Кісти молочної залози являють собою порожнини, заповнені рідиною і покриті епітелієм. Утворення кіст відбувається під впливом гормонів яєчників, чим і пояснюється їх раптове виникнення, прискорене зростання під час менструацій і спонтанна регресія після завершення циклу. Ці утворення частіше зустрічаються у жінок після 35 років і рідко з'являються до 25-річного віку. Імовірність виникнення кіст знижується після настання менопаузи. Характерна діагностична ознака під час мамографії – відсутність відкладення солей кальцію. З метою аналізу кістозних компонентів проводиться пункційна тонкоіголова аспіраційна біопсія. Залежно від характеру отриманої рідини виділяють три варіанти кіст: проста кіста – заповнена прозорою або зеленою рідиною; молочна кіста (галактоцеле); кров'яна кіста (висока ймовірність на малігнізації) [7, 14].

Тактика лікування визначається на підставі результатів біопсії.

Фіброаденома – чітко визначена, рухлива, доброякісна пухлина молочної залози, що складається зі строми й епітелію. Цей тип пухлини частіше зустрічається у жінок до 30 років. Для діагностики використовується

тонкоголкова аспіраційна пункційна біопсія або гістологічне дослідження посіченої пухлини. За розмірів фіброаденоми менше 2-3 см і віку пацієнтки молодше 35 років можна обмежитися динамічним спостереженням [35].

Складні фіброаденоми характеризуються такими проліферативними змінами, як склеротивний аденоз, гіперплазія проток і відкладення солей кальцію в тканинах епітелію. Наявність цих пухлин асоціюється з дещо підвищеним ризиком розвитку раку.

Листкоподібні (філоїдні) пухлини є великими фіброаденоми, які швидко зростають. У 25 % випадків вони злоякісні, в 10 % – здатні метастазувати.

Склеротивний аденоз виникає внаслідок проліферації ацинусів у часточках без ураження навколишньої стромы, але із залученням проток. Ця форма мастопатії є фактором високого ризику розвитку РМЗ [21].

Папілома – доброякісне новоутворення молочної залози, що формується з епітеліальної тканини вивідних проток. Здебільшого папілома розташовується під ареолою. Якщо утворення перебуває під соском і ареолярним комплексом, воно може викликати кров'янисті виділення із соска. Лікування полягає в його повному видаленні за допомогою біляареолярного розрізу. Перед проведенням операції слід виключити інвазивну папілярну карциному [14].

Ектазія молочної протоки спостерігається частіше у жінок похилого віку в субареолярній ділянці. Характерними ознаками захворювання є болочість у ділянці молочної залози, ретроареолярне ущільнення, свербіж і печіння в ділянці сосків, виділення із соска (від білуватих до коричневих і кров'янистих).

Жировий некроз пов'язаний з травмою або опроміненням молочної залози. Під час діагностичної біопсії виявляють наповнені ліпідами макрофаги, рубцеву тканину і клітини хронічного запалення.

До групи мастопатій належить також гінекомастія – патологічне збільшення грудних залоз у чоловіків. Такий стан зустрічається у 50–70 % здорових підлітків (пубертатна форма) і у 40 % старіючих чоловіків.

Гінекомастія виявляється ущільненням і збільшенням залоз, відчуттям тяжкості і болючості при пальпації [1, 13].

У хлопчиків (препубертатна форма) гінекомастія може бути одним із проявів адренальної карциноми або карциноми яєчка. У дорослих чоловіків патологія може бути пов'язана з прийомом деяких ЛЗ (стероїдів, дигіталісу, спіронолактону, антидепресантів).

Крім того, за підсумками біопсії встановлюють діагноз відповідно до гістологічної класифікації пухлин молочної залози (ВООЗ, 1995). Морфологічно розрізняють непроліферативну і проліферативну форми доброякісної дисплазії. За непроліферативної форми основні зміни відбуваються у зв'язках і сполучнотканинному каркасі молочної залози. Проліферативний процес пов'язаний зі збільшенням маси залозистої тканини, виникненням ділянок аденоз, розширенням і розгалуженням проток молочної залози. Найчастіше на практиці спостерігають непроліферативну форму. Проліферативну форму реєструють, за різними оцінками, у 6–25 % хворих.

Одним із симптомів доброякісних захворювань молочної залози є масталгія (мастодинія). За характером виникнення розрізняють циклічну (виникає регулярно, пов'язана з фазами менструального циклу) і нециклічну (розвивається без певної періодичності) мастодинію. Якщо біль зосереджений в одній ділянці, слід виключити РМЗ [20, 41].

Біль – найпоширеніша причина звернення до мамолога. Жінку до лікаря нерідко приводить пов'язана з цим канцерофобія. При цьому важливо, що масталгію не можна вважати патогномонічним симптомом непроліферативної форми доброякісної дисплазії молочної залози (НДМЗ): біль у молочних залозах можливий і в разі інших доброякісних захворювань при раку даної локалізації. Питання про зв'язок масталгії з РМЗ останнім часом вирішено позитивно. Наприклад, за 10 років дослідження, проведеного в Единбурзі за участю 8504 пацієнток з болем у грудях як основною скаргою, у 4,6 % діагностували РМЗ. Циклічна масталгія протягом 37 міс. підвищує ризик РМЗ у 5 разів і може відігравати роль незалежного чинника [42].

Із клінічного погляду надзвичайно важливо, що небезпека виникнення РМЗ у жінок з мастопатією залежить від характеру проліферативного процесу. До власне передракових станів відносять проліферативні форми мастопатії з гіперпластичним розростанням епітелію і дисплазією. Найбільш несприятливі в прогностичному плані атипова протокова або часточкова проліферація. З метою її виявлення необхідна мікроскопічна диференціальна діагностика [43].

Найбільшим досягненням теоретичної онкології в другій половині ХХ ст. стало розкриття ролі хронічного запалення як передракового стану. У разі хронічного запалення починають проліферувати стовбурові клітини, трансформуючись у стовбурові клітини злоякісної пухлини. «Клітини запалення» виділяють фактори росту для пухлинних клітин, а також ангіогенні фактори, що стимулюють утворення в пухлинному зачатку мікроциркуляторного русла. Унаслідок хронічного запалення формується строма злоякісної пухлини. Перманентне запалення внаслідок постійного некрозу в пухлині забезпечує клітини її ангіостимульовальними і ростовими чинниками.

Згідно з Рекомендацією Національної комплексної онкологічної мережі США 2017 РМЗ посідає провідне місце у структурі онкологічної захворюваності та смертності жіночого населення більшості країн світу, зокрема і України. У цілому в нашій країні виявлення РМЗ під час профілактичних оглядів залишається низьким, а показник запущення (III–IV ступені), який є основним критерієм якості діагностики, навпаки, високий. Це обумовлює актуальність упровадження ранньої, а іноді й доклінічної діагностики, а також важливість пошуку і розробки нових методів протипухлинного лікування [15, 40].

Результати світових клінічних досліджень дозволяють зробити висновок про те, що частота виникнення раку грудей у хворих на мастопатію жінок екстремально вища, ніж у жінок з нормальним станом молочних залоз. За дослідженнями 2007 р., ризик РМЗ у 4–37 разів вище популяційного за

фіброзно-кістозної форми мастопатії і в 30–40 разів вище за вузлової форми [6].

Фіброзно-кістозна форма захворювання складає до 30 у структурі НЗМЗ. При цьому зв'язок із РМЗ може бути простежено в 40,5 % досліджень.

Сучасні технології онкологічної діагностики дозволяють виявити захворювання на ранній стадії малігнізації і поліпшити прогноз терапії, але не впливають на захворюваність. Рак грудей при ретельному діагностичному пошуку можна запідозрити у 39 % жінок віком 40–50 років, хоча тільки в 1 % жінок цієї вікової групи реально діагностують РМЗ.

Під час ретельного обстеження з 95 умовно-здорових пацієнток, які перенесли редукційну мамопластику, у 8,4 % були відзначені атипові ураження, 15 % мали проліферативні, а 57 % – непроліферативні ураження молочної залози [13].

Діагностика захворювань молочних залоз ґрунтується на їх огляді, пальпації, мамографії, УЗД, пункції вузлових утворень, підозрілих ділянок і цитологічному вивченні пунктату.

Дослідження молочних залоз у жінок репродуктивного віку необхідно проводити в першій фазі менструального циклу (2-3 день після закінчення менструації), оскільки у другій фазі через огрубіння залоз велика ймовірність діагностичних помилок.

Отже, на тлі розповсюдженості мастопатії у світі та існування високого ризику виникнення злоякісних новоутворень у тканинах молочної залози можемо стверджувати, що проблема комплексного і своєчасного лікування є нагальною та всесвітньо значущою, а розробка нових оригінальних безпечних ЛП комплексної дії дуже актуальне питання.

1.2 Сучасні принципи діагностики та комплексної фармакокорекції мастопатії

Рання діагностика може запобігти до 80 % щорічних смертей від онкологічних захворювань. Профілактика раку давно стала реальністю в країнах із високим рівнем розвитку охорони здоров'я.

В. І. Кулаков і співавтори (2003) у лікуванні хворих з різними формами мастопатії, що супроводжуються мастальгією, застосовували вобензим і фітотерапію. Ефективність лікування мастальгії через 3 міс склала 65 %. Багато досліджень присвячені питанням лікування цієї патології, але проблема залишається актуальною і сьогодні (Л. Н. Сидоренко, 1991; Т. Т. Тагієва, 2000).

Ретроспективні і проспективні дослідження показали відносний ризик розвитку РМЗ від 1,5 до 1,6 у жінок з доброякісними захворюваннями молочної залози порівняно з жінками в загальній популяції [33].

Медіана виживання жінок із РМЗ за останні роки значно зросла, в основному за рахунок упровадження програм популяційного скринінгу і проведення ад'ювантного лікування. Великий прогрес спостерігається також у лікуванні дисемінованих форм РМЗ [16, 28].

Поряд з цим стратегічні онкологічні показники в різних країнах і на різних континентах істотно відрізняються. Кращі результати виживання отримані не за рахунок використання нових терапевтичних стратегій, а в результаті проведення профілактичних заходів на державному рівні.

Концепція розвитку онкології в межах державної програми в Україні передбачає проведення скринінгу і профілактики як основних пріоритетних напрямків під час реформування системи охорони здоров'я країни [24].

Із 2007 по 2016 рік загальнодержавна програма боротьби з онкологічними захворюваннями в Україні мала силу закону. На період 2017–2022 рр. була розроблена концепція нової програми, метою якої є зменшення втрат суспільства від раку шляхом зниження онкологічної захворюваності та

смертності на основі здійснення міжгалузевих заходів із профілактики, раннього виявлення, комплексного лікування та реабілітації онкологічних хворих.

Концепція нової програми «Онкологія», яка була затверджена з'їздом онкологів країни в травні 2016 р., включає такі завдання (рис. 1.4):

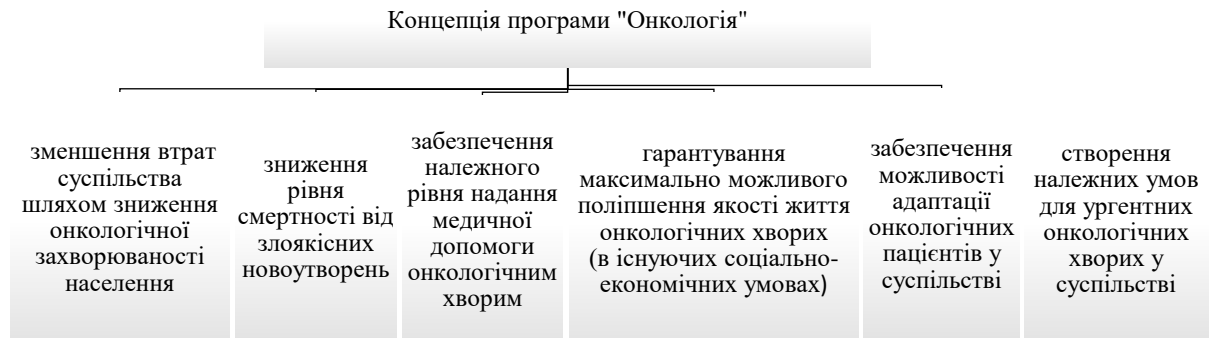


Рис. 1.4 Концепція програми «Онкологія»

Пріоритетні напрями боротьби з раком в Україні зображені на рис. 1.5.

