

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
факультет по подготовке иностранных граждан
кафедра заводской технология лекарств**

КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

**на тему: ИССЛЕДОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГОТОВЫХ СМЕСЕЙ
ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ПРИ РАЗРАБОТКЕ ОРАЛЬНО
ДИСПЕРГИРУЕМЫХ ТАБЛЕТОК**

Выполнил: соискатель высшего образования Фм18(4.10)и-12
специальности 226 Фармация, промышленная фармация
образовательной программы Фармация
Ламзукен ВАФА

Руководитель: профессор заведения высшего образования
кафедры заводской технологии лекарств, д.фарм.н.,
профессор
Инна КОВАЛЕВСКАЯ

Рецензент: доцент заведения высшего образования кафедры
аптечной технологии лекарств, д.фарм.н., доцент
Екатерина СЕМЧЕНКО

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота містить 42 сторінок, 5 таблиць, 5 рисунків, список літературних джерел з 34 назв. Завданням роботи було вивчення впливу готових сумішей допоміжних речовин на якісні характеристики орально диспергованих таблеток з екстрактом звіробоя. Після аналізу літератури щодо етіології та патогенезу даної патології в якості лікарського компонента було обрано екстракт звіробоя. На основі проведення комплексу фізико-хімічних і технологічних досліджень було вивчено вплив сумішей допоміжних речовин Prosolv® ODT і Ludipress.

Ключові слова: Prosolv® ODT, Ludipress, екстракт звіробоя, технологія, орально дисперговані таблетки.

ANNOTATION

The qualifying work contains 42 pages, 5 tables, 5 figures, a list of references from 34 titles. The task of the robot was to study the effect of ready-made mixtures of excipients on the qualitative characteristics of orally dispersible tablets with St. John's wort extract. After analyzing the literature data regarding the etiology and pathogenesis of this pathology, St. John's wort extract was chosen as a medicinal component. Based on a complex of physicochemical and technological studies, the effect of mixtures of excipients Prosolv® ODT and Ludipress was studied.

Key words: Prosolv® ODT, Ludipress, St. John's wort extract, technology, orally dispersible tablets.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
РАЗДЕЛ 1. ОРАЛЬНО ДИСПЕРГИРУЕМЫЕ ТАБЛЕТКИ – СПОСОБ ПОВЫШЕНИЯ БИОДОСТУПНОСТИ И КОМПЛАЕНСА ПАЦИЕНТА	7
1.1. Технологические факторы, влияющие на биодоступность лекарственных средств	7
1.2 Фармакокинетические преимущества орально диспергируемых таблеток	10
Выводы к разделу 1	25
РАЗДЕЛ 2. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРИРОДНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕПРЕССИИ	26
2.1. Клиническая эффективность применения растительных антидепрессантов	26
2.2. Преимущества использования препаратов зверобоя у отдельных категорий больных	29
2.3 Безопасность применения растительных антидепрессантов на основе экстракта <i>Hypericum perforatum</i>	32
Выводы к разделу 2	34
РАЗДЕЛ 3. ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ СМЕСЕЙ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ТАБЛЕТОК С ЭКСТРАКТОМ ЗВЕРОБОЯ, ДИСПЕРГИРУЕМЫХ В РОТОВОЙ ПОЛОСТИ	35
3.1 Изучение физико-химических и технологических свойств экстракта зверобоя	36
3.2 Выбор вспомогательных веществ в составе орально диспергируемых таблеток с экстрактом зверобоя	38

Выводы к разделу 3	45
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ	46
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ИСТОЧНИКОВ	48
ПРИЛОЖЕНИЯ	52

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Лекарственные препараты на основе растительных компонентов традиционно широко применяются при лечении эмоционально-аффективных нарушений. Природные психотропные лекарственные препараты, как правило, в своем составе содержат экстракты валерианы, пустырника, пиона, ландыша, мелиссы, мяты перечной, хмеля, ромашки, боярышника, бузины. Эти лекарственные средства обладают седативным и анксиолитическим эффектом, поэтому, прежде всего, применяются при тревожных расстройствах и нарушениях сна. У пациентов, страдающих депрессией, такие растительные средства могут использоваться в качестве вспомогательной терапии с целью уменьшения тревоги и коррекции инсомнии. Для специфического лечения расстройств настроения врачами в течение не одного столетия используются препараты зверобоя (*Hypericum perforatum*). Сегодня препараты на основе экстракта зверобоя наиболее часто выписывают для лечения депрессии в Европе.

Цель и задачи исследования. Целью данной магистерской работы является исследование влияния вспомогательных веществ на качественные характеристики орально диспергируемых таблеток с экстрактом зверобоя.

Объектами исследования были экстракт зверобоя, готовые смеси вспомогательных веществ Ludipress, Prosolv ODT, образцы таблеток на их основе.

Задачи исследования:

1. Обосновать необходимость разработки лекарственной формы с сухим экстрактом зверобоя;
2. Изучить физико-химические и технологические характеристики субстанций сухого экстракта зверобоя;
3. Разработать составы орально диспергируемых таблеток по выбору содержания готовых смесей вспомогательных веществ.

4. Изучить влияние указанных готовых смесей вспомогательных веществ Ludipress, Prosolv ODT на качественные характеристики таблеток с экстрактом зверобоя.

Методы исследования. В ходе выполнения магистерской работы были использованы органолептические, технологические, микроскопические, физико-химические и статистические методы анализа.

Предмет исследования: выбор вида и содержания в составе орально диспергируемых таблеток готовых смесей вспомогательных веществ, проведение комплекса технологических и физико-химических исследований с целью установления влияния вспомогательных веществ на показатели качества таблеток с экстрактом зверобоя.

Апробация результатов исследований и публикации. Результаты проведенных исследований были обсуждены в ходе работы III Всеукраинской студенческой научно-практической конференции (г. Житомир, 30 марта 2023 г.) «Актуальные вопросы медико-биологических и фармацевтических наук» в онлайн режиме.

Структура и объем квалификационной работы. Квалификационная работа изложена на 47 страницах машинописного текста, содержит 5 таблиц, 5 рисунков; состоит из введения, обзора литературы, описания объектов и методов исследований, экспериментального раздела, общих выводов, списка литературы, включающего 34 источника литературы.

РАЗДЕЛ 1

ОРАЛЬНО ДИСПЕРГИРУЕМЫЕ ТАБЛЕТКИ – СПОСОБ ПОВЫШЕНИЯ БИОДОСТУПНОСТИ И КОМПЛАЕНСА ПАЦИЕНТА

1.1 Технологические факторы, влияющие на биодоступность лекарственных средств. Эффективность проводимой медикаментозной терапии, является биодоступность используемого лекарственного средства. Она определяется долей активного вещества, попадающего в сосудистое русло, которая составляет 100 % при внутривенном введении и всегда ниже при его внесистемном поступлении в организм [1]. При этом соотношение биологической доступности лекарства, введенного любым, кроме внутривенного, способом и доступности препарата, введенного внутривенно, принимается за абсолютную биодоступность – графически это можно представить в виде соотношения площадей под кривыми «объем – время» для внутривенного и иного способа введения лекарственного средства, тогда как степень биодоступности лекарственного вещества из испытуемого препарата по отношению к биодоступности препарата сравнения, вводимого внесистемно, обозначается как биодоступность относительная. Помимо непосредственного пути введения лекарственного вещества на уровень его биодоступности влияет целый ряд обстоятельств, как связанных с химическими и физико-химическими свойствами самого препарата и вспомогательных веществ, входящих в его состав, так и обуславливаемых этими свойствами особенностей его пресистемного метаболизма. К примеру, высоким пресистемным метаболизмом характеризуется нитроглицерин, который высокоактивен при сублингвальном приеме или внутривенном введении, однако при приеме внутрь полностью утрачивает свое действие. Пропранолол оказывает одинаковое фармакологическое действие при внутривенном введении в дозе 5 мг или при приеме внутрь в дозе около 100 мг. Высокий пресистемный метаболизм полностью исключает прием внутрь гепарина или инсулина [2]. Имеется несколько способов преодоления

пресистемного метаболизма лекарственного вещества и нежелательных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. Некоторые из них связаны с изменением режимов дозирования – к примеру, увеличение разовой дозы препарата с целью увеличения концентрации соответствующего активного метаболита или уменьшение интервалов между приемами лекарства. Другие основаны на создании пролекарств (например, ингибиторы АПФ — эналаприл, периндоприл, рамиприл, трандолаприл, цилазоприл), которые превращаются в активные вещества, приводящие к собственному терапевтическому эффекту именно в результате пресистемного метаболизма их первоначальной лекарственной формы. Близким механизмом действия среди психофармакологических препаратов обладает, например, рисперидон, который превращается в печени в активный метаболит – палиперидон. Помимо упомянутых выше способов для преодоления пресистемного метаболизма и биотрансформации в желудочно-кишечном тракте можно использовать альтернативные пути введения лекарственных веществ, в том числе применение такой лекарственной формы, как орально дезинтегрируемые таблетки (ODT, orally disintegrating tablets). Понятие ородиспергируемой таблетки (ОДТ) отвечает следующему определению: «Таблетка, которая при помещении в рот перед проглатыванием быстро в нем диспергируется» [3]. При этом растворение происходит за несколько секунд, что в ряде случаев выгодно отличает такие таблетки от традиционных сублингвальных таблеток, для растворения которых обычно требуется более минуты [4]. Вместе с тем отметим, что по мере совершенствования технологий и появления новых лекарственных форм, объединяющих преимущества сублингвального всасывания и быстрого растворения, вышеуказанные различия постепенно нивелируются, что находит подтверждение в соответствующих клинических исследованиях. В частности, в перекрестном рандомизированном открытом исследовании [5] изучали биоэквивалентность трех лекарственных форм оланзапина (традиционная пероральная, орально диспергируемая и сублингвальная), а также осуществляли поиск ответа на

вопрос, существует ли дополнительная сублингвальная абсорбция у ОДТ оланзапина. Авторы подтвердили полученные ранее данные о том, что прием орально дезинтегрируемой и сублингвальной форм приводит к более раннему появлению препарата в плазме крови (по сравнению со стандартными таблетками оланзапина), однако не было выявлено статистически достоверных различий в изучаемых фармакокинетических параметрах (C_{max} , T_{max} , AUC_{0-8}). Также не было выявлено различий в перечисленных параметрах при приеме орально диспергируемого оланзапина традиционным способом либо сублингвально (рис. 1.1) [4].

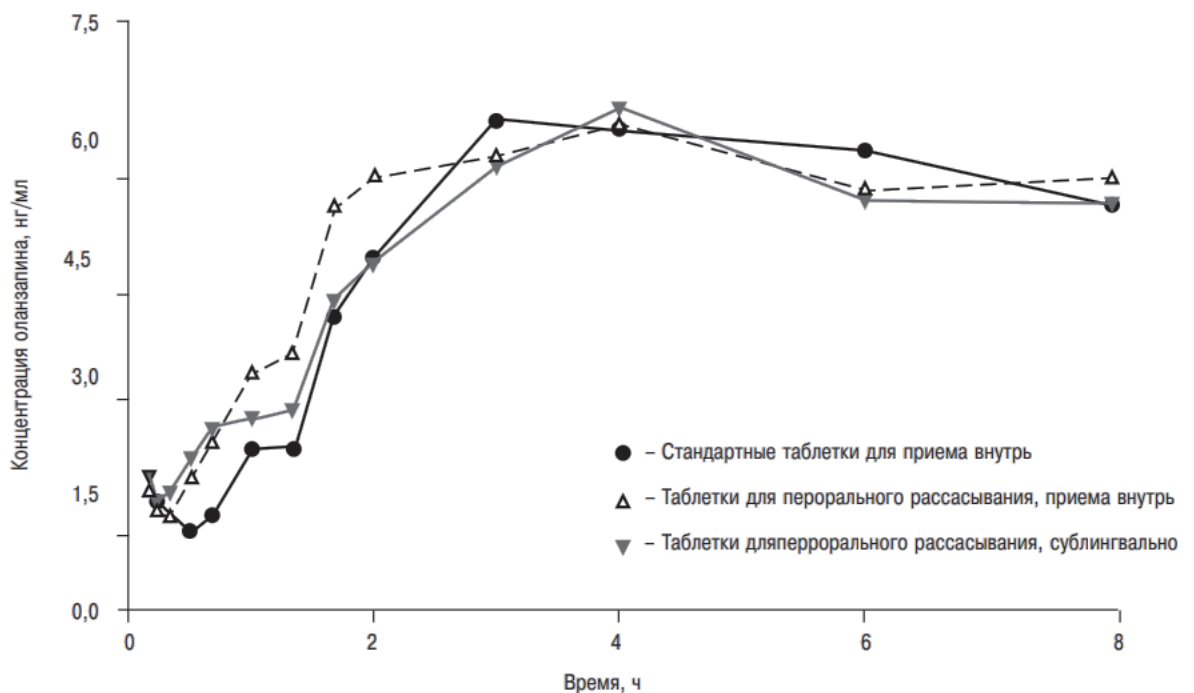


Рисунок 1.1 Соотношение концентрация/время для трех лекарственных форм оланзапина [5]: группа А – стандартные таблетки оланзапина для приема внутрь по 5 мг + 100 мл воды; группа В – таблетки оланзапина для перорального рассасывания в дозе 5 мг, стандартный прием; группа С – таблетки оланзапина для перорального рассасывания в дозе 5 мг, сублингвально.

1.2 Фармакокинетические преимущества орально диспергируемых таблеток

Интересным примером современного сублингвального препарата является азенапин. Первоначально данный атипичный антипсихотик разрабатывался как препарат для приема per os, однако дальнейшие исследования его фармакокинетики показали, что за счет высокого пресистемного метаболизма при таком пути введения его биодоступность не превышает 2 %, в то время как при сублингвальном приеме достигает 35 % [6]. При этом полное растворение сублингвальной формы происходит за 10 с, пиковая концентрация в плазме достигается в течение 0,5–1,5 ч [6]. С точки зрения физиологии препараты, растворимые в ротовой полости, можно разделить на две группы:

- 1) изначально предназначенные для всасывания именно через слизистую оболочку ротовой полости,
- 2) не обладающие необходимыми для подобного способа абсорбции физико-химическими свойствами.

Фармакокинетические преимущества орально диспергируемых лекарственных средств, пригодных для полноценного всасывания в ротовой полости, объясняются тем, что абсорбция активного вещества непосредственно слизистой оболочкой ротовой полости позволяет миновать нижние отделы ЖКТ со всеми вытекающими отсюда последствиями, в том числе устранением эффекта первого прохождения через печень и метаболизма действующего вещества в стенке кишечника [7, 8]. Это позволяет при использовании меньшей дозы лекарственного средства добиться терапевтического эффекта, эквивалентного большей дозировке обычного перорального препарата. Слизистая оболочка ротовой полости имеет обильное кровоснабжение, поэтому всасывающиеся через нее вещества быстро попадают к правому предсердию через внутреннюю яремную и верхнюю полую вены. Таким образом, скорость наступления терапевтического эффекта после абсорбции активного вещества тканями ротовой полости и поступления

в системный кровоток сравнима с внутривенным и ингаляционным путями введения и значительно выше, чем для традиционных пероральных лекарственных форм [9–11]. Еще одним потенциальным преимуществом использования данных форм является тот факт, что уменьшение суммарного количества неактивных метаболитов позволяет уменьшить частоту и интенсивность побочных эффектов. Тем не менее необходимо иметь в виду, что лекарственные средства при соприкосновении со слюной подвергаются умеренному ферментативному, а также слабокислому или слабощелочному воздействию, с которого начинается пищеварительный процесс. При этом продуктивность секреции слюнных желез, рН слюны и возрастные изменения в тканях ротовой полости подчас оказывают существенное влияние на биодоступность препарата [12]. Кроме того, привнесенное с орально дезинтегрируемой формой действующее вещество, как правило, не полностью всасывается в ротовой полости. Часть дозы лекарства посредством рефлекторных глотательных движений со слюной попадает в нижние отделы ЖКТ. Существует ряд ограничений для поступления лекарственных веществ в системный кровоток через ткани ротовой полости. В силу своих биологических и физико-химических свойств далеко не все активные вещества способны абсорбироваться слизистой оболочкой ротовой полости или степень их абсорбции ограничена. В частности, на процесс их всасывания влияют такие характеристики, как доза, молекулярная масса, растворимость в воде и слюне, степень ионизации (при рН 6,8), способность диффундировать через эпителий ($\log P$), способность растворяться в крови [13]. Кроме того, лимитирующим фактором для абсорбции терапевтически значимой дозы препарата может являться общая площадь слизистой ротовой полости, которая составляет около 100 см² (для сравнения, общая площадь внутренней поверхности желудочно-кишечного тракта составляет около 300 м²). Также к недостаткам рассматриваемого пути введения лекарственного вещества может быть отнесен короткий период его полувыведения [14]. Помимо этого, при частом приеме может возникнуть раздражение слизистой оболочки полости