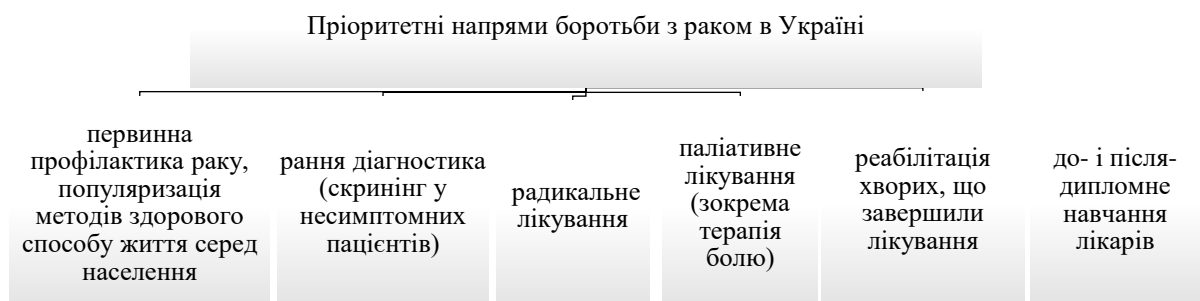


Рис. 1.5 Пріоритетні напрями боротьби з раком в Україні

Рекомендації Євросоюзу щодо програм онкологічного скринінгу стосуються трьох локалізацій: раку прямої та ободової кишок (чоловіки і жінки мають брати участь, починаючи із 50 років), раку шийки матки (жінкам необхідно брати участь, починаючи із 28 років) і РМЗ (жінки мають брати участь, починаючи із 50 років) [34, 38].

Основним інструментом скринінгу РМЗ є мамографія. Існують такі нові технології, як 3D-томосинтез, МРТ, позитронно-емісійна томографія молочної

залози, проте їх значення в профілактичній онкології ще належить визначити. Головною проблемою реалізації популяційного скринінгу в Україні є не брак інструментів, а відсутність чіткої організаційної системи цієї частини профілактичної медицини. До теперішнього часу не визначено, хто повинен скласти базу даних залученого до скринінгу населення (тут слід враховувати закон про нерозголошення конфіденційних даних); на базі яких лікувальних установ необхідно проводити скринінгові тести; як чинити в разі хибнопозитивних і хибнонегативних результатів цих тестів; хто буде відповідати за проведення уточнювальної діагностики та лікування виявленої патології. Нарешті, хто буде оплачувати скринінг мотивувальній частині населення: держава, страхові компанії або сам учасник скринінгового процесу [31, 39, 40].

Беручи до уваги те, що під час реалізації профілактичних мамографічних скринінгових програм неминуче збільшиться кількість пацієнтів із виявленою передпухлинною патологією (доброякісні мастопатії), в установах державної системи охорони здоров'я мають бути доступні методи лікування цієї групи хворих.

Висновки до розділу 1

1. Досліджено етіологію, патогенез, класифікацію різних форм мастопатії та проблему розповсюдження захворювання в Україні та світі.

2. Вивчено сучасні підходи до діагностики та комплексної терапії мастопатії, нормативні документи, що регулюють фармакокорекцію мастопатії та профілактику РМЗ.

3. Підтверджено необхідність комплексного підходу до лікування мастопатії.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Об'єкти досліджень

Хмелю шишки (*Humuli flos*) (ДФУ 2.0, Т. 3, с. 478–479). Висушені, переважно цілі, жіночі суцвіття, переважно поодинокі, від 2 до 5 см завдовжки, черешкові, яйцеподібні, складаються з численних овальних зеленувато-жовтих, сидячих, плівчастих, розташованих черепичасто, покривних листочків, що сплюснені та симетричні. Приквітки асиметричні біля основи через складку, що оточує плід, вкритий лусочкоподібними листочками оцвіттини.

Петрушки посівної листя (*Petroselinii sativi folia*). Листки трикутні, темно-зелені; прикореневі й нижні стеблові – довгочерешкові, тричіперисторозсічені, з оберненояйцеподібними, біля основи клиноподібними, тричінадрізнаними або глибокозубчастими листочками; верхні – трироздільні, з ланцетно-лінійними частинками. Запах специфічний, ароматний.

Кукурудзи стовпчики з приймочками (*Zea mardis stili cum stigmatis*) (ГФ ССРСР, 1990. Изд.11, Т. 2, с. 376). Ниткоподібні шматочки, що проходять крізь сито з отворами діаметром 7 мм. Колір коричневий, коричнево-червоний, світло-жовтий. Запах слабкий, специфічний. Смак слизуватий.

Журавлини звичайної плоди (*Oxycocci fructus*). Плід – довгасто яйцеподібна, грушоподібна або куляста соковита ягода діаметром 0,8-1,8 мм, спочатку рожевого, потім малинового або темно-червоного кольору, часто з восковим нальотом. Запах слабкий, майже відсутній. Смак кислуватий.

Хвощу польового трава (*Equiseti herba*) (ДФУ 2.0, Т. 3, с. 474).. Цілі або різані надземні вегетативні пагони *Equisetum arvense* L. Сировина складається із фрагментів ребристих головних стебел і гілочок із поздовжніми гострими ребрами та листків, зрослих біля основи у піхву, світло-зеленого або сірувато-

зеленого кольору. Фрагменти ширшаві на дотик, ламкі та хрусткі при здрібненні.

Шипшини собачої плоди (*Rosae fructus*) (ДФУ 2.0, Т. 3, с. 500). Цілі, очищені від чашолистків і плодоніжок несправжні плоди різної форми: від кулястої, яйцеподібної або овальної до дуже витягнутої веретеноподібної; довжина плодів – 0,7–3 см, діаметр – 0,6–1,7 см. Колір плодів від оранжево-червоного до бурувато-червоного, горішки (плодики) світло-жовті, іноді буруваті. Запах відсутній. Смак гіркувато-солодкий, злегка терпкий.

Кропиви дводомної листя (*Urticae folium*) (ДФУ 2.0, Т. 3, с. 358). Цілі або різані висушені листки *Urtica dioica* L. З верхнього боку листки темно-зелені, темно-сірувато-зелені або коричнювато-зелені, з нижнього – блідіші; розсіяні жалкі волоски трапляються на обох поверхнях листка; також наявні дрібні покривні волоски.

Стевії медової трава (*Stevia herba*) (не фармакопейна сировина). Шматочки листя різної форми і ціле листя розміром від 1 до 25 мм із невеликою кількістю інших частин рослини. Колір листків світло-зелений або зелений. Запах специфічний. Смак солодкий.

2.2. Методи досліджень

Методи маркетингових досліджень. У процесі досліджень препаратів вітчизняного фармацевтичного ринку, що застосовуються в комплексній схемі лікування мастопатії, використали методи аналізу електронних і паперових джерел інформації. Предметом дослідження стало забезпечення вітчизняного фармацевтичного ринку препаратами для лікування мастопатії, напрями та механізми їх дії, можливість використання в терапії мастопатії ЛРС із вмістом БАР, що впливають на різні ланки патогенетичного процесу захворювання, можливість її комбінації із синтетичними АФІ з метою лікування мастопатії.

Для дослідження доцільності виведення на вітчизняний ринок нового фітопрепарату для комплексного лікування мастопатії використано системний і структурно-логічний аналіз, порівняльний аналіз та графічні методи

узагальнення даних. Аналіз асортименту ЛЗ, які застосовуються у терапії мастопатії, виконано з використанням методів маркетингових досліджень на підставі матеріалів Державного реєстру ЛЗ України та даних панельних досліджень.

Зовнішній вигляд, колір та однорідність визначали згідно з ДФУ, 2-е видання [9].

Визначення вологості ЛРС. Дослідження проводили за методикою ДФУ 2.0, Т. 1, п. 2.2.32, с. 96).

Вологість ЛРС (X), у відсотках, обчислювали за формулою:

$$X = \frac{(m - m_1) \cdot 100}{m_1}, \quad (2.4)$$

де m – маса наважки сировини до висушування, г;

m_1 – маса наважки сировини після висушування, г.

За остаточний результат визначення брали середнє арифметичне двох паралельних визначень. Розбіжність, що допускається між результатами двох паралельних визначень, не має перевищувати 0,5 %.

Ситовий аналіз ЛРС здійснювали за методикою, наведеною у ДФУ 2.0, Т. 1, п. 2.9.12, ст. 422-423. Фракційний склад ЛРС визначали за розмірами сит. Середньозважений розмір частинок визначали за формулою Козені:

$$\frac{100}{d_{\text{сеп}}} = \sum \frac{\Delta g_i}{d_i}, \quad (2.5)$$

де Δg_i – кількість шматочків матеріалу діаметром d_i , %.

Визначення питомої маси (d_p). 5,0 г (точна наважка) подрібненої ЛРС завантажували у пікнометр об'ємом 100 мл, заливали водою очищеною на 2/3 об'єму і витримували на киплячій водяній бані протягом 1,5-2 год, періодично перемішуючи з метою повного видалення повітря із ЛРС. Після цього пікнометр охолоджували до температури 20 °С і доводили об'єм до мітки водою очищеною. Визначали масу пікнометра із сировиною і водою очищеною. Питому масу (г/см³) обчислювали за формулою:

$$d_{\Pi} = \frac{P \cdot d_p}{P + G - F}, \quad (2.6)$$

де P – маса абсолютно сухої подрібненої сировини, г;

G – маса пікнометра з водою, г;

F – маса пікнометра з водою та сировиною, г;

d_p – питома маса води, г/см³ ($d_p = 0,9982$ г/см³).

Визначення насипної маси (d_{Π}). У мірний циліндр (100 мл) завантажували подрібнену ЛРС, злегка струшували для вирівнювання і визначали повний об'єм, який займає сировина. Після чого сировину зважували.

Насипну масу (г/см³) обчислювали за формулою:

$$d = \frac{P_{\Pi}}{V_{\Pi}}, \quad (2.7)$$

де P_{Π} – маса подрібненої сировини за заданої чи природної вологості, г;

V_{Π} – об'єм, який займає сировина, см³.

Визначення об'ємної маси (d_0). Близько 10 г (точна наважка) подрібненої сировини занурювали у мірний циліндр з водою очищеною. За різницею об'ємів у мірному циліндрі визначали об'єм, який займає ЛРС. Об'ємну масу (d_0 , г/см³) сировини обчислювали за формулою:

$$d_0 = \frac{P_0}{V_0}, \quad (2.8)$$

де P_0 – маса подрібненої сировини за заданої або природної вологості, г;

V_0 – об'єм, який займає сировина, см³.

Визначивши об'ємну, питому і насипну масу, визначали пористість, нарізність і вільний об'єми шару сировини.

Розрахунок пористості (Π_c). Пористість сировини розраховували за формулою:

$$\Pi_c = \frac{d_{\Pi} - d_0}{d_{\Pi}}, \quad (2.9)$$

де $d_{\text{п}}$ – питома маса сировини, г/см³;

d_0 – об’ємна маса сировини, г/см³.

Розрахунок нарізності ($H_{\text{ш}}$). Показник визначали за формулою:

$$H_{\text{ш}} = \frac{d_0 - d_{\text{н}}}{d_0}, \quad (2.10)$$

де d_0 – об’ємна маса сировини г/см³;

$d_{\text{н}}$ – насипна маса сировини, г/см³.

Розрахунок вільного об’єм шару ($V_{\text{ш}}$). Показник визначали за формулою:

$$V = \frac{d_{\text{п}} - d_{\text{н}}}{d_{\text{п}}}, \quad (2.11)$$

де $d_{\text{п}}$ – питома маса сировини, г/см³;

$d_{\text{н}}$ – насипна маса сировини, г/см³.

Розрахунок коефіцієнта поглинання екстрагенту. Показник розраховували як відношення маси сировини після набухання і віджимання шроту до маси сировини, взятої на початку для визначення цього коефіцієнта:

$$K = \frac{P_2}{P_1}, \quad (2.12)$$

де P_1 – маса сировини до набухання, г;

P_2 – маса сировини після набухання, г.

Визначення коефіцієнта набухання. Проводили згідно із методикою ДФУ 2.0, Т. 1, п. 2.8.4, с. 377. Паралельно виконували три випробування. Показник набухання розраховували як середнє значення результатів трьох випробувань.

Зола загальна та зола, не розчинна у хлористоводневій кислоті. Граничний вміст золи в препаратах розраховували, беручи до уваги припустимі значення вмісту золи для кожного компонента збору, з урахуванням їх масової частки у зборі, за ДФУ 2.0 вид.

Маса вмісту пакування. Відхилення в масі збору не має перевищувати $\pm 5\%$ від маси, вказаної на пакуванні. Випробування проводили відповідно до ГОСТ 64-492-85.

Однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу. За загальними фармакопейними вимогами до твердих дозованих ЛЗ, припустиме відхилення маси окремої дози не має перевищувати $\pm 7,5\%$ від значення, наведеного на пакуванні (ДФУ, п. 2.9.5).

Втрату в масі від висушування у зборі розраховували, беручи до уваги припустимі значення вмісту вологи для кожного компонента збору (відповідно до монографій) з урахуванням вмісту в зборі кожного виду ЛРС (ДФУ, п. 2.2.32).

Ступінь подрібнення. Збір є сумішшю рослинної сировини, що відрізняється гістологічною будовою і містить різні частини рослин. Для недозованого виду збору ми експериментально розробили нормування вмісту частинок розміром більше 10 мм і менше 0,16 мм.

Для збору у фільтр-пакетах також експериментально визначені граничні значення вмісту частинок збору – їх розмір має бути більше 2 мм та менше 0,16 мм.

Ідентифікація фенольних сполук багатокomпонентного збору. Для об'єктивного підтвердження якості збору були проведені дослідження з визначення якісного та кількісного вмісту основних діючих речовин у ньому методом спектрофотометрії.

Кількісний вміст речовин флавоноїдної будови у зборі визначали за наведеною у літературі методикою, яка базується на реакції утворення флавоноїдами комплексної сполуки з алюмінію хлоридом у кислому середовищі. Як речовини-свідки використовували рутин і лютеолін.

Абсорбцію отриманих випробовуваних розчинів і розчинів порівняння вимірювали на спектрофотометрі Evolution 60S у ділянці від 370 до 430 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм.

Випробовуваний розчин. До 2,0 мл вихідного розчину додавали 2,0 мл 2 % розчину алюмінію хлориду в 5 % розчині кислоти оцтової льодяної у 70° етанолі і доводили об'єм розчину 5 % розчином кислоти оцтової льодяної у 70° етанолі до 25,0 мл.

Розчин порівняння. 0,025 г СЗ рутину розчиняли у 30 мл 70° етанолу, нагріваючи на водяній бані, охолоджували і доводили об'єм розчину тим же розчинником до 50,0 мл. До 1,0 мл отриманого розчину додавали 2,0 мл 2 % розчину алюмінію хлориду в 5 % розчині кислоти оцтової льодяної у 70° етанолі і доводили об'єм розчину 5 % розчином кислоти оцтової льодяної у 70° етанолі до 25,0 мл.

0,010 г СЗ лютеоліну розчиняли у 30 мл 70° етанолу і доводили об'єм розчину тим же розчинником до 100,0 мл. До 2,0 мл отриманого розчину додавали 2,0 мл 2 % розчину алюмінію хлориду в 5 % розчині кислоти оцтової льодяної у 70° етанолі і доводили об'єм розчину 5 % розчином кислоти оцтової льодяної у 70° етанолі до 25,0 мл.

Компенсаційний розчин. 2,0 мл вихідного розчину доводять розчином 5 % розчином кислоти оцтової льодяної у 70° етанолі до 25,0 мл. Абсорбцію отриманих випробовуваних розчинів і розчинів порівняння вимірювали на спектрофотометрі Evolution 60S у ділянці від 370 до 430 нм в кюветі з товщиною шару 10 мм.

Висновки до розділу 2

1. Наведено АФІ природного та синтетичного походження, допоміжні речовини, що були використані при розробці складу збору для комплексної терапії мастопатії, їх характеристичні показники, умови та термін зберігання.

2. Описано методики проведення маркетингових, органолептичних, фармакотехнологічних, фізико-хімічних досліджень, що дозволяють об'єктивно оцінити якість розробленого ЛП.

РОЗДІЛ 3

ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБКИ БАГАТОКОМПОНЕНТНОГО ЛІКАРСЬКОГО РОСЛИННОГО ЗБОРУ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ МАСТОПАТІЇ

3.1. Маркетингові дослідження лікарських препаратів, що застосовуються для лікування мастопатії

Враховуючи наукові джерела та рекомендації лікарів, терапію мастопатії можна розділити на два напрями, такі як негормональна та гормональна [21, 31] (рис. 2.1).

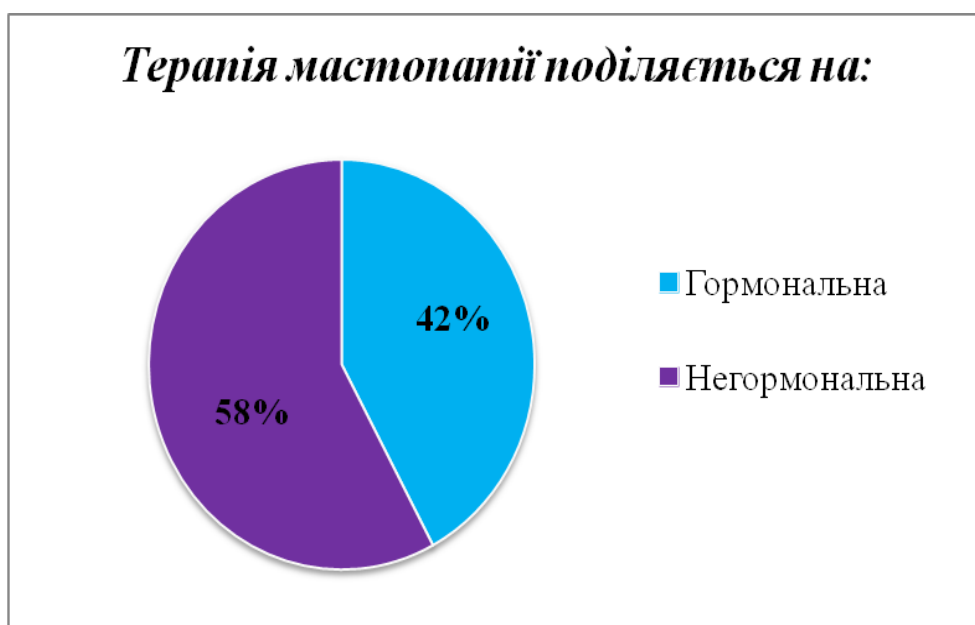


Рис. 2.1. Структура фармакотерапії мастопатії.

На Рис. 2.2. відображена сучасна структура асортименту негормональних препаратів, що зареєстровані в Україні згідно Державного реєстру лікарських засобів [12].



Рис. 2.2. Структура асортименту негормональних лікарських засобів.

Найбільший відсоток (19 %) займають препарати природного походження, що володіють протизапальною, знеболювальною, сечогінною, заспокійливою дією на нервову систему, сприяють зниженню рівня пролактину в крові, нормалізації менструального циклу, пригнічують дисбаланс естрадіолу і прогестерону, знижують зростання новоутворень.

Аналізуючи призначення лікарів, можна зробити висновок, що найбільш популярні такі препарати, як Мастодинон, Епігалін, Епігалін Брест, Тазалок.

Заспокійливі препарати також займають – 19 %, застосування даної групи найбільш раціонально оскільки молочні залози чутливо реагують на будь-які стресові стани. Лікарі рекомендують починати фармакотерапію з настойки валеріани, собачої кропиви, у випадку неефективності можна заключати багатокомпонентні препарати (Ново-пасит, Персен) [12].

Препарати на основі вітаміну В та вітаміну С посідають другу позицію. Використання піридоксину сприяє зменшенню рівня пролактину, нормалізації функціонування нервової системи. Аскорбінова кислота в свою чергу сприяє покращенню мікроциркуляцію, проявляє антиоксидантні властивості та зменшує локальний набряк.

Нестероїдні протизапальні препарати володіють протизапальною та знеболювальною дією, що актуально для купірування больового синдрому. Сечогінні препарати представлені рослинними зборами, що сприяють зменшенню набряків [31].

Препарати йоду, вітаміни А та Е займають на 6 %. Препарати йоду є невід'ємним елементом у лікування пацієток, що мають в супутніх захворюваннях ендокринні порушення. Вітамінні препарати проявляють антиоксидантні властивості, зменшують негативний вплив, мінімізують побічні ефекти.

Тонізуючі лікарські засоби та препарати, що впливають на травну систему та метаболізм займають по 4 %. Тонізуючі препарати сприяють мінімізації та усуненню патологічних змін в молочних залозах, нормалізують нейрогуморальну регуляцію. При наявності дифузної форми мастопатії рекомендовано використання рідкого екстракту алое, що володіє протипухлинною дією.

На Рис. 2.3. представлена структура асортименту гормональних препаратів. Найбільшу частку займають препарати, що відносяться до гестагенів (34%). До даної групи препаратів можна віднести такі препарати, як Дуфастон, Утрожестан, Прожестожель, Інжеста, Лютеїна, Візан [12].



Рис. 2.3. Структура асортименту гормональних лікарських засобів.

Антигонадотропні препарати займають близько 26 %, вони сприяють регулюванню ритму, інтенсивності, тривалості менструальних кровотеч, знижують вираженість симптоматики характерної для предменструального синдрому, зменшує дискомфорт при мастодинії, знижує рівень психоемоційних порушень.

Ознайомившись з асортиментом лікарських засобів, що використовують для терапії мастопатії було виявлено, що препарати імпортного виробництва повідають лідируючу позицію, що наглядно відображено на Рис.2.4. Імпортні препарати займають 2/3 сегменту даної ніші фармацевтичного ринку.

Препарати вітчизняного виробництва займають лише 1/3 частину серед всіх представлених препаратів для лікування мастопатії на ринку, що говорить про нові можливості й необхідність розробки в майбутньому для даної групи пацієнтів українських препаратів.



Рис. 2.4. Аналіз ринку препаратів, що застосовуються при мастопатії серед імпортних та вітчизняних виробників, які представлені на ринку.

Проаналізувавши лікарські форми, що застосовуються в фармакотерапії мастопатії було виявлено, що найбільшу частку займають таблетки, а саме – 49 %, потім капсули – 17 % та інші форми випуску такі, як драже, гранули, настойки, гелі, збори, краплі, ін'єкційні форми. На Рис. 2.5. детально зображений асортиментний аналіз.

Виходячи з цього можна зробити висновок, що лікарські форми для зовнішнього застосування на сьогоднішній день займають зовсім незначний

відсоток (2 %) й виробництво екстемпоральної суспензії буде не лише доступний, але й актуальним.



Рис. 2.5. Аналіз ринку препаратів, що застосовуються при фармакокорекції мастопатії за лікарськими формами, які представлені на ринку.

За підсумком маркетингових досліджень можна зробити висновок, що серед країн виробників Україна посідає перше місце – 33 %. Найбільш вагомий вклад серед вітчизняних виробників зробили фірми: ХІМФАРМЗАВОД «Червона Зірка», Фармацевтична Компанія «Здоров'я» - м. Харків, ПАТ «Фармак», Корпорація «Артеріум» - м. Київ, ПрАТ «Ліктрави» - м. Житомир [12].

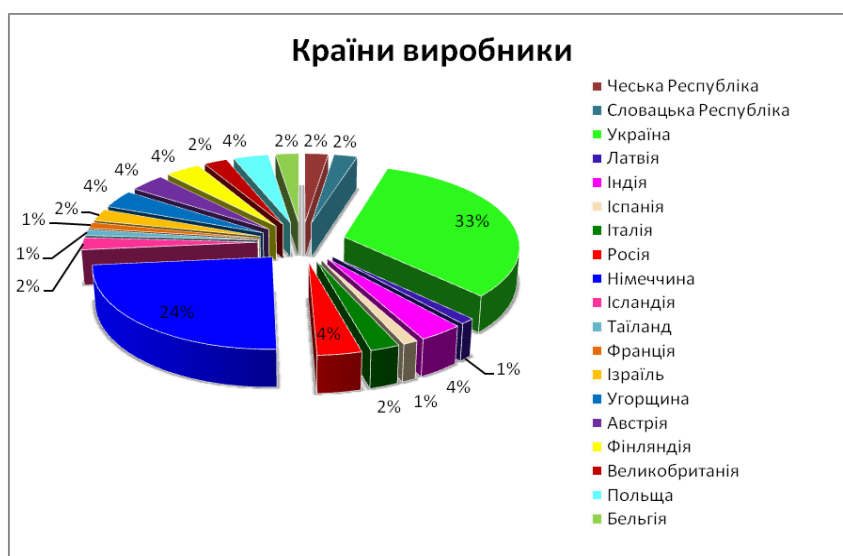


Рис. 2.6. Аналіз ринку препаратів за країною виробником, що застосовуються при мастопатії, які представлені на сучасному фармацевтичному ринку.

Серед іноземних виробників перше місце займає Німеччина, яка представлена рядом відомих фармацевтичних заводів та компаній, що зарекомендували себе протягом багатьох років.

Найвідоміші з них: Bionogica SE, Bayer AG, Ferring. Значний вклад зробили такі компанії, як: Gedeon Richter, Угорщина; Richard Bittner, Австрія; Actavis, Ісландія; Teva, Ізраїль; AstraZeneca, Велика Британія; Abbott Healthcare Products, Нідерланди.

Багаторічний досвід вітчизняного фітохімічного виробництва не зменшує нагальності й важливості проблеми стандартизації та контролю якості як фітопрепаратів, так і ЛРС, що служить джерелом їх отримання. Склад біологічно активних речовин, що містяться в ЛРС, може змінюватись у процесі вегетації рослин, заготівлі, сушіння та зберігання, транспортування, від способу та апаратури для їх одержання, тому контроль критичних параметрів на кожній зі стадії важливий і потребує використання новітніх підходів. Виходячи з концепції гармонізації національної законодавчої бази з контролю якості ЛЗ з Європейською фармакопеею (ЄФ), як базовий документ у розробці статей ДФУ використовуються відповідні статті ЄФ, а саме загальні статті «Лікарські рослинні засоби», «Лікарська рослинна сировина» та «Лікарські рослинні чаї» [36].

В Україні наразі якість фітопрепаратів і вихідної сировини регламентують такі загальні монографії ДФУ: «Лікарська рослинна сировина», «Лікарські рослинні засоби», «Лікарські рослинні збори», «Лікарські рослинні чаї» та «Лікарські рослинні чаї, розчинні» [11].

Виробництво ЛЗ у країнах ЄС здійснюється відповідно до вимог Належної виробничої практики. Якість ЛЗ рослинного походження та їх відмінність від ЛЗ з активними субстанціями певної хімічної структури зазначені в Директиві 75/318/ЕЕС із поправками.