рта [13]. Также отметим существенное влияние на степень биодоступности данной категории препаратов ряда внешних факторов, связанных с сопутствующим приемом пищи и воды. К примеру, пища с высоким содержанием жиров непосредственно перед сублингвальным введением азенапина может снизить его биодоступность на 20 %, а прием воды раньше, чем через десять минут после — на 12–20 %. Кроме того, биодоступность азенапина может быть уменьшена на 13 %, если прием пищи осуществляется через 4 ч после приема препарата [6]. Для ОДТ, не предназначенных для доставки действующего вещества непосредственно через слизистую оболочку ротовой полости, можно выделить следующие преимущества перед пероральными лекарственными формами. Во-первых, орально диспергируемые препараты нивелируют трудности глотания и дискомфорт при прохождении лекарственной формы через пищевод, что особенно важно для пациентов, которые испытывают сложности с приемом традиционных лекарственных форм [13]. Как известно, данное обстоятельство нередко приводит к несоблюдению терапевтического режима или даже к полному отказу от приема лекарств [11]. Подобные проблемы затрагивают, в частности, детей, людей пожилого возраста, пациентов, страдающих расстройствами глотательных рефлексов или патологиями, нарушающими слюновыделение, а также пациентов, чья комплаентность снижена вследствие их психического состояния. Во-вторых, данная лекарственная форма обеспечивает менее переменчивый и более быстрый транзит активного вещества через желудок, что достигается благодаря быстрой дезинтеграции лекарственной формы в начале ЖКТ и быстрому прохождению привратника желудка, тогда как время транзита традиционных пероральных форм зависит от их геометрических размеров, времени дезинтеграции и растворения в желудке [13]. Таким образом, наступление терапевтического эффекта после приема ОДТ в сравнении с традиционными лекарственными формами может быть более прогнозируемым и более быстрым. Для орально диспергируемых лекарственных средств, содержащих действующие вещества, способные

абсорбироваться в оральной полости, эквивалентный терапевтический эффект может быть достигнут с помощью меньших доз в результате увеличения биодоступности. Уменьшение дозы и, как следствие, уменьшение концентрации неактивных метаболитов может привести к уменьшению частоты и интенсивности побочных эффектов. Соответственно, при рациональном использовании вышеуказанных отличий орально диспергируемых таблеток можно добиться существенных преимуществ перед аналогами, выпускаемыми в традиционных лекарственных формах [15, 16]. Кроме того, необходимо выделить ряд положительных моментов, связанных непосредственно с самим способом приема данных лекарственных форм: пациентам не приходится проглатывать их или разжевывать, равно как и запивать водой, что позволяет сделать терапевтический процесс максимально комфортным и незаметным. Последнее наиболее важно для хорошо социализированных, работающих пациентов, поскольку позволяет избежать социальной стигматизации в случаях, когда для этого есть объективные предпосылки (к примеру, при наличии психической патологии) [17]. В этом отношении довольно показательны результаты одного из исследований, посвященных анализу предпочтений и потребностей больных при проведении лечения: 70 % пациентов обращаются к своему врачу с просьбой выписать ОДТ, 70 % приобретают в аптеках данную форму препаратов и более 80 % при наличии выбора между ОДТ и обычными таблетками и растворами предпочитают ОДТ [18]. Таким образом, применение орально диспергируемых форм крайне положительно сказывается на степени комплаентности пациента, позволяя нивелировать как эффект ряда внешних факторов, снижающих приверженность терапии независимо от его желания (спешка, отсутствие воды для запивания, присутствие посторонних лиц), так и моменты, связанные с недостаточной критикой к своему состоянию и осознанным нежеланием принимать терапию, что особенно актуально для психически больных. По данным разных авторов, около 1/3 пациентов, получающих лечение по поводу шизофрении, признаются частично

комплаентными, а 1/3 пациентов совсем не придерживаются предписаний врача [4, 19], что самым негативным образом сказывается на конечной эффективности проводимого лечения.

Диспергируемые лекарственные формы имеют также и ряд технологических преимуществ, таких как, к примеру, улучшенная стабильность в результате лучшей упаковки и использование более безопасных вспомогательных веществ [15, 16]. Кроме того, использование стандартного производственного процесса и оборудования позволяет снизить затраты на их производство, что положительно сказывается на фармако-экономических аспектах их внедрения в клиническую практику.

Отметим, что в целом по клинической эффективности орально диспергируемые формы не уступают традиционным лекарственным формам и в клинических исследованиях являются как минимум сопоставимыми с препаратами групп активного контроля. Так, в сравнительном исследовании эффективности азенапина, рисперидона и плацебо [20] у больных с обострением шизофрении (средний общий балл PANSS варьировался от 92 до 96) были получены следующие результаты. В группе плацебо изменение среднего общего балла PANSS на конечной точке составило 5,3 балла по сравнению с 15,9 балла для азенапина и 10,9 балла для рисперидона, при этом различие между группами плацебо и азенапина являлось статистически достоверным, различие же между группами рисперидона и азенапина уровня статистической значимости не достигало. Редукция симптоматики по PANSS не менее 20 % по сравнению с исходным было достигнуто у 53 % пациентов в группе азенапина, 50 % в группе рисперидона и 35 % в группе плацебо ($p < 0,001$ для групп азенапин vs. плацебо). Редукция показателя PANSS не менее 30 % была достигнута у 38 % пациентов в группе азенапина, 39 % в группе рисперидона и 25 % в группе плацебо, при этом эффективность азенапина и рисперидона была сопоставима и различие с группой плацебо являлось достоверным для обоих препаратов. Однако одним из важнейших клинических параметров оценки качества орально диспергируемой

лекарственной формы является степень ее биоэквивалентности стандартному пероральному препарату, поскольку признание препаратов биоэквивалентными позволяет автоматически экстраполировать результаты доклинических исследований, проведенных в отношении референтного перорального лекарственного препарата, на воспроизведенный орально дезинтегрируемый препарат. Согласно ГОСТу, два лекарственных препарата, содержащих одинаковое количество действующего вещества, считаются биоэквивалентными, если они являются фармацевтическими эквивалентами или фармацевтически альтернативными и их биодоступность (по скорости и степени) после применения в одинаковой молярной дозе укладывается в заранее установленные допустимые пределы [21]. В качестве примера исследования биоэквивалентности психофармакологических средств можно привести клинические исследования по оценке биоэквивалентности, орально дезинтегрируемой и пероральной форм оланзапина. Биоэквивалентность орально дезинтегрируемого оланзапина определялась в сравнении с биоэквивалентностью традиционной таблетированной формы во время 1-й фазы клинических испытаний на здоровых добровольцах [4]. Результаты исследований свидетельствовали о том, что обе изученные лекарственные формы оланзапина биоэквивалентны. Кривые зависимости «концентрация – время» в плазме были практически идентичными; сходными оказались значения C_{max} , площади под кривой и конечный элиминационный период. Однако исследование концентрации в плазме крови на протяжении первого часа после введения препарата показало, что измеряемые концентрации оланзапина в плазме у лиц, получавших диспергируемые таблетки оланзапина, появлялись раньше, чем у получавших традиционную таблетированную форму (в дозировке 5 мг через 15 мин; 79 % по сравнению с 0 % соответственно). Также через 1 ч после введения препарата у 63 % лиц, получавших орально диспергируемую форму оланзапина, концентрация активного вещества превышала 1 нг/мл (по сравнению с 11 % получавших традиционную таблетированную форму). Эти небольшие различия в

концентрации становились незначимыми прежде, чем была достигнута *Stax*. К сожалению, клиническое значение более ранней абсорбции препарата не изучалось [4]. Аналогичные результаты были получены в более позднем исследовании, в котором препаратами сравнения стали пероральный оланзапин, его орально диспергируемая форма, а также новая лекарственная форма данного препарата – диспергируемая в ротовой полости пленка, содержащая оланзапин [22] (рис. 1.2). Первые разработки быстрорастворимых в полости рта лекарственных препаратов представляли собой исключительно таблетированные формы, процесс быстрой дезинтеграции которых достигался путем регулирования состава таблеток, а именно увеличением количества специальных вспомогательных веществ (дезинтегранты, разрыхлители и др.) [23]. В настоящее время помимо непосредственно таблеток существуют диспергируемые в ротовой полости гранулы, пероральные лиофилизаты, мукоадгезивные буккальные пленки и диспергируемые в ротовой полости пленки.