Останнім часом спостерігається тенденція зростання номенклатури фітопрепаратів. Частка ринку лікарських зборів у загальному обсязі фармацевтичного ринку України складає від 0,5 до 1,5 % (у європейських країнах – до 10 %) [32].

3.2 Обґрунтування складу багатокomпонентного лікарського рослинного збору для комплексної терапії мастопатії

Надлишок статевих гормонів чинить негативний вплив, тому зазвичай хворим призначають гепатопротектори з метою стимуляції функції гепатоцитів і нормалізації внутрішньоклітинного обміну фосфоліпідів. Для поліпшення метаболізму гормонів у печінці використовували ЛРС, що має жовчогінну дію: кукурудзи рильця, шипшини плоди [26].

Виходячи з мультисимптомного перебігу мастопатії доцільно було ввести до складу збору сировину, що містить вітаміни та зміцнює імунний статус організму: кропиви дводомної листя, журавлини звичайної та шипшини собачої плоди, стевії медової траву [3, 17–19, 25, 29, 30].

Для підвищення рівня метаболізму гормонів у печінці доцільно застосувати кукурудзи стовпчики з приймочками, а для прискорення виведення продуктів метаболізму – хвощу польового траву [31].

На фармацевтичному ринку України немає аналогів комплексного лікарського рослинного збору для лікування мастопатії, проте кожен вид ЛРС широко використовується в народній медицині.

Із метою обґрунтування складу багатокomпонентного лікарського рослинного збору для комплексної терапії мастопатії використовували методи літературного аналізу, фізико-хімічні, біофармацевтичні, фармакотехнологічні.

Петрушки посівної свіже листя або відвар з нього в експериментальних дослідженнях збільшували жовчовиділення. Відвар петрушки листя був запропонований для лікування гіпотонічної і гіпокінетичної дискінезії жовчного міхура [19, 22].

Петрушка посівна входить до складу низки лікарських фітопрепаратів і дієтичних добавок (табл. 3.1).

Як видно з даних табл. 3.1, переважна більшість ДД – продукти закордонних виробників, що економічно недоступні пересічним пацієнтам.

Таблиця 3.1

**Номенклатура препаратів і дієтичних добавок,
до складу яких входить петрушка посівна**

Лікарська форма	Склад	Фірма, країна-виробник	Середня ціна, грн
Препарати, до складу яких входить петрушка посівна			
Тазалок, краплі для внутр. заст. у фл. 50 і 100 мл	10 мл настойки містить суміш ЛРС (1:10): коренів комірника – 0,28 г, коренів петрушки свіжих – 0,225 г, коренів селери свіжих – 0,17 г, трави підмареннику з – 0,135 г, трави льонку – 0,11 г, квіток нагідок – 0,08 г, екстрагент – етанол 40 %	ТОВ «Лубнифарм», Україна	188,81 295,01
Фітолізин, паста для пригот. суспензії для орального застосування по 100 г у тубах	100 г пасти містять екстракт згущений із суміші ЛРС: кореневища пирію – 12,5 г, лущиння цибулі – 5 г, листя берези – 10 г, насіння пажитнику – 15 г, коренів петрушки – 17,5 г, трави золотушнику – 5 г, трави хвощу польового – 10 г, коренів любистку – 10 г, трави гірчаку пташиного – 15 г, екстрагент – етанол 45 % – 67,2 г	«Herbapol Warsaw Ltd», Польща	168,88
Дієтичні та функціональні добавки, до складу яких входить петрушка посівна			
Uro Lax, капсули № 120 по 567,8 мг	Віт. С, D, В ₁ , В ₂ , ніацин, фолієва, пантотенова кислоти, магній, калій, лимонник китайський, корінь алтеї лікарської, листя баросми, кукурудзи стовпчики з приймочками, порошок плодів журавлини, корінь кульбаби, корінь гортензії, корінь барбарису, листя петрушки, трава хвощу польового	«Nature's Sunshine Products», США	708
Capsicum Garlic with Parsley, капсули № 100 по 500 мг	Екстракти часнику, перцю кайєнського, петрушки посівної	«Nature's Sunshine Products», США	683

Однією зі сполук, що за низкою механізмів чинить гормон регулювальну та протипухлинну дію, є апігенін, високий вміст якого у петрушці посівній дозволяє вважати її перспективною сировиною для створення препаратів, що запобігають розвитку злоякісних новоутворень молочної залози [22, 44].

Ми проаналізували рослини, в яких міститься апігенін (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Вміст апігеніну у деяких видах лікарської рослинної сировини

ЛРС	Вміст апігеніну, мг/100 г
Артишок іспанський	4,7
Селера пахуча	19,1
Олива європейська	2,84
Орегано звичайне	2,57
Петрушка посівна	22,5
М'ята перцева	8,71
Чебрець звичайний	2,5
Шпинат городній	62,2

За даними аналізу літературних джерел щодо вмісту БАР у ЛРС, механізмів розвитку та проявів мастопатії ми відбирали рослини з найбільш актуальними видами дії [5, 45].

ЛРС, відібрану для формування складу багатокомпонентного збору для комплексної фармакокорекції мастопатії, наведено в табл. 3.3.

Таблиця 3.3

Якісний склад багатокомпонентного збору для комплексної фармакокорекції мастопатії

ЛРС	Хімічний склад	Фармакологічна дія
1	2	3
Шипшина собача <i>Rosa canina</i> Шипшини плоди – <i>Rosae fructus</i> Род. Розові – <i>Rosaceae</i>	Аскорбінова кислота, каротин, вітаміни В ₁ , В ₂ , РР, К ₁ , пантотенова кислота, флаваноїди (кверцитин, антоціани), пектинові речовини, фенолокислоти, цукри, органічні кислоти, дубильні речовини, солі заліза, марганцю, фосфору, магнію, кальцію	Вітамінна, антисклеротична, протизапальна; посилює синтез гормонів, секрецію жовчі, регенерацію тканин
Журавлина звичайна <i>Vaccinium oxycoccos</i> Журавлини звичайної плоди <i>Oxycocci fructus</i> Род. Вересові – <i>Ericaceae</i>	Цукри (глюкоза, фруктоза, сахароза), органічні кислоти (лимонна, бензойна, хінна, урсолова, хлорогенова, яблучна, олеїнова, γ -окси- α -кетомасляна, α -кетоглутарова, щавлева, бурштинова) пектинові речовини, вітаміни (С, В ₁ , В ₂ , В ₅ , В ₆ , РР, К ₁ (філохінон)), біофлаваноїди (антациди, лейкоантоціани, катехіни, фенолокислоти, флавоно), бетаїн, мікрота макроелементи (К, Р, Са, Fe, Mn, Мо, Cu, I, Mg, Ва, В, Со, Ni, Ag, Zn, Al)	Вітамінна, тонізувальна, антибактеріальна; стимулює секрецію підшлункової залози, збуджує апетит

1	2	3
<p>Кукурудза <i>Zea mais</i> Кукурудзи стовпчики з приймочками <i>Zea Maydis style cum stigmatis</i> Род. Тонконогові – Poaceae</p>	<p>Вітамін К₁, каротиноїди, аскорбінова і пантотенова кислоти, вітаміни В₁, В₂, В₆, D, Е, спирт інозит, сапоніни (3,18 %), гіркі глікозиди (1,5 %), флавоноїди, сліди алкалоїдів, ефірна (0,12 %) і жирна (3 %) олії, стерини, ситостерол, смоли, камеді, мікроелементи (у великій кількості накопичує селен)</p>	<p>Жовчогінна, сечогінна, кровоспинна</p>
<p>Кропива дводомна <i>Urtica dioica</i> Кропиви листя <i>Urticae folia</i> Род. Кропивові – Urticaceae</p>	<p>Вітамін К (0,2 %), каротиноїди (β-каротин, ксантофілепоксид, ксантофіл, віолаксантин – усього 50 мг / %), хлорофіл (5 %), вітамін С (0,6 %), В₂, В₃, органічні кислоти, глікозид уртицин, оксикоричні кислоти, флаваноїди (кверцетин), дубильні речовини (2 %), камеді, ситостерин, фітонциди, мікро- і макроелементи (кремній, залізо, марганець, мідь), мурашина кислота, гістамін, ацетилхолін, фітостерини, полісахариди</p>	<p>Вітамінна, кровоспинна, сечогінна, загальнозміцнювальна, слабка жовчогінна, цукрознижувальна, протизапальна, судинозвужувальна; сприяє нормалізації порушеного менструального циклу</p>
<p>Петрушка посівна <i>Petroselinum sativum</i> Петрушки посівної листя <i>Petroselinum sativi folia</i> Род. Селерові – Ariaceae</p>	<p>Ефірна олія (2,4–3,2 %): апіол (18 %), міристицин (10 %), флавоноїди (1,12–1,87 %), апіїн (1,4 %), жирні олії (2,1–2,6 %): бергаптен, кумарин, міристицин, каротин, лютеїн, апігенін, аскорбінова кислота</p>	<p>Гормонорегулювальна, сечогінна, протизапальна, вітамінна; нормалізує менструальний цикл</p>
<p>Хвощ польовий <i>Equisetum arvense</i> Хвоща польового трава <i>Equiseti aevensis herba</i> Род. Хвощові – Equisetaceae</p>	<p>Флавоноїди: похідні апігеніну, лютеоліну, кемпферолу, кверцетину; фенолкарбонові кислоти, дубильні речовини, сапоніни не встановленого складу, кремнієвої кислоти, молібден і селен, піридинові алкалоїди: нікотин, палюстрин</p>	<p>Сечогінна, протизапальна, літолітична, кровоспинна, дезінтоксикаційна</p>
<p>Хміль звичайний <i>Humulus lupulus</i> Хмелю звичайного шишки <i>Lupuli strobili</i> Род. Коноплеві – Cannabaceae</p>	<p>Ефірна олія (1,0–3,0 %), до складу якої входять гумулон (до 50 %), мірцен (до 25 %), фарнезен, β-каріофілен. Компонентами гіркої смоли (11–20 %) є α- та β-хмільові кислоти; кумарини, флавоноїди, катехіни, дубильні речовини, вітаміни групи В, токоферолі та речовини, що діють як естрогенні гормони, 2-метил-3-бутен-2-олу</p>	<p>Гормонорегулювальна, седативна, спазмолітична, сечогінна, болетамувальна</p>

Стевія медова <i>Stevia rebaudiana</i> Стевії трава <i>Stevia herba</i> Род. Айстрові – Asteraceae	Дитерпенові глікозиди: стевіозид, ребаудіозид А, В, С, D і Е, дулькозид А та стевіолбіозид, білки, мінерали: фосфор, кальцій, залізо, натрій, магній, хром, кобальт, селен, кремній, ефірні олії, флавоноїди (рутин), таніни, а також вітаміни: аскорбінова кислота (С), β-каротин (провітамін А), тіамін (В), рибофлавін (В ₂)	Онкопротекторна, гормонорегулювальна, гіпотензивна, цукрознижувальна, діуретична, кардіотонічна, протимікробна, протизапальна, дезінтоксикаційна, м'яка діуретична, загальнотонізувальна
---	---	--

Отже, комплекс ЛРС, використаний для створення багатокомпонентного збору, завдяки множинним механізмам, спрямованим на подолання полівалентних проявів мастопатії, забезпечить необхідні види фармакологічної дії: гормонорегулювальну, вітамінну, імуномодельовальну, буде сприяти нормалізації метаболізму гормонів у печінці та забезпечить їх елімінацію.

3.3 Фармакотехнологічні дослідження ЛРС

З метою стандартизації сировини й уведення її до складу лікарського рослинного збору для комплексного лікування мастопатії і профілактики злоякісних новоутворень молочної залози були вивчені вологість, вміст екстрактивних речовин згідно з методиками ДФУ; питома, об'ємна і насипна маса сировини, пористість, нарізність і вільний об'єм шару сировини за методиками, описаними в літературі [2, 4, 8].

Результати проведених досліджень наведено в табл. 3.4, 3.5.

Таблиця 3.4

Результати визначення питомої, об'ємної та насипної густини лікарської рослинної сировини і фітозбору

ЛРС	Питома густина (d _y), г/см ³	Об'ємна густина (d ₀), г/см ³	Насипна густина (d _n), г/см ³
1	2	3	4
Петрушки посівної листя <i>Petroselinum sativi folia</i>	1,663 ± 0,1025	0,680 ± 0,1034	0,163 ± 0,034
Кукурудзи стовпчики з приймочками <i>Zea mays stili cum stigmatibus</i>	1,5984 ± 0,103	1,430 ± 0,054	0,645 ± 0,032

Продовження табл. 3.4

Журавлини звичайної плоди Oxycocci fructus	1,424 ± 0,009	1,162 ± 0,036	0,297 ± 0,026
Хмелю звичайного шишки Lupuli flos (strobile)	1,456 ± 0,103	0,413 ± 0,014	0,055 ± 0,034
Хвощу польового трава Equiseti herba	1,862 ± 0,098	0,480 ± 0,034	0,199 ± 0,028
Шипшини собачої плоди Rosae fructus	1,109 ± 0,104	0,864 ± 0,038	0,474 ± 0,014
Кропиви дводомної листя Urticae folium	1,523 ± 0,103	0,390 ± 0,024	0,154 ± 0,034
Стевії медової трава Stevia herba	1,398 ± 0,106	0,530 ± 0,034	0,064 ± 0,026

Таблиця 3.5

Результати визначення пористості, нарізності та вільного об'єму шару лікарської рослинної сировини та розробленого фітозбору

ЛРС	Пористість (P _{ш.})	Нарізність (H _{ш.})	Вільний об'єм шару (v)
Петрушки посівної листя Petroselinii sativi folia	1,255 ± 0,031	0,760 ± 0,022	1,569 ± 0,033
Кукурудзи стовпчики з приймочками Zea mairidis stili cum stigmatis	0,704 ± 0,014	0,599 ± 0,031	1,195 ± 0,032
Журавлини звичайної плоди Oxycocci fructus	0,607 ± 0,030	0,745 ± 0,026	1,215 ± 0,021
Хмелю звичайного шишки Lupuli flos (strobile)	1,172 ± 0,033	0,866 ± 0,054	1,418 ± 0,030
Хвощу польового трава Equiseti herba	1,605 ± 0,029	0,589 ± 0,032	1,756 ± 0,032
Шипшини собачої плоди Rosae fructus	0,330 ± 0,044	0,452 ± 0,024	0,682 ± 0,011
Кропиви дводомної листя Urticae folium	1,267 ± 0,034	0,607 ± 0,036	1,423 ± 0,024
Стевії медової трава Stevia herba	1,019 ± 0,032	0,900 ± 0,052	1,360 ± 0,031

Як видно з результатів досліджень (табл. 3.4, 3.5) основних технологічних параметрів ЛРС, що входить до складу препарату, що

розробляється, дозволили встановити оптимальне співвідношення між кількістю сировини й екстрагенту, вибрати вид і розмір упаковки ЛРС.

3.4 Технологія багатокомпонентного лікарського рослинного збору для застосування в комплексній схемі мастопатії

На основі проведених комплексних фармакотехнологічних досліджень ми розробили склад і технологію багатокомпонентного збору під умовною назвою «Маммофіт» такого складу, г:

шипшини собачої плоди	20,00
хвощу польового трава	10,00
петрушки посівної листя	10,00
кукурудзи стовпчики з приймочками	5,00
журавлини звичайної плоди	10,00
хмелю звичайного шишки	20,00
кропиви дводомної листя	15,00
стевії медової трава	10,00

Технологія багатокомпонентного збору складається з таких стадій виробничого процесу:

- підготовка рослинної сировини;
- виготовлення багатокомпонентного збору;
- фасування, пакування та маркування багатокомпонентного збору у пачки;
- фасування, пакування та маркування багатокомпонентного збору у фільтр-пакетах.

Виготовлення екстемпорального збору проводили згідно чинних нормативних документів [9, 10, 11, 23, 27].

При виготовленні збору в умовах промисловості використовували лише сировину, пакувальні матеріали та друковану продукцію, що пройшли

вхідний контроль за показниками якості відповідно до специфікацій вхідного контролю і дозволені до використання.

Роботи стадії 1 проводять у приміщенні відважування рослинної сировини, яке за технічним належить до некласифікованого за параметрами, що контролюються.

Технологічну схему виробництва багатокомпонентного збору для комплексної терапії мастопатії наведено на рис. 3.7.

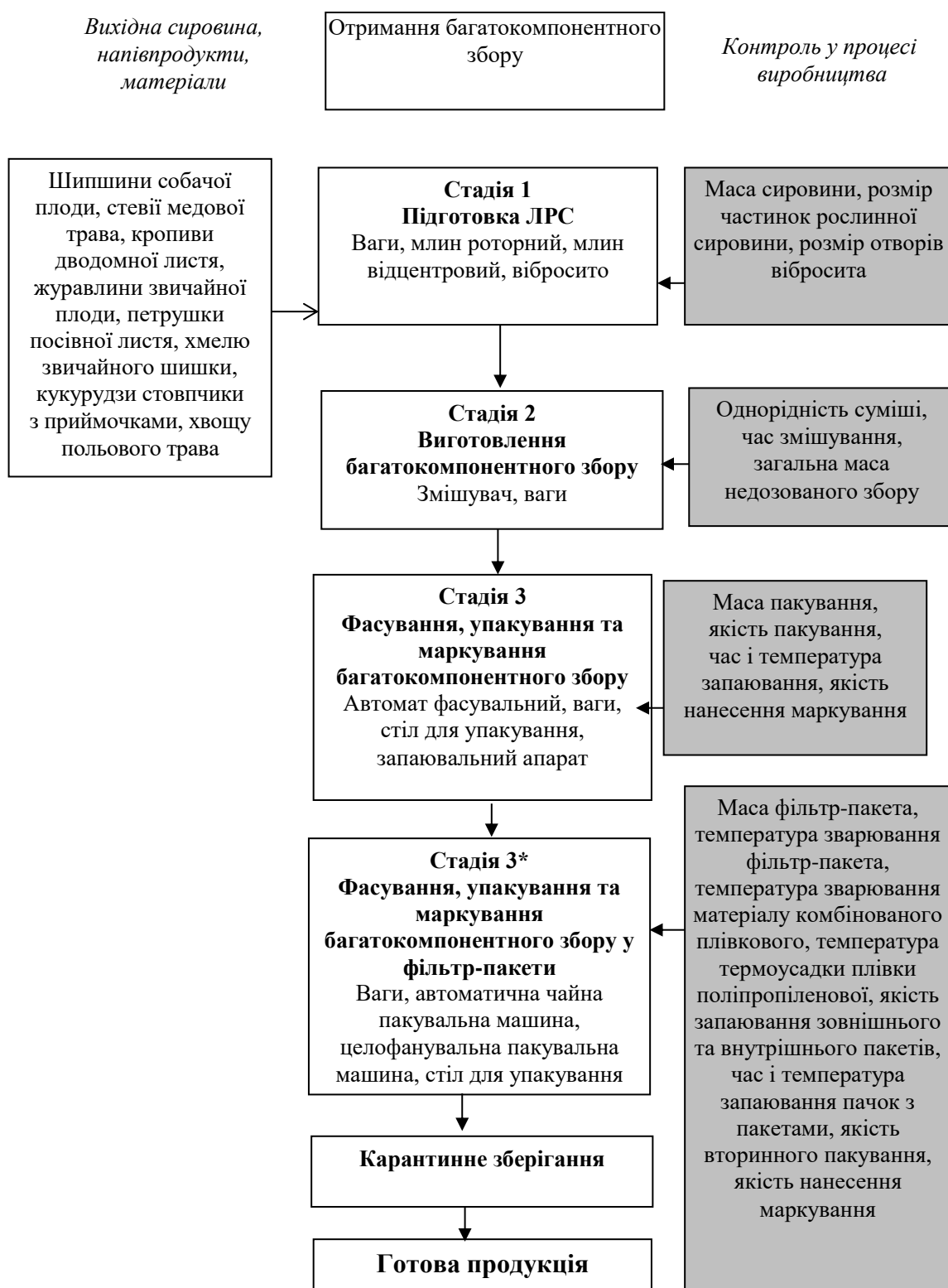


Рис. 3.7 Технологічна схема отримання багатокомпонентного збору в пачках та фільтр-пакетах по 1,5 г

Стадія 1 Підготовка рослинної сировини

Рослинна сировина, яку використовують для виготовлення препарату, обов'язково підлягає вхідному контролю на відповідність вимогам нормативної документації. Після проходження вхідного контролю сировині

надають статус «Дозволено до використання» та маркують відповідними етикетками. ЛРС в мішках або ящиках за допомогою транспортних візків зі складу рослинної сировини № 1 доставляють у приміщення відважування сировини. ЛРС переглядають на столі. Відбраковують цвілу ЛРС, сторонні предмети, мінеральні (камінці, земля та ін.) та органічні (частини рослин іншого виду, шматочки мотузки та ін.) домішки. Відбраковану ЛРС та домішки збирають у мішки або пластикові ящики (контейнери) для відходів. Переглянуту сировину збирають у мішки або пластикові ящики (контейнери) для сировини та відважують за допомогою ваг відповідно до матеріального балансу серії.

На мішки/контейнери зі зваженою сировиною прикріплюють ідентифікаційні етикетки, на яких зазначають: назву препарату, серію, дату, назву сировини, кількість сировини, термін зберігання, ПІБ і підпис виконавця.

За допомогою транспортних візків мішки/контейнери із сировиною передають для змішування у приміщення виготовлення збору.

Стадія 2 Виготовлення багатокomпонентного збору

Роботи стадії 2 проводять у приміщенні, яке є некласифікованим за параметрами, що контролюються. Перед початком перевіряють належну підготовку приміщення, технологічного обладнання, допоміжних засобів і матеріалів (наявність ідентифікаційних етикеток, протоколів підготовки) з відповідною позначкою у протоколі виробництва препарату.

Транспортування сировини у межах ділянки здійснюють за допомогою транспортних візків. Відходи, які виникають на стадії 2, збирають, обраховують, зберігають та утилізують.

Відважену рослинну сировину вручну завантажують у змішувач. Після завантаження на змішувач прикріплюють етикетку «В роботі» (на етикетці зазначають: назву препарату, серію, дату, загальну кількість сировини, позицію, ПІБ та підпис виконавця) і перемішують сировину

протягом

(50 ± 5) хв. Швидкість обертання барабана змішувача 15–20 хв⁻¹. Приготовлений нефасований збір (суміш шматочків різної форми із включеннями темно-червоного кольору різних відтінків, запах злегка ароматний) самопливом вивантажують у пересувні збирачі.

На вагах послідовно зважують збирачі та перевіряють загальну масу нефасованого багатокомпонентного збору. На кожний збирач прикріплюють ідентифікаційну етикетку.

Збирачі зі збором нефасованим передають у приміщення фасування зборів на стадію 3 – Фасування, пакування та маркування збору. Серію готової продукції формують із розрахунку одного завантаження змішувача.

Стадія 3. Фасування, пакування та маркування багатокомпонентного збору

Збір по 100,0 г у пакетах поліетиленових, вкладених у пачки з картону

Роботи стадії 3 проводять у приміщенні фасування зборів, яке є некласифікованим за параметрами, що контролюються.

Перед початком перевіряють належну підготовку приміщень, технологічного обладнання, допоміжних засобів і матеріалів (наявність ідентифікаційних етикеток, протоколів підготовки) з відповідною позначкою у протоколі виробництва препарату.

Транспортування матеріалів у межах ділянки здійснюють за допомогою транспортних візків. Відходи, які виникають під час виконання операцій стадії 3, збирають, обраховують, зберігають та утилізують відповідно до стандарту підприємства.

Фасування збору

Матеріали для первинного пакування (пакети поліетиленові) обов'язково підлягають вхідному контролю на відповідність вимогам нормативної документації. Після проходження вхідного контролю матеріалам надають статус «Дозволено до використання» та маркують відповідними

етикетками. Матеріали для первинного пакування доставляють на дільницю зі складу витратних матеріалів.

Збір нефасований фасують вручну в пакети поліетиленові по 100,0 г за допомогою ваг. Пакети зі збором запаюють на столі за допомогою імпульсного запайника. Під час процесу фасування та запаювання візуально перевіряють зовнішній вигляд пакета та відбраковують пакети з дефектами. Збір із відбракованих пакетів повертають на повторне фасування у нові поліетиленові пакети, а пошкоджені пакети складають у пластикові ящики (контейнери) для відходів.

Запаяні пакети зі збором через передаткове вікно передають на операцію пакування збору.

Залишки невикористаних поліетиленових пакетів повертають на склад витратних матеріалів і складають акт передачі. Відбраковані пакети передають для подальшої утилізації та складають акт передачі.

Упакування та маркування збору

Матеріали для первинного пакування (пакети поліетиленові), вторинного пакування (пачки картонні), групового пакування (ящики з гофрованого картону), стікер (логотип) обов'язково підлягають вхідному контролю на відповідність вимогам нормативної документації. Після проходження вхідного контролю матеріалам надають статус «Дозволено до використання» та маркують відповідними етикетками.

Матеріал для вторинного пакування (пачки картонні) маркують номером серії і терміном придатності і передають на дільницю. Матеріали для групового пакування (ящики з гофрованого картону та групові етикетки), стікер (логотип) доставляють на дільницю зі складу витратних матеріалів.

Перед початком упакування пачки картонні та ящики переглядають і вручну збирають на столі. Відбраковують непроклеєні пачки, деформовані пачки/ящики та пачки/ящики з дефектами друку. Відбраковані пачки складають у пластикові ящики (контейнери) для відходів друкованої продукції, а відбраковані ящики – на піддонах у зоні для відходів. Зібрані пачки складають у пластикові ящики (контейнери) для зібраних пачок, які

разом із зібраними ящиками зберігають до початку процесу упакування у зоні для підготовлених матеріалів.