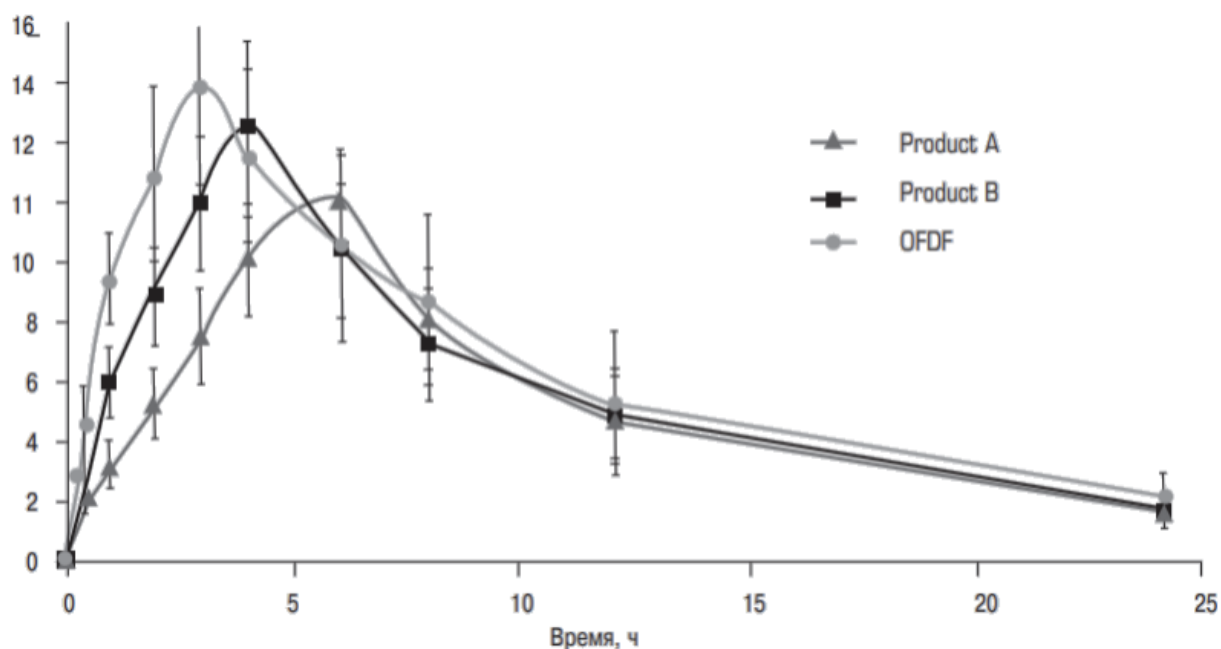


Рисунок 1.2. Соотношение концентрация/время для различных форм оланзапина [22]: Product A – пероральный оланзапин; Product B – орально диспергируемый оланзапин; OFDF (olanzapine fast dissolving film) – диспергируемая в ротовой полости пленка, содержащая оланзапин

При этом эффект быстрой растворимости данных лекарственных форм достигается не только за счет введения специальных вспомогательных веществ, но и в результате использования определенных технологических приемов (рис. 3). Примером изготовления ОДТ методом лиофилизации является технология Зидис™ (Zydis™) [25]. В частности, по уникальной технологии Зидис™ выпускается препарат Зипрекса® Зидис™, который растворяется в ротовой полости в среднем за 15,8 с [26]. Прямое прессование представляет собой элементарный и самый экономичный способ производства орально диспергируемых таблеток. Данная технология применяется в производстве ОДТ благодаря доступности вспомогательных ингредиентов улучшенного качества. Особенно это касается супердезинтегрантов и вспомогательных веществ на основе сахара, которые способствуют мгновенной распадаемости препарата с момента попадания на язык [27].

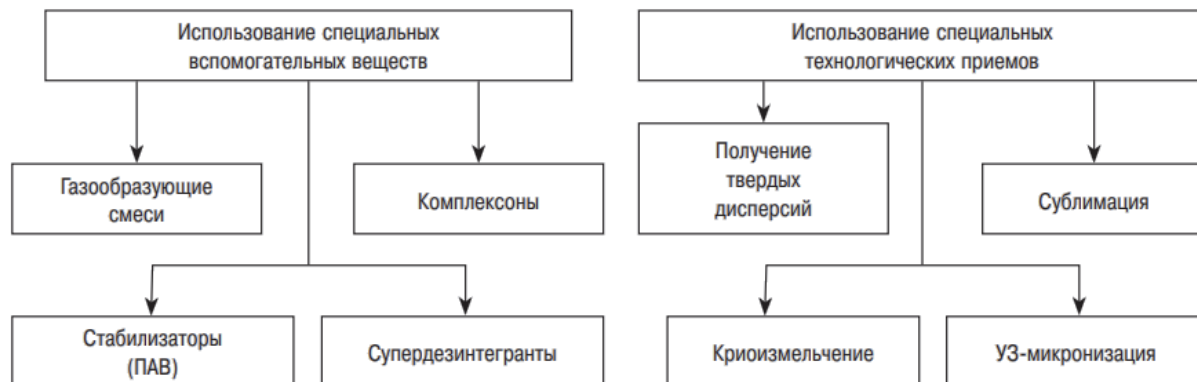


Рисунок 1.3. Основные способы повышения биологической доступности орально диспергируемых препаратов

Примером препарата, изготавливаемого по этой технологии, является ородиспергируемая форма клоназепама [28]. В качестве основных требований к технологическому качеству ОДТ выделяют следующие [29]. Таблетки должны: – растворяться или распадаться во рту за несколько секунд без

запивания водой; – быть приятными на вкус; – быть компактными и достаточно прочными;

– скрывать вкус самого лекарственного препарата; – не оставлять нерастворившиеся частицы во рту после применения (или их количество должно быть минимально); – быть стабильными по отношению к изменениям окружающей среды (температура; влажность); – быть низкочастотными для производителя. Существует множество технологий создания орально диспергируемых форм, призванных удовлетворять вышеописанным требованиям, их методики постоянно развиваются и совершенствуются [29]. Основными клиническими преимуществами использования орально диспергируемых форм у больных с психическими расстройствами являются повышение комплаентности больных к проводимой терапии, а также достижение более быстрого терапевтического эффекта в отношении симптоматики, требующей неотложного купирования. Как известно, недостаточная приверженность пациента терапии является серьезной медицинской проблемой, тесно связанной с неэффективностью терапии, субоптимальным клиническим ответом и высоким процентом обострений [4]. При этом проблема комплаентности у психически больных во многом находится под влиянием специфики самого заболевания, при котором нарушаются когнитивная способность и мотивация [4, 30]. Таким образом, использование у данной категории пациентов ОДТ позволяет не только сделать прием терапии максимально комфортным, но и в случае необходимости нивелировать негативный эффект особенностей психического состояния больного, связанный с недостаточно критичным отношением к своему состоянию и, соответственно, нежеланием принимать необходимое лечение. В отношении воздействия орально диспергируемых лекарственных форм на острую симптоматику весьма показательным мультицентровое наблюдательное исследование орально диспергируемой формы рисперидона, предпринятое с целью изучения терапевтической эффективности и переносимости данной формы выпуска у больных с обострениями

шизофрении. Помимо стандартных клинических оценок эффективности и переносимости в течение первой недели лечения его протоколом предусматривалась оценка ажитации с первых часов терапии. Это открытое наблюдательное исследование [31] проводилось в 46 психиатрических больницах Германии. В исследование включались госпитализированные больные шизофренией старше 18 лет, которым при необходимости психиатр назначал орально диспергируемую форму рисперидона (Квиклет®). Было выявлено, что применение исследуемого препарата приводило к быстрому уменьшению возбуждения пациентов. Через 2 ч после первичного приема препарата Квиклет® была отмечена выраженная редукция позитивных симптомов с $28,0 \pm 6,6$ балла PANSS до $24,4 \pm 6,6$ ($p < 0,0001$). Симптом P4 (возбуждение) снизился с $4,3 \pm 1,5$ до $3,1 \pm 1,5$ через 2 ч и до $2,7 \pm 1,4$ балла через 24 ч ($p < 0,0001$) против исходного состояния (рис. 4). В 69 % случаев возбуждение было купировано через 2 ч и в 14,2 % – через 24 ч; среднее время до снижения возбуждения составило 70 мин. Отношение большинства психиатров к использованию данной лекарственной формы, по итоговой оценке, оказалось позитивным. Две трети исследователей отметили, что форма выпуска в виде таблеток для рассасывания облегчает прием препарата пациентом и способствует дальнейшему соблюдению режима лечения. Еще одно открытое многоцентровое исследование [32] было направлено на подтверждение эффективности орально растворимых таблеток оланзапина в инициальной терапии острых состояний у некомплаентных больных шизофренией. Как показали предшествующие исследования, диспергируемая таблетка оланзапина (Зипрекса® Зидис™) полностью разрушается при контакте со слюной в среднем за 15,8 с [26], при этом самостоятельно извлечь частично разрушенную таблетку из ротовой полости очень трудно, так как она образует аморфную массу, которую можно лишь соскрести с языка ножом [32]. Растворимые таблетки были признаны идентичными стандартным таблеткам оланзапина по фармакокинетике и переносимости [32]. В исследовании участвовали госпитальные и амбулаторные пациенты в возрасте

18–55 лет с диагнозом шизофрении, шизофреноформного или шизоаффективного расстройства (критерии DSM-IV) в состоянии психоза с минимум 42 баллами по шкале краткой психиатрической оценки (Brief Psychiatric Rating Scale; BPRS 1–7) и минимум 4 баллами (умеренная тяжесть) по шкале общего клинического впечатления – тяжесть заболевания (CGI-S). Дополнительным условием отбора была некомплаентность, которая квалифицировалась при соответствии минимум одному из следующих критериев [32]:

1. Госпитальные или амбулаторные пациенты, обнаруживающие за последние 72 ч не менее двух эпизодов: – активного или пассивного отказа от приема назначенного антипсихотика, – явного или предположительного прятанья за щеку или выплевывания назначенного антипсихотика, – выраженной амбивалентности в отношении приема назначенного антипсихотика.

2. Вновь поступившие в стационар пациенты с некомплаентностью к амбулаторной терапии в анамнезе, подтвержденной минимум 7-дневным периодом отказа от приема антипсихотика в течение последнего месяца.

3. Амбулаторные пациенты с явными признаками некомплаентности, послужившими причиной перевода в наблюдаемую палату в течение последнего месяца.

4. Госпитальные пациенты, заявляющие о неспособности проглотить таблетки антипсихотика при отсутствии объективных признаков соматической патологии, препятствующей глотанию препаратов. Помимо собственно улучшения психического состояния пациентов в рассматриваемой группе [32], что само по себе может являться косвенным подтверждением соблюдения терапевтического режима, на фоне лечения наблюдалась положительная динамика баллов по шкале ROMI (Rating Of Medication Influences [33]): нарастание балла «комплаентность» (LOCF; $p = 0,031$) и снижение балла «некомплаентность» (LOCF; $p < 0,001$). При этом значительная редукция балла ROMI «некомплаентность» выявлена уже на 1-й

неделе терапии ($p < 0,001$), а улучшение балла ROMI «комплаентность» достигало уровня статистической тенденции. Улучшение комплаентности сопровождалось верифицировано значимым улучшением суммарного балла TCI (Treatment Compliance Interview [34]), а также суммарных баллов и баллов по всем пунктам шкалы NAMA (Nursing Assessment of Medication Acceptance; разработана в компании Eli Lilly) (LOCF; $p < 0,001$). При этом, как в случае шкалы ROMI, значительное улучшение показателей комплаентности по шкале отмечено уже со 2-го дня терапии орально растворимыми таблетками оланзапина ($p < 0,001$).

Результаты оценки по шкале PGI (Patient Global Impression scale) для измерения впечатления пациента от препарата от «мне очень нравится» (1 балл) до «мне очень не нравится» (7 баллов) также свидетельствуют о том, что больные позитивно воспринимали терапию на всех этапах оценки (баллы PGI варьировались от 2,01 до 2,74). Объективные измерения комплаентности выявили адекватные терапевтические концентрации оланзапина в плазме крови – не менее 9 нг/мл [35] у 90 % пациентов на всех неделях лечения. В последнее время в литературе отмечается особый интерес к разработке орально диспергируемых форм анксиолитических и противосудорожных лекарственных средств как препаратов, для которых скорость наступления эффекта во многих случаях является критически важным фактором. В частности, существуют технологические и фармакокинетические описания разработок быстрорастворимых форм таких препаратов, как оксазепам [36], клобазам [37], клоназепам [28], ламотриджин [38], диазепам [39], лоразепам [40]. Их биоэквивалентность традиционным лекарственным формам подтверждалась как по результатам тестов *in vitro* и последующего статистического моделирования на их основе, так и по итогам клинических исследований на здоровых добровольцах [41]. Примером такого исследования является работа, посвященная оценке биоэквивалентности сублингвальной форма алпразолама в качестве исследуемого препарата и алпразолама быстрого высвобождения в качестве референтного, в которой исследовалась

фармакокинетика обеих лекарственных форм на основе измерения плазменных концентраций активного вещества в крови добровольцев. Отметим, что особое внимание в ней уделялось минимизации влияния внешних факторов на процесс всасывания сублингвального препарата — испытуемых из соответствующей группы прицельно просили не глотать препарат до полного растворения, при этом прием воды был возможен не раньше, чем через 1 ч после приема лекарственной формы. По результатам данного исследования критерии биоэквивалентности для сублингвальной лекарственной формы алпразолама в дозе 1 мг по отношению к C_{max} и AUC по сравнению с референтной формулой алпразолама немедленного высвобождения в аналогичной дозировке были выполнены. Одновременно с этим была выявлена статистически не значимая, однако довольно интересная тенденция к более позднему наступлению максимальной концентрации действующего вещества в плазме крови в группе сублингвального препарата, что позволило исследователям сделать вывод о том, что, по всей видимости, основной зоной абсорбции данной лекарственной формы являются нижележащие отделы ЖКТ, в то время как оральная дезинтеграция в первую очередь облегчает проглатывание лекарственного средства [41]. Сопоставимая с традиционными лекарственными формами терапевтическая эффективность, а также наличие определенных преимуществ перед ними для ряда из упомянутых выше орально диспергируемых препаратов убедительно продемонстрированы в ряде клинических исследований. Так, в предписаниях FDA [42], освещающих особенности применения орально дезинтергируемой формы клоназепама (Klonopin wafers), приведена информация по двум клиническим исследованиям, демонстрирующим эффективность рассматриваемой лекарственной формы в терапии панического расстройства. В первом 9-недельном с фиксированной дозой исследовании, включающем дозы клоназепама 0,5, 1, 2, 3 или 4 мг/день, или плацебо, значительное отличие от группы плацебо наблюдалось только в группе с дозой 1 мг/день. Разница между дозой 1 мг и плацебо в снижении числа панических атак по сравнению