На столі розфасований у пакети збір вручну вкладають у пачки картонні і на верхній клапан пачки по центру наклеюють стікер та логотип підприємства. Верхній та нижній клапани по центру заклеюють вузькою клейовою стрічкою. Пачки зі збором укладають по 48 штук в ящики з гофрованого картону і заклеюють їх широкою клейовою стрічкою. На ящики наклеюють групову етикетку затвердженого зразка. Ящики з готовою продукцією за допомогою транспортних візків передають до матеріального шлюзу.

Готову продукцію зберігають на складі готової продукції відповідно до стандарту підприємства. Залишки непромаркованої друкованої продукції повертають на склад витратних матеріалів і складають акт передачі. Відбраковану друковану продукцію та залишки промаркованої друкованої продукції передають для подальшої утилізації та складають акт передачі.

Стадія 3* Фасування, упакування та маркування багатокомпонентного збору у фільтр-пакетах

Виготовлення багатокомпонентного збору до стадії «Фасування, пакування та маркування збору у фільтр-пакетах» проводять аналогічно виготовленню збору, дозованого по 100,0 г.

Підготовку технологічного обладнання до роботи (ваги, автоматична пакувальна машина, целофанувальна пакувальна машина) та його експлуатацію проводять згідно з вимогами та положеннями технічного регламенту та інструкціями з експлуатації.

Перед початком перевіряють належну підготовку приміщень (відсутність попередньої продукції, документів і матеріалів, які не потрібні для процесу), технологічного обладнання, допоміжних засобів і матеріалів, наявність ідентифікаційних етикеток з відповідною позначкою у протоколі виробництва препарату.

Фасування багатокомпонентного збору

Матеріал для первинного пакування (папір фільтрувальний термозварювальний та матеріал комбінований плівковий на основі алюмінієвої фольги) обов'язково підлягає вхідному контролю на відповідність вимогам нормативної документації. Після проходження вхідного контролю матеріалу надають статус «Дозволено до використання» та маркують відповідними етикетками.

Матеріал для первинного пакування доставляють на дільницю зі складу витратних матеріалів через матеріальний шлюз.

На автоматичну чайну пакувальну машину прикріплюють етикетку «В роботі» (на етикетці зазначають: назву препарату, серію, дату, позицію, ПІБ та підпис виконавця). Номер серії і термін придатності на автоматичній чайній пакувальній машині встановлюють відповідно до інструкції з експлуатації.

Збір нефасований фасують по 1,5 г у фільтр-пакети з паперу фільтрувального термозварювального, які запаюють у матеріал комбінований плівковий на основі алюмінієвої фольги на автоматичній пакувальній машині. Перед початком фасування та періодично протягом зміни перевіряють масу збору в пакеті за допомогою ваг, яка має складати $(1,5 \pm 0,2)$ г.

Під час процесу фасування на автоматичній пакувальній машині контролюють температуру зварювання фільтрувального паперу (120–125 °С) і температуру зварювання матеріалу комбінованого плівкового (100–105 °С) не менше одного разу на годину. Не менше одного разу на годину візуально перевіряють якість запаювання швів зовнішнього та внутрішнього пакетів, наявність надрізу на зовнішньому пакеті, якість маркування серії і терміну придатності. Неякісні пакети відбраковують.

Збір з усіх відбракованих пакетів збирають у пластикові ящики (контейнери) для збору нефасованого та повертають на повторне фасування у нові пакети, а пошкоджені пакети складають у пластикові ящики (контейнери) для відходів. Відбраковані пакети після закінчення процесу фасування передають для подальшої утилізації та складають акт передачі. Залишки пакувального матеріалу (папір фільтрувальний, матеріал комбінований

плівковий) повертають на склад витратних матеріалів і складають акт передачі.

Запаяні пакети зі збором через передаткове вікно передають на операцію «Пакування та маркування збору».

Пакування та маркування збору

Матеріали для вторинного (пачки картонні та плівка поліпропіленова) та групового (ящики з картону гофрованого) пакування обов'язково підлягають вхідному контролю на відповідність вимогам нормативної документації. Після проходження вхідного контролю матеріалам надають статус «Дозволено до використання» та маркують відповідними етикетками.

Матеріал для вторинного пакування (пачки картонні) маркують номером серії і терміном придатності і передають на дільницю через матеріальний шлюз.

Матеріали для групового пакування (ящики з гофрованого картону та групові етикетки) доставляють на дільницю зі складу витратних матеріалів через матеріальний шлюз.

Перед початком пакування пачки картонні та ящики переглядають і вручну збирають на столі. Відбраковують погано склеєні пачки, деформовані пачки/ящики та пачки/ящики з дефектами друку. Відбраковані пачки складають у пластикові ящики (контейнери) для відходів друкованої продукції, а відбраковані ящики – на піддонах в зоні для відходів. Зібрані пачки складають у пластикові ящики (контейнери) для зібраних пачок, які разом із зібраними ящиками зберігають до початку процесу пакування у зоні для підготовлених матеріалів.

На столі розфасований у пакети збір вручну вкладають у пачки картонні по 20 шт. Пачки з пакетами запаюють у плівку поліпропіленову за допомогою целофанувальної пакувальної машини. Під час процесу запаювання контролюють температуру зварювання (125–130 °С) і температуру термоусадки плівки поліпропіленової (120–125 °С), візуально перевіряють якість запайки пачки.

На столі запаяні у плівку пачки укладають по 36 штук в ящики з гофрованого картону і заклеюють їх широкою клейовою стрічкою. На ящики наклеюють групову етикетку затвердженого зразка, де зазначають: країну-виробника, місто та назву підприємства, його товарний знак та адресу, назву препарату латинською та українською мовами, прізвище або номер пакувальника, номер серії, кількість упаковок. Ящики з готовою продукцією за допомогою транспортних візків передають до матеріального шлюзу.

Контроль розробленого збору відбувається за зовнішніми ознаками: суміш шматочків різної форми зелено-коричнюватого кольору, із включеннями темно-червоного кольору різних відтінків, має злегка ароматний запах.

Для вивчення цих показників використовували як загальноприйняті методи органолептичних та фізико-хімічних досліджень, так і розроблені нами методики визначення, які дозволяють об'єктивно оцінювати якість збору на основі отриманих результатів.

Стандартизаційно-фармакологічний етап розробки ліків є найбільш універсальним для більшості груп ЛП. Параметри, за якими контролюються ЛЗ, зазначені у відповідних чинних нормативних документах. Лікарські рослинні збори потребують відповідності за такими параметрами: опис, маса однієї дози (для зборів у фільтр-пакетах), загальна зола, втрата у масі при висушуванні, екстрактивні речовини, кількісний вміст діючих речовин.

Вивчення зразків збору у різних видах пакування проводили з використанням наведених у ДФУ методів органолептичних, фізико-хімічних, фармакотехнологічних досліджень, результати яких дозволяють об'єктивно оцінювати якість та стабільність розробленого збору на основі отриманих результатів.

Досліджуваний збір – суміш шматочків різної форми зелено-коричнюватого кольору із включеннями темно-червоного кольору різних відтінків, має злегка ароматний запах.

Зола загальна та зола, не розчинна у хлористоводневій кислоті.
Граничний вміст золи в препаратах розраховували, беручи до уваги

припустимі значення вмісту золи для кожного компонента збору, з урахуванням їх масової частки у зборі, за ДФУ 2.0 вид.

Маса вмісту пакування. Відхилення в масі збору не має перевищувати $\pm 5\%$ від маси, вказаної на пакуванні. Випробування проводили за ГОСТ 64-492-85.

Однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу. За загальними фармакопейними вимогами до твердих дозованих ЛЗ, припустиме відхилення маси окремої дози не має перевищувати $\pm 7,5\%$ від значення, наведеного на пакуванні (ДФУ, п. 2.9.5).

Втрати в масі при висушуванні у зборі розраховували, беручи до уваги припустимі значення вмісту вологи для кожного компонента збору (відповідно до монографій) з урахуванням вмісту в зборі кожного виду ЛРС (ДФУ, п. 2.2.32).

Ступінь подрібнення. Розроблений збір є сумішшю рослинної сировини, що вирізняється гістологічною будовою і містить різні частини рослин. Для недозованого виду збору ми експериментально розробили нормування вмісту частинок розміром більше 10 мм і менше 0,16 мм.

Для збору у фільтр-пакетах також визначені граничні значення вмісту частинок збору – розміром більше 2 мм і менше 0,16 мм, які були визначені експериментально.

Ідентифікація препарату полягала у мікроскопії та визначенні флавоноїдів. Кількісні дослідження АФІ у зборі полягали у визначенні вмісту екстрактивних речовин, що екстрагуються водою, флавоноїдів у перерахунку на рутин.

Для об'єктивного підтвердження якості збору були проведені дослідження з визначення якісного і кількісного вмісту основних діючих речовин у ньому. Показники загальної золи та золи, не розчинної у розчині кислоти хлористоводневої, коливаються від 8,37 до 9,71 % та від 2,21 до 2,75 % відповідно.

До складу збору входять 8 видів рослинної сировини, яка відрізняється за своєю гістологічною природою. Вимоги ДФУ та ДФУ СРСР XI вид. до

розміру частинок подрібненої сировини, викладені в окремих статтях на ЛРС, є у межах: від неподрібненої сировини до сировини, яка проходить крізь сито з розмірами отворів від 3 до 20 мм.

Для забезпечення однорідності складу збору подрібнювали рослинну сировину у млині роторному ножовому РМ-250 та млині відцентровому МЦ1.

Головним завданням у подрібненні сировини можна вважати пошкодження її структури і збільшення площі екстракції. Від пошкодження структури сировини частина клітин відкривається і під час екстракції вміст розкритих клітин легко вимивається екстрагентом. Внаслідок цього відбувається розчинення і швидке вимивання речовини із пошкоджених клітин і повільна дифузія розчинних речовин із непошкоджених клітин. Відносна кількість речовин, яка перейшла до розчину за швидкої екстракції, є важливою технологічною характеристикою сировини – коефіцієнтом вимивання – параметром, який визначає весь процес екстракції.

Якість підготовки рослинної сировини оцінюється ситовим аналізом (гранулометричним складом), який є кількісною характеристикою фракційного складу полідисперсної суміші подрібненої ЛРС. Визначальним його параметром є середньозважений розмір частинок.

Результати досліджень ситового аналізу розробленого збору наведено у табл. 3.6.

Таблиця 3.6

Ситовий аналіз збору для комплексної терапії мастопатії

Розмір отворів сита, мм	Середній розмір частинок на ситі (d_i), мм	Ситовий аналіз сировини			
		г	Δg_i , %	сумарний залишок, %	прохід крізь сито, %
10,00					
5,00	Більше 5,00	1,70	1,70	1,70	98,30
3,50	4,25	4,95	4,95	6,65	91,65
2,00	2,75	6,10	6,10	12,75	78,90
1,00	1,50	26,90	26,90	39,65	60,35

0,60	0,80	17,90	17,90	57,55	42,45
0,43	0,51	10,82	10,82	68,37	31,63
0,25	0,34	17,91	17,91	86,26	13,74
0,15	0,20	7,97	7,97	94,25	5,75
Піддон	Менше 0,15	4,21	4,21	98,46	1,54

Середньозважений розмір частинок визначали за формулою Козені:

$$\frac{100}{d_{\text{сер}}} = \sum \frac{\Delta g_i}{d_i},$$

де Δg_i – кількість шматочків матеріалу діаметром d_i , %.

$$\frac{100}{d_{\text{сер}}} = \frac{1,7}{7,5} + \frac{4,95}{4,25} + \frac{6,1}{2,75} + \frac{26,9}{1,5} + \frac{17,9}{0,8} + \frac{10,82}{0,51} + \frac{17,91}{0,34} + \frac{7,97}{0,2} = 168,118$$

$$d_{\text{сер.}} = 0,59.$$

Втрати (пил), які склали 1,54 %, можна зарахувати до масової частки частинок розміром менше 0,15 мм. Як видно із даних табл. 3.7, збір «Маммофіт» має полідисперсний склад, тому неможливо визначити переважну фракцію. Близько 90 % збору складають частинки розміром 1,5–0,15 мм. Така різномірність пояснюється суттєвою різницею анатомо-гістологічної будови використовуваної ЛРС.

Вміст частинок, що не проходять крізь сито з отворами 10 мм, і вміст частинок, що проходять крізь сито з отворами 0,16 мм, становить від 0,55–0,62 % та 7,05–8,35 % відповідно для збору в пакетах поліетиленових, вкладених у пачки з картону, в пачках на основі алюмінієвої фольги і пакетах «Дой-пак»

Для збору, фасованого у фільтр-пакети по 1,5 г № 20, вміст частинок, що не проходять крізь сито з отворами 2 мм, становить 0,54 %, а вміст частинок, що проходять крізь сито з отворами 0,16 мм, – 7,05 %.

Масу вмісту пакування випробувували на 10 фільтр-пакетах. Маса вмісту пакування складає від 98,91 до 100,18 г для збору в пакетах поліетиленових, вкладених у пачки з картону. Для збору, фасованого у фільтр-пакети по 1,5 г № 20, маса вмісту пакування – $(1,45 \pm 0,05)$ г. Вміст речовин,

екстрагованих водою, становив від 26,73 до 28,67 %; Вміст флавоноїдів у препараті в перерахунку на рутин – 0,40–0,54 %.

Таблиця 3.7

Показники якості збору у різних видах упаковки

Показники якості	Вид упаковки	
	пакети поліетиленові, вкладені в пачки з картону	фільтр-пакети по 1,5 г
Опис	Суміш шматочків різної форми з включеннями темно-червоного кольору різних відтінків. Запах злегка ароматний	
Втрата у масі при висушуванні, %	9,70 ± 0,19	10,86 ± 0,15
Вміст частинок, що не проходять крізь сито з отворами 10 мм, %	0,62 ± 0,03	–
Вміст часток, що не проходять крізь сито з отворами 2 мм, %	–	0,54 ± 0,05
Вміст частинок, що проходять крізь сито з отворами 0,16 мм, %	8,35 ± 0,22	7,05 ± 0,15
Загальна зола, %	8,37 ± 0,18	9,71 ± 0,15
Зола, нерозчинна у хлористоводневій кислоті, %	2,21 ± 0,04	2,75 ± 0,07
Маса вмісту пакування, г	100,18 ± 0,77	1,45 ± 0,05
Речовини, екстраговані водою, %	27,43 ± 0,42	28,67 ± 0,49
Кількісне визначення флавоноїдів у перерахунку на рутин, %	0,42 ± 0,01	0,52 ± 0,02

Примітка: n = 5.

Аналізуючи результати даних, наведених у табл. 3.7, можна зробити висновок, що досліджуваний збір у кожному з видів упаковки відповідає вимогам ДФУ, які висуваються до цієї ЛФ.

На основі проведених досліджень була розроблена методика контролю якості на розроблений збір у різних видах упаковки: в пакеті поліетиленовому, вкладеному в пачки з картону, та фільтр-пакетах по 1,5 г № 20.

Висновки до розділу 3

1. Проведено маркетингові дослідження лікарських препаратів, що застосовуються для лікування мастопатії.
2. Обґрунтовано склад багатокomпонентного лікарського рослинного збору для комплексної терапії мастопатії.
3. Проведено фармакотехнологічні дослідження ЛРС та розробленого збору.
4. Запропоновано технологічну схему виготовлення збору для комплексного лікування мастопатії у двох видах упаковки та досліджено показники якості.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Проведено аналітично-узагальнюючі дослідження сучасних літературних джерел щодо проблеми розповсюдженості мастопатії в Україні та світі.
2. Досліджено сучасні принципи діагностики та комплексної фармакокорекції мастопатії.
3. Вивчено хімічний склад та обумовлені ним відповідні фармакологічні ефекти БАС ЛРС, що входить до складу збору.
4. Проведено маркетинговий аналіз ринку України на предмет забезпеченості препаратами для комплексної терапії мастопатії за країнами-виробниками, лікарськими формами, фармакотерапевтичними групами.
5. Проведено фармакотехнологічні дослідження ЛРС та розробленого збору.
6. Запропоновано технологічну схему виготовлення лікарського рослинного збору для лікування мастопатії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Антипкін, Ю. Г., Вдовиченко, Ю. П., Граціотти, А., Камінський, В. В., Татарчук, Т. Ф., Дубоссарська, З. М., Дубоссарська, Ю. О. Маткові кровотечі та якість життя жінки резолюція експертної ради. *Репродуктивна ендокринологія*. 3(47). 2019 С. 8–12.
2. Бреус О. В., Зуйкіна С. С. Дослідження екстемпорального збору для комплексної терапії мастопатії. *Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи* : матер. VII Міжнар. наук.-практ. інтернет-конференції (23-24 вер. 2021 р., м. Харків) Х.: НФаУ, 2021. С. 417–419.
3. Бучко О., Яремкевич О., Конечна Р. Антиоксидантна активність кропиви дводомної (*Urtica dioica* L.). *Вісник Львівського університету. Серія біологічна*. 2016. Вип. 73. С. 380–384.
4. Ветров П. П. Технологічні параметри рослинної сировини / П. П. Ветров та ін. *Фармацевтичний журнал*. 1987. № 3. С. 52–56.
5. Вишнеvsька М. С., Косяченко Н. М., Вишнеvsька Л. І. Прогноз спектра біологічної активності сполук як основа для пошуку нових ліків. *Запорозький мед. журн.* 2011. Т. 13, № 2. С. 53–57.
6. Воронцов О.О., Бабінець Л.С. [та ін.]. Сімейний лікар – акушер–гінеколог. Готовність до співпраці. *Сімейна медицина*. 2013. № 3 (47). С. 5 –7.
7. Голяновський О. В., Леуш С. С., Романенко Т. Г. Кровотечі в практиці акушера-гінеколога: навчальний посібник ; Київ : ТОВ «Поліпрінт», 2013. 240 с.
8. Гризодуб О. І., Євтіфєєва О. А., Проскуріна К. І. Особливості фармакопейних підходів щодо кількісного визначення лікарської рослинної сировини та сумарних фітопрепаратів. *Фармаком*. 2012. № 3. С. 7–31.
9. Державна Фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий 196 фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Х.: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1130 с.

10. Державна Фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Х.: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
11. Державна Фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Х.: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.
12. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/stat?opendocument> (дата звернення 22.09.2020).
13. Доброякісні захворювання молочної залози, мамографічна щільність грудей і ризик раку молочної залози. *J Natl Cancer Inst.* 2013. № 105. P. 1043–1049. doi: 10.1093 / jnci / djt124.
14. Ефименко О. А. Коррекция дисгормональных нарушений при доброкачественных заболеваниях молочных желез. *Медичні аспекти здоров'я жінки* № 4 (109) 2017. С. 19–23.
15. Занько С. Н. Лечение дисгормональных заболеваний грудной железы. *Здоров'я України.* 2013. № 3. С. 40–41.
16. Запорожан В. М., Татарчук Т. Ф., Бер А. Ю., Дубоссарська З. М. Національний консенсус щодо ведення пацієнток із аномальними матковими кровотечами Асоціації гінекологів–ендокринологів України *Репродуктивна ендокринологія.* 2015. 1 (21). С. 7–14.
17. Зуйкина С. С., Вишневская Л. И. Перспективы использования лекарственного сырья стевии медовой при разработке состава сбора для комплексного лечения мастопатии. *Фармацевтический кластер как интеграция науки, образования и производства* : сб. материалов VI междунар. науч.-практ. телеконф., г. Белгород. 5 окт. 2016 г. Белгород : ИД «Белгород» НИУ «БелГУ», 2016. С. 104–106.

- 18.Зуйкіна С. С., Вишневська Л. І. Фітотерапія та гомеопатія мастопатії *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин* : матеріали I міжнар. наук.-практ. Internet-конф., м. Харків, 20-21 берез. 2014 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2014. С. 89.
- 19.Зуйкіна С. С., Вишневська Л. І. Перспективи застосування лікарської рослинної сировини, що містить фітоестрогени, в терапії мастопатії. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* : зб. наук. пр. 2016. С. 264–267.
- 20.Камінський В. В., Дунаєвська В. В., Медведєв М. В. Інтраопераційні ризики кровотечі та її профілактика під час трансцервікальної міомектомії. *Медичні перспективи*. 2014. Т.ХІХ. №3. с.44–51.
- 21.Марфутіна Т. О., Вишневська Л. І., Зуйкіна С. С. Застосування фітопрепаратів та гомеопатичних лікарських засобів у терапії мастопатії. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку* : матеріали VII наук.–практ. Internet–конф., м. Харків, 20 листоп. 2014 р. / редкол.: В. П. Черних та ін. Харків : НФаУ, 2014. С. 79–80.
- 22.Миняйло Я., Вишневская Л. И., Зуйкіна С. С. Фитотерапевтическая активность петрушки кудрявой при профилактике и лечении ряда заболеваний. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : зб. наук. пр. Харків : НФаУ, 2019. Вип. 6. С. 329–330.
- 23.Про затвердження правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки: Наказ МОЗ України від 17.10.2012 № 812. *Офіційний вісник України* від 23.11.2012 № 87.
- 24.Рак молочної залози. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Київ, 2015. 77с.
- 25.Роїк М. В., Кузнецова І. В. Методичні рекомендації з критеріїв оцінки якості листків стевії (*Stevia rebaudiana* Bertoni) сушеної як сировини для подальшого використання у харчовій промисловості. Київ, 2013. 23 с.

- 26.Сметаніна К. І. Рослинні ліки. Проблеми розробки лікарських засобів рослинного походження. *Фармацевтичний часопис*. 2011. № 2. С. 95– 98.
- 27.Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.5 : 2015 / за ред. проф. О. І. Тихонова і проф. Т.Г. Ярних. Київ. 2015. 109 с. (Затверджено наказом МОЗ України № 398 от 01.07.2015 р.).
- 28.Татарчук Т. Ф., Ефименко О. А. К вопросу о профилактике патологии молочных желез. *Репродуктивная эндокринология*. 2012. № 6 (8). С. 10–16.
- 29.Тринеева О. В., Воропаева С. С., Сливкин А. И. Совершенствование методики количественного определения кальция и магния в листьях крапивы двудомной. *Научные ведомости Белгородского государственного университета*. Серия: Медицина. Фармация. 2014. Т. 26. №11(182).С. 237–241.
- 30.Тринеева О. В., Сливкин А. И., Воропаева С. С. Определение органических кислот в листьях крапивы двудомной. *Вестник ВГУ. Сер. Химия. Биология. Фармация*. 2013. № 2. С. 215–219.
- 31.Фармакотерапія мастопатії. Екстемпоральні прописи. Фітопрепарати та гомеопатичні лікарські засоби: методичні рекомендації / Л.І.Вишневська, С. С. Зуйкіна. –Харків.: Вид-во ІФНМУ-НФаУ, 2017. – 44 с.
- 32.Широкова И. Рынок фитопрепаратов – тенденции, проблемы, прогнозы. *Ремедиум*. 2013. № 4. С. 26–32.
33. Altered expression of prolactin receptor-associated signaling proteins in human breast carcinoma / К. McHale et al. *Mod. Pathol*. 2008. Vol. 21, № 5. P. 565–571.
34. Выков А. Т., Khudoev E. S., Gordon K. V. Staged Physiotherapy in Postoperative Rehabilitation of Patients with Symptomatic Dyshormonal Breast Diseases. *European Journ. of Medicine*. 2013. Vol. 2, № 2. P. 69–75.
35. Diep C. H., Daniel A. R., Mauro L. J., Knutson T. P., Lange C. A. Progesterone action in breast, uterine, and ovarian cancers. *J. Mol. Endocrinol*. 2015. № 54. P. 31–53.

36. European Pharmacopoeia / European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care. 6th ed. Strasbourg, 2007. Vol. 1. 1086 p.
37. Gorlachova V., Vyshnevskaya L., Degtyrova E., Bavikina M., Bicaga E. Choratomass-spectrometru identification of lipophilic compounds in plant extract. *The Pharma Innovation Journal*. 2015. № 3 (11). P. 72–74.
38. Hormonal prevention of breast cancer / A. Thomin et al. *Ann. Endocrinol.* 2014. Vol. 75, № 3. P. 148–155.
39. McMullen E. R., Zoumberos N. A., Kleer C. G. Metaplastic Breast Carcinoma: Update on Histopathology and Molecular Alterations. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2019. Vol. 143, № 12. P. 1492–1496.
40. Miller P. E., Snyder D. C. Phytochemicals and Cancer Risk: A Review of the Epidemiological Evidence. *Nutr. Clin. Pract.* 2012. Vol. 27, № 5. P. 599–612.
41. Rogulski L., Bińczyk J. Estimated breast cancer risk and screening outcomes among premenopausal women with noncyclic mastalgia. *Ginekol. Pol.* 2013. Vol. 84, № 9. P. 754–757.
42. Siu A. L. Breast Cancer Recommendation Statement From the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2016. Mar 15. № 164 (6). P. 448. doi: 10.7326 / L16-0404. PMID: 26974722.
43. Siu A. L. Screening for Breast Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Annals of Internal Medicine.* 2016. № 164. P. 279–296.
44. Vishnevscka L. I., Bavykina M. L., Megalinskiy V. A., Sinitsina O. S., Zujkina S. S. Chromatography – mass spectrometry determination of volatile compounds in intravaginal combined gel on the basis of hop cones. *The Pharma Innovation.* 2016. Vol. 5, № 5. P. 39–42.
45. Zujkina S. S., Vishnevscka L. I. The pharmacotechnological studies of the phytospecies composition for the complex therapy of mastopathy. *Вісник фармації.* 2017. № 2 (90). С. 43–47.

ДОДАТКИ

Ministry of Health of Ukraine
National University of Pharmacy
Social Pharmacy Department



CERTIFICATE

This is to certify that

Бреуєс О. В.

participated in VII International scientific and practical conference
SOCIAL PHARMACY: STATE, PROBLEMS AND PERSPECTIVES,
dedicated to the 10th anniversary of the Social Pharmacy Department
23-24 September 2021, Kharkiv
(Duration: 3 hours)

Rector of the
prof.



Alla KOTVITSKA

• дискретно-атрофічний тип з переважним дефіцитом обсягу м'яких тканин в периферійній і периферійній областях;

- об'ємно-перерозподільчий (важкий) тип;
- опорно-атрофічний (легкий) тип.