с начальным уровнем составляла примерно 1 паническую атаку в неделю. В конечной точке (9 недель терапии) у 74 % пациентов, получавших клоназепам 1 мг/день, отмечалось полное прекращение панических атак по сравнению с 56 % пациентов, получавших плацебо. Во втором 6-недельном с гибкой дозой исследовании, включающим клоназепам в диапазоне доз от 0,5 до 4 мг/день (средняя доза – 2,3 мг/сут) или плацебо, разница между клоназепамом и плацебо по сравнению с начальным уровнем количества панических атак составляла примерно 1 паническую атаку в неделю. В конечной точке (9 недель терапии) у 62 % пациентов, получавших клоназепам, панические атаки прекратились вовсе, по сравнению с 37 % пациентов, получавших плацебо. Интересное исследование было проведено в отношении пероральной и орально дезинтегрируемой форм альпразолама [43]. В этом многоцентровом открытом рандомизированном перекрестном исследовании пациенты, страдающие тревожным расстройством, последовательно принимали обе лекарственные формы. В итоге 39,0 % больных отдали предпочтение орально диспергируемой форме альпразолама, 35,6 % предпочли обычный альпразолам, и 25,4 % затруднились с выбором. Из тех, кто предпочел альпразолам ОДТ, большинство в качестве основных причин своего выбора отмечали удобство приема и быстрое наступление эффекта. Кроме того, в качестве преимуществ отмечались простота доступа непосредственно к препарату, а также отсутствие необходимости глотать и запивать его водой. Отдельно хотелось бы отметить такую важную область использования орально диспергируемых форм ряда анксиолитиков, как премедикация перед анестезией. При этом в процессе определения препарата выбора помимо собственно высокой скорости достижения пиковой концентрации активного вещества в крови и, соответственно, быстрого наступления эффекта большое значение имеет период полувыведения и общий профиль эффективности препарата с минимально выраженным седативным и значительным анксиолитическим эффектом. Данные требования существенно сужают круг препаратов, пригодных для использования в подобном качестве, тогда как

применение их орально дезинтегрируемых форм позволяет обойти ряд ограничений. К примеру, орально диспергируемая форма оксазепам через 40 мин после приема демонстрирует двукратное превышение концентрации действующего вещества в плазме по сравнению с традиционным пероральным препаратом, что проявляется в клинически значимом ускорении наступления анксиолитического эффекта [36]. Аналогичные результаты были получены при исследовании орально диспергируемой формы лоразепам [40], при этом анестезиологи оценивали качество премедикации как удовлетворительное или лучшее у 77 % пациентов, тогда как сами пациенты сообщали о собственной удовлетворенности как «хорошей» и «отличной» в 93 % случаев. Частота побочных эффектов была низкой. Таким образом, внедрение в широкую практику орально дезинтегрируемых лекарственных форм стандартных препаратов, доступных для использования в различных отраслях медицины, является крайне перспективным направлением для повышения эффективности терапии, а также объективной рационализации ряда технологических аспектов, неразрывно связанных с оптимизацией лечебного процесса в целом. В области психиатрии главными достоинствами использования ОДТ являются возможность более быстрого получения терапевтического эффекта, по своей силе сопоставимого с эффектом пероральной формы, а также существенное повышение комплаентности больных и раннее формирование приверженности терапии. Особый интерес представляет создание новых ородиспергируемых лекарственных форм анксиолитических средств, предназначенных для быстрого купирования острых проявлений тревожного синдрома.

Выводы к разделу 1

1. Показано, что внедрение в широкую практику орально дезинтегрируемых лекарственных форм стандартных препаратов, доступных

для использования в различных отраслях медицины, является крайне перспективным направлением для повышения эффективности терапии, а также объективной рационализации ряда технологических аспектов, неразрывно связанных с оптимизацией лечебного процесса в целом.

2. Установлено, что в области неврологии главными достоинствами использования ОДТ являются возможность более быстрого получения терапевтического эффекта, по своей силе сопоставимого с эффектом пероральной формы, а также существенное повышение комплаентности больных и раннее формирование приверженности терапии.

РАЗДЕЛ 2

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРИРОДНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕПРЕССИИ

Растительные препараты традиционно широко применяются при лечении эмоционально-аффективных нарушений. Природные психотропные лекарственные средства, как правило, содержат экстракты валерианы, пустырника, пиона, ландыша, мелиссы, мяты перечной, хмеля, ромашки, боярышника, бузины. Эти препараты обладают анксиолитическим и седативным действием, поэтому, прежде всего, эффективны при тревожных расстройствах и нарушениях сна. У пациентов, страдающих депрессией, такие растительные средства могут использоваться как вспомогательные с целью уменьшения тревоги и коррекции инсомнии. Для специфического лечения расстройств настроения врачами в течение не одного столетия используются препараты зверобоя (*Hypericum perforatum*). Свое латинское название растение получило от *hyper*, что значит чрезмерно, и *eikon* – видение. В наши дни препараты на основе экстракта зверобоя наиболее часто выписывают для лечения депрессии в Европе.

В США за 2002 г. препараты на основе *Hypericum perforatum* принимали 12% населения.

2.1 Клиническая эффективность растительных антидепрессантов

Эффективность лекарственных средств на основе *Hypericum perforatum* в лечении депрессии легкой и умеренной степени тяжести доказана результатами многочисленных клинических испытаний, а также метаанализом данных более чем 20 исследований, в которых участвовали более 1500 человек. Остановимся на результатах наиболее крупных исследований. В двойном слепом рандомизированном контролируемом плацебо исследовании Y. Lecrubier et al. участвовали 375 пациентов с диагнозом «большой депрессивный эпизод». Показателями эффективности были доля больных со снижением выраженности депрессии по шкале Гамильтона на 50%, а также

достигших ремиссии (6 баллов по шкале Гамильтона). После 6 недель лечения в группе пациентов, получавших экстракт зверобоя, были отмечены достоверно более высокий ответ на лечение и доля достижения ремиссии. Вместе с тем, препарат на основе экстракта зверобоя не отличался от плацебо по наличию побочных эффектов.

В рандомизированном двойном слепом контролируемом плацебо мультицентровом исследовании S. Kasper et al. участвовали 332 пациента во время большого депрессивного эпизода умеренной или средней степени тяжести. Основным показателем эффективности был суммарный балл по шкале Гамильтона до и после лечения, дополнительными показателями являлись число респондеров (больных со снижением уровня депрессии по шкале Гамильтона более чем на 50%), процент ремиссии, уровень депрессии по шкалам Бэка и Монтгомери – Асберг, а также оценка пациента по шкале общего впечатления проведенного лечения. Пациенты принимали экстракт зверобоя, содержащий гиперин в дозах 600 мг/сут (1-я группа) и 1200 мг/сут (2-я группа) или плацебо (3-я группа) в течение 6 недель. После курса лечения уровень депрессии в группах снизился на $11,6 \pm 6,4$, $10,8 \pm 7,3$ и $6,0 \pm 8,1$ балла по шкале Гамильтона соответственно.

В группах, получавших активный препарат, также достоверно большей по сравнению с плацебо была доля респондеров (69,8% у пациентов, получавших 600 мг/сут экстракта зверобоя, 61,3% – у пациентов, принимавших 1200 мг/сут экстракта зверобоя, и 31,1% – в группе плацебо). Доля ремиссий составила 32,8% в 1-й группе, 40,3% – во 2-й и 14,8% – в группе плацебо. Уровень депрессии по шкалам Бэка и Монтгомери – Асберг также достоверно снижался в группах, получавших активный препарат. Большинство пациентов, принимавших препарат на основе экстракта зверобоя в данном исследовании, оценивали результаты лечения как «хорошие» и «очень хорошие».

Пациенты-респондеры (161 человек), участвовавшие в предыдущем исследовании S. Kasper et al., продолжили принимать активный препарат или

плацебо в течение последующих 4 месяцев. При более длительном курсе лечения (4 месяца) антидепрессивный эффект препарата на основе *Hypericum perforatum* сохранялся, тогда как при приеме плацебо симптомы депрессии возвращались. Анализ данных 4337 пациентов с депрессией показал, что прием препаратов на основе экстракта зверобоя достоверно улучшает качество жизни таких больных.

В ряде исследований сравнивали эффективность препаратов на основе *Hypericum perforatum* и синтетических антидепрессантов. В клиническом исследовании А. Szegedi et al. (251 человек), в котором принимали участие пациенты с большими депрессивными эпизодами умеренной и тяжелой степени, экстракт зверобоя в дозе 900 мг/сут по эффективности был сопоставим с пароксетином в дозе 20 мг/сут. При исследовании 388 пациентов с умеренной депрессией препараты на основе экстракта зверобоя (900 мг/сут) показали эффективность, сопоставимую с таковой 20 мг циталопрама. Что же касается флуоксетина, то в одном из исследований препарат зверобоя был сопоставим с ним по эффективности, а по данным других авторов, лекарственные средства на основе зверобоя оказались менее эффективными, чем флуоксетин, но имели лучший профиль безопасности. В то же время в третьем исследовании было показано, что препараты *Hypericum perforatum* обладают лучшим эффектом в отношении вегетативных симптомов депрессии по сравнению с флуоксетином.