Треба відзначити, що наведена класифікація побудована з урахуванням змін, які відбуваються переважно в жировій клітковині і зв'язковому апараті обличчя. Перерозподіл тонуусу м'язів і інволюційні зміни шкіри можуть бути присутніми в тій чи іншій мірі у представників всіх типів. Однак саме аналіз об'ємних змін жирової тканини є ключовим для визначення стратегії та планування тактики ін'єкційної корекції вікових змін обличчя.

Висновки.

1. Встановлено, що багаторічний досвід роботи в контурній пластичній дозволив систематизувати підхід до вибору методик корекції і оптимізувати підбір препаратів з урахуванням індивідуальних особливостей людини.

2. Таким чином, можна зробити висновок, що розробка схем корекції інволюційних змін обличчя із застосуванням філерів, яка б виконувала поставлені задачі, та була помірно за ціною, є актуальною для українського ринку косметології.

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОГО ЗБОРУ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ МАСТОПАТІЇ

Бреус О. В., Зуйкіна С. С.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна
zujka.stelana@gmail.com

Вступ. Багаторічний досвід вітчизняного фітохімічного виробництва не зменшує актуальності й важливості проблеми стандартизації та контролю якості як фітопрепаратів, так і лікарської рослинної сировини (ЛРС), що служать джерелом їх отримання. Склад біологічно активних речовин, що містяться в

ЛРС, може змінюватись у процесі вегетації рослин, заготівлі, сушіння та зберігання, транспортування, від способу та апаратури для їх одержання, тому контроль критичних параметрів на кожній зі стадій важливий і потребує використання новітніх підходів.

Виходячи з концепції гармонізації національної законодавчої бази з контролю якості ЛЗ з Європейською фармакопеєю (ЄФ), як базовий документ у розробці статей ДФУ використовуються відповідні статті ЄФ, а саме загальні статті «Лікарські рослини засоби», «Лікарська рослинна сировина» та «Лікарські рослини чаї».

В Україні наразі якість фітопрепаратів і вихідної сировини регламентують такі загальні монографії ДФУ: «Лікарська рослинна сировина», «Лікарські рослини засоби», «Лікарські рослини збори», «Лікарські рослини чаї» та «Лікарські рослини чаї, розчинні».

Виробництво лікарських засобів (ЛЗ) у країнах ЄС здійснюється відповідно до вимог Надлежної виробничої практики. Якість ЛЗ рослинного походження та їх відмінність від ЛЗ з активними субстанціями певної хімічної структури зазначені в Директиві 75/318/ЄЕС із поправками.

Останнім часом спостерігається тенденція зростання номенклатури фітопрепаратів. Частка ринку лікарських зборів у загальному обсязі фармацевтичного ринку України складає від 0,5 до 1,5 % (у європейських країнах – до 10 %).

Мета. З метою обґрунтування складу багатоконпонентного лікарського рослинного збору для комплексної терапії мастопатії.

Методи дослідження. В роботі використовували методи літературного аналізу, фізико-хімічні, біофармацевтичні, фармакотехнологічні методи досліджень.

Основний матеріал дослідження. За даними аналізу літературних джерел щодо вмісту біологічно активних речовин (БАР) ЛРС, механізмів розвитку та проявів мастопатії ми відбирали рослини з найбільш актуальними видами дії.

Як гормонорегулювальну складову у складі збору, що розробляється використали листя петрушки посівної. Однією зі сполук, що за низькою механізми чинить гормонорегулювальну та протипухлинну дію, є апігенин, високий вміст якого у петрушці посівній дозволяє вважати її перспективною сировиною для створення препаратів, що запобігають розвитку зловжісних новоутворень молочної залози.

Надлишок статевих гормонів чинить негативний вплив, тому, звичайно, хворим призначають гепатопротектори з метою стимулювання функції гепатоцитів і нормалізації внутрішньоклітинного обміну фосфоліпідів. Для корекції метаболізму гормонів у печінці використовували ЛРС, що має жовчогінну дію – кукурудзи стовпчики з прийомочками та кульбаби лікарської корені.

З огляду на мультисимптомний перебіг мастопатії доцільним було введення до складу збору сировини, що містить вітаміни та зміцнює імунний статус організму – журавлини звичайної та барбарису звичайного плоди. Для прискорення виведення з організму продуктів метаболізму гормонів використали хмелю шишки. З метою досягнення анальгезувального ефекту використали шавлії листя.

З метою стандартизації сировини й уведення її до складу лікарського рослинного збору для комплексного лікування мастопатії і профілактики зловжісних новоутворень молочної залози були вивчені вологість, вміст екстрактивних речовин згідно з методиками ДФУ; питома, об'ємна і насипна маса сировини, пористість, нарізність і вільний об'єм шару сировини за методиками, описаними в літературі.

Результатів досліджень основних технологічних параметрів ЛРС, що входять до складу препарату, що розробляється, дозволили встановити оптимальне співвідношення між кількістю сировини й екстрагенту, вибрати вид і розмір упаковок ЛРС.

Для проведення подальших досліджень було вигнано оптимальний склад лікарського рослинного збору, базуючись на характеристиках виходу БАР у водні витяжки, виготовлені з кожного виду ЛРС та експериментальних зразків зборів, що містять різну кількість кожного її виду.

Висновки. Отже, комплекс ЛРС, запропонований для створення багатокомпонентного збору, завдяки можливим механізмам, спрямованим на подолання полівалентних проявів мастопатії, забезпечить необхідні види фармакологічної дії: гормонорегулювальну, вітамінну, імунomodельовальну, буде сприяти нормалізації метаболізму гормонів у печінці та забезпечить їх елімінацію.

ПАНДЕМІЯ COVID-19: РЕЗУЛЬТАТИ ОПИТУВАННЯ ЩОДО РОЛІ ФАРМАЦЕВТА В РАЦІОНАЛЬНОМУ ВИКОРИСТАННІ

ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Галій Л. В., Міщенко О. Я., Бездітко Н. В., Цубанова Н. А.,
Осташко В. Ф., Суріков О. О.

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації
Національного фармацевтичного університету, м. Харків, Україна
slmrpharmasol_ukr@ph.edu.ua

Вступ. Розширення асортименту безрецептурних препаратів і зростання їх частки в загальному обсязі реалізації є світовою тенденцією розвитку фармацевтичного ринку. Україна не є винятком. У цих умовах підвищується роль провізора / фармацевта як носія знань про ефективне і безпечне використання ліків, зростає значення фармацевтичної оіпки. Непередбачена пандемія COVID-19 висунула фармацевтичну галузь нарівні з охроною здоров'я на передову лінію світової боротьби з нестандартною вірусною інфекцією. Поширення інфекції, карантинні заходи, перепрофілізація ЗОЗ створили умови для мінімізації контакту пацієнтів із системою охорони здоров'я, зміни механізму взаємодії між пацієнтами і лікарями, а як наслідок – викликали спад попиту на

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 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Олександрі БРЕУС

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Фармакотехнологічні дослідження збору для комплексної терапії мастопатії», керівник кваліфікаційної роботи: Світлана ЗУЙКІНА, д.фарм.н., доцент, затверджений наказом НФаУ від “ 18 ” березня 2022 року № 103
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: квітень 2022 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: хмелю звичайного шишки, петрушки посівної листя, стевії медової трава, кропиви дводомної листя, журавлини звичайної плоди, шипшини собачої плоди, кукурудзи стовпчики з приймочками, хвоща польового трава, багатокомпонентний лікарський рослинний збір.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): провести аналітично-узагальнюючі дослідження сучасних літературних джерел щодо проблеми розповсюдженості мастопатії в Україні та світі; дослідити сучасні принципи діагностики та комплексної фармакокорекції мастопатії; вивчити хімічний склад та обумовлені ним відповідні фармакологічні ефекти БАС ЛРС, що входить до складу збору; провести маркетинговий аналіз ринку України на предмет забезпеченості препаратами для комплексної терапії мастопатії за країнами-виробниками, лікарськими формами, фармакотерапевтичними групами; провести фармакотехнологічні дослідження ЛРС та розробленого збору; розробити технологічну схему виготовлення лікарського рослинного збору для лікування мастопатії та дослідити показники якості.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): таблиць – 7 , рисунків – 12.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Світлана ЗУЙКІНА, доцент закладу вищої освіти кафедри аптечної технології ліків	4.10.2021	4.10.2021
2	Світлана ЗУЙКІНА, доцент закладу вищої освіти кафедри аптечної технології ліків	8.11.2021	8.11.2021
3	Світлана ЗУЙКІНА, доцент закладу вищої освіти кафедри аптечної технології ліків	6.12.2021	6.12.2021

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

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1.	Вибір теми	вересень 2021 р.	виконано
2.	Аналіз літературних джерел	жовтень 2021 р.	виконано
3.	Проведення експериментальних досліджень	листопад 2021р. – січень 2022 р.	виконано
4.	Оформлення роботи	лютий – березень 2022 р.	виконано
5.	Надання готової роботи до комісії	квітень 2022 р.	виконано

Здобувач вищої освіти

Олександра БРЕУС

Керівник кваліфікаційної роботи

Світлана ЗУЙКІНА

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.	Бреус Олександра В'ячеславівна	Фармакотехнологічні дослідження збору для комплексної терапії мастопатії	Pharmaco-technological studies of the collection for the complex therapy of mastopathy	доц. Зуйкіна С. С.	доц. Азаренко Ю. М.

ПІДСТАВА: службова записка завідувача кафедрою 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**

Олександри БРЕУС

**на тему: «Фармакотехнологічні дослідження збору для комплексної
терапії мастопатії»**

Актуальність теми. За даними ВООЗ, онкологічні захворювання є однією з головних причин захворюваності та смертності в усьому світі, розвиток яких пов'язаний із несприятливим впливом факторів зовнішнього середовища та спадковою схильністю. Злоякісні захворювання молочних залоз у 3–5 разів частіше зустрічаються на тлі доброякісних новоутворень молочних залоз, а в 30 % випадків – на тлі вузлових форм мастопатії з явищами проліферації.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість
Проаналізовані та узагальнені літературні дані щодо розповсюдженості мастопатії в Україні та світі, підходи до фармакокорекції захворювання. З використанням сучасних методів аналізу досліджено фармакотехнологічні показники ЛРС та багатокомпонентного збору для лікування мастопатії.

Оцінка роботи. Кваліфікаційна робота за об'ємом теоретичних і практичних досліджень відповідає вимогам до кваліфікаційних робіт.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту.
Кваліфікаційна робота Олександри БРЕУС може бути представлена для захисту в Екзаменаційну комісію Національного фармацевтичного університету на присвоєння освітньо-кваліфікаційного рівня магістра.

Науковий керівник _____ Світлана ЗУЙКІНА

"13" квітня 2022 р.

РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр спеціальності
226 Фармація, промислова фармація

Олександрі БРЕУС

на тему: «Фармакотехнологічні дослідження збору для комплексної
терапії мастопатії»

Актуальність теми. Результати світових клінічних досліджень дозволяють зробити висновок про те, що частота виникнення раку грудей у хворих на мастопатію жінок екстремально вища, ніж у жінок з нормальним станом молочних залоз.

Теоретичний рівень роботи. Досліджено літературні дані щодо проблеми розповсюдженості мастопатії в Україні та світі, сучасних програм з профілактики РМЗ, перспектив використання досліджуваної лікарської рослинної сировини при розробці складу багатокомпонентного збору для комплексної фармакокорекції мастопатії.

Пропозиції автора по темі дослідження. На підставі проведених досліджень автором запропоновано склад екстемпорального лікарського рослинного збору для застосування в комплексному лікуванні мастопатії

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Результати досліджень можуть бути використані у подальших дослідженнях з метою розширення асортименту екстемпоральних твердих фітопрепаратів.

Недоліки роботи. За змістом роботи зустрічаються поодинокі орфографічні помилки, одруківки.

Загальний висновок і оцінка роботи. Кваліфікаційна робота Олександрі БРЕУС може бути представлена до захисту в Екзаменаційній комісії.

Рецензент _____ доц. Юлія АЗАРЕНКО

"20" 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:

Богуцька 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 Фс17(5,0д)-02 спеціальності 226 Фармація, промислова фармація освітньої програми Фармація Бреус Олександр В'ячеславівну – з доповіддю на тему «Фармакотехнологічні дослідження збору для комплексної терапії мастопатії» (науковий керівник, доц. Зуйкіна С. С.)

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу.

Голова

Завідувачка кафедри, проф.

(підпис)

Лілія ВИШНЕВСЬКА

Секретар

асистент

(підпис)

Єлизавета ЗУЙКІНА

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувач вищої освіти Олександри БРЕУС до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Фармакотехнологічні дослідження збору для комплексної терапії мастопатії»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Вікторія КУЗНЕЦОВА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Олександра БРЕУС представила кваліфікаційну роботу, яка за об'ємом теоретичних та практичних досліджень повністю відповідає вимогам до оформлення кваліфікаційних робіт.

Керівник кваліфікаційної роботи

Світлана ЗУЙКІНА

“13” квітня 2022 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Олександра БРЕУС 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

« 6 » червня 2022 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ /Світлана ГАРНА/