Лекарственные средства на основе зверобоя также оказались сопоставимыми по эффективности с трициклическими антидепрессантами. Так, в исследовании Н. Woelk у 157 пациентов, принимавших гиперидин в течение 6 недель, уровень депрессии по шкале Гамильтона снизился с 22,4 до 12,0 балла и у 167 больных, получавших имипрамин, – с 22,1 до 12,75 балла.

Одним из преимуществ препаратов экстракта зверобоя является быстрое нарастание эффекта. Клинический опыт показывает, что первые признаки эффективности лекарственных средств на основе *Hypericum perforatum* наблюдаются к началу 2-й недели: улучшается настроение,

нормализуется сон, появляется чувство активности, исчезают депрессивные идеи.

В дальнейшем улучшение неуклонно продолжается.

Эффективность препаратов на основе экстракта зверобоя была доказана и при малой депрессии.

К сожалению, несмотря на хороший профиль безопасности, препараты на основе *Hypericum perforatum* не показали значительной эффективности по сравнению с плацебо при лечении дистимии и тяжелых депрессивных эпизодов.

2.2 Преимущества использования препаратов зверобоя у отдельных категорий больных

Главным достоинством препаратов *Hypericum perforatum* является сочетание эффективности и высокой безопасности. Это делает лекарственные средства на основе экстракта зверобоя препаратами выбора при лечении легких и умеренных депрессивных расстройств в следующих клинических случаях. Прежде всего, это касается пожилых пациентов с сопутствующими соматическими и неврологическими заболеваниями, принимающих по этому поводу разные медикаментозные средства. Сопутствующая депрессия оказывает негативное влияние не только на течение основных неврологических заболеваний, таких как инсульт, болезни Альцгеймера и Паркинсона, эпилепсия, рассеянный склероз, но и на проявления соматической патологии (ишемическая болезнь сердца [ИБС], сахарный диабет, ожирение, онкологические заболевания). Негативное влияние депрессии отражается в худшем прогнозе основного заболевания и увеличении смертности пациентов с депрессивными расстройствами по сравнению со страдающими теми же заболеваниями, но без депрессии. Например, у пациентов с ИБС в сочетании с депрессией риск сердечного приступа выше в 2-3 раза, чем у больных с ИБС без депрессии. Соматические заболевания, в первую очередь болезни сердечно-сосудистой системы, вызывают значительные ограничения приема синтетических

антидепрессантов, особенно трициклических. Назначение растительных препаратов такой категории больным позволит не только уменьшить симптомы депрессии, но и избежать лекарственного взаимодействия и ухудшения течения основного заболевания. Эта идея нашла отражение в ряде клинических исследований. Так, по данным Н. Lett et al., препараты на основе экстракта зверобоя высокоэффективны и безопасны у пожилых пациентов с депрессией и ИБС, а в исследовании М. Siermann показано, что, в отличие от amitриптилина, препараты на основе *Hypericum perforatum* не влияют на функцию сердечно-сосудистой системы. Поскольку у пациентов пожилого возраста с депрессией легкой или умеренной степени тяжести эффективность препаратов на основе экстракта зверобоя сопоставима с таковой синтетических антидепрессантов, то подобный метод альтернативного лечения всегда должен учитываться лечащими врачами.

Значительным преимуществом растительных препаратов является возможность их использования у беременных и кормящих женщин. Послеродовая депрессия в последнее время из медицинской проблемы перерастает в социальную. Депрессию переживают от 10 до 50% рожениц, что негативно сказывается не только на здоровье матери, но и на становлении лактации и состоянии ребенка. Беременность и лактация являются также и основным ограничением в использовании синтетических антидепрессантов. Организация по предоставлению информации о тератогенности препаратов (OTIS) не располагает достаточными данными, чтобы с уверенностью заявить: препараты на основе экстракта зверобоя не представляют опасности для плода. Таким образом, при беременности такие препараты можно рекомендовать лишь в случаях, когда польза от лекарственного средства значительно превышает его потенциальный риск. При лактации использование препаратов на основе зверобоя относительно безопасно. На фоне приема препаратов зверобоя уровень лактации не снижается, концентрация лекарственного средства в молоке низкая, препараты не вызывают задержки физического и психического развития ребенка. Тем не

менее, у грудных детей могут наблюдаться побочные эффекты – колики (2%), вялость и повышенная сонливость (3%), которые не требуют дополнительного врачебного вмешательства. Женщинам, принимающим препараты на основе экстракта зверобоя, следует с особой осторожностью назначать средства других групп, в особенности антиконвульсанты, антигистаминные препараты, оральные контрацептивы, а также омепразол.

Существует мнение, что синтетические антидепрессанты не должны быть препаратами первой линии при лечении детей и подростков, особенно при мягких или умеренных депрессивных расстройствах. В отличие от взрослых, у детей и подростков депрессия характеризуется более стертым началом, в клинической картине преобладает раздражительность, часто сочетающаяся с другими расстройствами, – тревогой, нарушением поведения, гиперкинезами и трудностями в обучении. Синтетические психотропные препараты у детей могут вызвать излишнюю седацию, снижение когнитивных функций и патологическое угнетение физической и эмоциональной активности. В детской и подростковой практике препараты на основе экстракта зверобоя успешно используются не только при депрессивных расстройствах, но и при неврозах, неврастении, бессоннице. Исследование эффективности и безопасности препаратов зверобоя проводили среди подростков (средний возраст составил 14,8 года) с большим депрессивным эпизодом. Клиническое улучшение наступало у 82% пациентов, при этом переносимость препарата была очень хорошая.

Депрессия широко распространена в популяции (5-12% среди мужчин, 12-20% среди женщин). В том числе депрессией могут страдать пациенты, деятельность которых связана с управлением механизмами или автомобилем. В этом случае прием синтетических антидепрессантов может привести существенные ограничения в образ жизни таких больных. Так как препараты зверобоя не ухудшают когнитивные функции (быстрота реакции, кратковременная память, тест Струпа), а также не влияют на координацию, то они с особой осторожностью могут применяться и пациентами данной группы.

Симптомы депрессии являются нередкой жалобой у пациентов, обращающихся к врачам самых разных специальностей. Так, врачами общей практики депрессия легкой и умеренной степени тяжести отмечается у 10,5% пациентов, гинекологами – у 20% пациенток. Еще одним важным преимуществом растительных препаратов является возможность использовать их не только неврологами и психиатрами, но и врачами других специальностей, имеющими меньший опыт работы с психотропными препаратами. Препараты на основе экстракта зверобоя могут назначать врачи общей практики, терапевты, хирурги, гинекологи при депрессивных расстройствах легкой и умеренной степени тяжести в тех случаях, когда консультация психиатра невозможна.

2.3 Безопасность применения растительных антидепрессантов на основе экстракта *Hypericum perforatum*

Обсуждая безопасность препаратов на основе экстракта *Hypericum perforatum*, необходимо остановиться на побочных эффектах препарата, частота возникновения которых, по разным данным, составляет 1-39%. Побочные эффекты делятся на: дерматологические, неврологические, психиатрические, кардиоваскулярные, гастроэнтерологические и урогенитальные. Фотосенсибилизация как один из наиболее частых дерматологических побочных эффектов отмечена учеными еще в начале XX ст. у животных, потребляющих зверобой. Данные о фотосенсибилизации вследствие приема препаратов экстракта зверобоя противоречивы, тем не менее, пациентам, принимающим эти лекарственные средства, не рекомендуется находиться на открытом солнце или посещать солярий. Среди неврологических побочных эффектов необходимо отметить головную боль, которая при использовании препаратов *Hypericum perforatum* возникает достоверно чаще, чем при приеме плацебо. Имеются отдельные сообщения о парестезиях в ответ на прием препаратов зверобоя.

Лекарственные средства на основе экстракта зверобоя следует применять с осторожностью пациентам с биполярными расстройствами, так

как они могут спровоцировать развитие тревоги и мании. Также не следует принимать их в сочетании с синтетическими антидепрессантами из-за возможного риска развития серотонинергического синдрома.

В литературе имеются сообщения о подъеме артериального давления и развитии тахикардии у пациентов, принимавших препараты зверобоя, однако в крупных контролируемых исследованиях такого побочного эффекта обнаружено не было. Гастроэнтерологические побочные эффекты, к которым относятся сухость во рту, диспепсия, снижение аппетита, тошнота, диарея, являются наиболее частыми (19-22%). Урогенитальные побочные эффекты (частое мочеиспускание, аноргазмия) при приеме препаратов на основе экстракта *Hypericum perforatum* встречаются чаще, чем при приеме плацебо, но реже, чем при применении синтетических антидепрессантов. Все описанные побочные эффекты носят транзиторный характер и дополнительного лечения не требуют.

Выводы к разделу 2

1. Показано, что растительные препараты традиционно широко применяются при лечении эмоционально-аффективных нарушений. Природные психотропные лекарственные средства, как правило, содержат экстракты валерианы, пустырника, пиона, ландыша, мелиссы, мяты перечной, хмеля, ромашки, боярышника, бузины. Эти препараты обладают анксиолитическим и седативным действием, поэтому, прежде всего, эффективны при тревожных расстройствах и нарушениях сна.

2. Согласно данным литературы установлено, что лекарственные препараты на основе зверобоя сопоставимы по эффективности с трициклическими антидепрессантами. Одним из преимуществ лекарственных средств на основе экстракта зверобоя является быстрое нарастание эффекта.

3. Показано, что значительным преимуществом растительных препаратов является возможность их использования у беременных и кормящих женщин, а синтетические антидепрессанты не должны быть препаратами первой линии при лечении детей и подростков, особенно при мягких или умеренных депрессивных расстройствах.

РАЗДЕЛ 3

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ СМЕСЕЙ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ТАБЛЕТОК С ЭКСТРАКТОМ ЗВЕРОБОЯ, ДИСПЕРГИРУЕМЫХ В РОТОВОЙ ПОЛОСТИ

Диспергируемые таблетки представляет собой таблетки без оболочки или покрытые пленочной оболочкой, образующие гомогенную суспензию [1]. Чаще всего в качестве лекарственных веществ в диспергируемых таблетках используются нерастворимые или малорастворимые в воде субстанции. К достоинствам диспергируемых таблеток относятся: высокая биологическая доступность, быстрота наступления терапевтического эффекта, сниженное раздражающее действие лекарственных веществ на стенки желудка, возможность совмещения взаимореагирующих компонентов, удобство приема, а также портативность, точность дозирования, устойчивость при хранении, возможность корректирования неприятных органолептических свойств лекарственных веществ. Согласно требованиям Государственной фармакопеи Украины время распадаемости диспергируемых таблеток не должно превышать 180 секунд, при этом образующаяся дисперсия должна проходить сквозь сито с размерами отверстий 710 мкм [1]. В связи с использованием в качестве дезинтегрантов гигроскопичных газообразующих смесей, для диспергируемых таблеток должны создаваться условия производства и хранения, схожие с таковыми для шипучих таблеток, т.е. чрезвычайная сухость воздуха, аппаратуры, а также основных и вспомогательных веществ. Учитывая также то, что образующаяся в процессе распада таблетки суспензия, используется чаще всего перорально, для обеспечения точности дозирования и повышения биологической доступности необходимо обеспечить лекарственным веществам достаточную степень седиментационной устойчивости. Таким образом, выбор технологии диспергируемых таблеток, состава вспомогательных веществ должны быть

направлены не только на обеспечение нормируемых показателей и потребительских свойств лекарственной формы, но и на обеспечение высокой степени биологической доступности [3].

3.1. Изучение физико-химических и технологических свойств экстракта зверобоя

Первым этапом нашей работы стало изучение физико-химических и технологических свойств экстракта зверобоя. Микроскопические исследования проводили на лабораторном микроскопе «Konus» (Италия) с увеличением в 60 раз и обработкой фотографий с помощью программы DeltaTek.

Как видно с рисунка 3.1, экстракт зверобоя представляет собой мелкодисперсную моносистему с размером основной фракции частиц до 10 мкм, имеет форму кристаллов в виде палочек. Фактор формы варьирует от 0,04 до 0,2, что может свидетельствовать о большой удельной поверхности порошка и силой сцепления между частицами.



Рисунок 3.1. Фотография экстракта зверобоя

На следующем этапе работы были исследованы технологические показатели экстракта зверобоя для установления возможности получения таблеток методом прямого прессования (табл. 3.1)

Таблица 3.1

Технологические показатели субстанции экстракта зверобоя

Технологическая характеристика	Показатели
Сыпучесть, г/с	1,21 ± 0,01
Плотность, г/см ³	1,15 ± 0,02
Пористость, %	68,64 ± 0,79
Прессуемость, Н	79,55 ± 2,58
Угол естественного откоса, град.	52° ± 2
Остаточная влажность, %	1,06 ± 0,02
Относительная плотность, %	28,52 ± 1,14
Насыпная плотность	
-до уплотнения	0,25 ± 0,01
- после уплотнения), г/см ³	0,39 ± 0,03
Индекс Хауснера	1,56
Определение гранулометрического состава частиц до 10 мкм, %	93,2 ± 1,35

Примечание. P<95, n=3

Полученные результаты, представленные в таблице 3.1 позволяют сделать вывод, о возможности применения метода прямого прессования путем добавления вспомогательных веществ.

Количество экстракта зверобоя было установлено в соответствии со терапевтическими дозами, рекомендуемыми на 1 прием.

Субстанция экстракта зверобоя относится к порошкам со средними показателями насыпной плотности, с неудовлетворительными реологическими свойствами. Экстракт зверобоя представляет собой

мелкодисперсную моносистему с размером основной фракции частиц до 10 мкм ($7,15 \pm 0,15$ мкм), имеет форму призм.

Фактор формы варьирует от 0,75 до 0,93, что свидетельствует про большую удельную поверхность порошка и силу сцепления между частицами экстракта.

Таким образом, полученные результаты микроскопического анализа и технологических исследований позволяют сделать вывод о возможности применения метода прямого прессования с добавлением вспомогательных веществ при получении орально диспергируемых таблеток с экстрактом зверобоя.

3.2. Выбор вспомогательных веществ в составе орально диспергируемых таблеток с экстрактом зверобоя

На сегодняшний день на рынке имеется большое количество различных вспомогательных веществ, позволяющих получить составы, подходящие для ородиспергируемых лекарственных форм. Большинство производителей вспомогательных веществ ведут разработки по созданию комбинированных вспомогательных веществ, позволяющих значительно облегчить процесс получения масс для таблетирования благодаря сокращению количества технологических операций или времени на их осуществление [2, 4]. Подобные решения предоставляют возможность использования готовых комбинаций вспомогательных веществ в технологии прямого прессования, даже при введении субстанции, характеризующейся плохой сыпучестью или прессуемостью.

При разработке оптимального состава орально диспергируемых таблеток с экстрактом зверобоя, учитывали физико-химические и технологические свойства лекарственной субстанции, а также возможность использования различных комбинированных смесей вспомогательных веществ, таких как Prosolv® ODT и Ludipress, которые позволяют

использовать минимальные количества вводимых дополнительно вспомогательных веществ или не использовать их.

Prosolv® ODT G2 это смесь вспомогательных веществ нового поколения, которая представляет собой уникальную комбинацию растворимых и нерастворимых компонентов, изготовленных по технологии JRS Pharma. В состав ProSolv® ODT входит микрокристаллическая целлюлоза, коллоидный диоксид кремния, маннитол, фруктоза, кросповидон. Сочетание этих вспомогательных веществ обеспечивает удовлетворительные показатели качества орально диспергируемых таблеток. Таблетки на основе ProSolv® ODT обладают отличными органолептическими характеристиками и быстро рассасываются в полости рта, без необходимости добавления воды.

Ludipress® представляет собой смесь 3 в 1, полученную методом распылительной сушки, и содержит лактозу, Kollidon® 30 и Kollidon® CL. Преимущества данной смеси вспомогательных веществ заключается в простоте их использования и экономичности. Основные технологические показатели использованных смесей вспомогательных веществ представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2

Технологические характеристики вспомогательных веществ

Показатель	PROSOLV ODT®	Ludipress
Влажность, %	1,8	0,9
Насыпная плотность до утряски, г/мл	0,46	0,46
после утряски, г/мл	0,56	0,57
Размер частиц основной фракции, мкм	120	190
Угол естественного откоса, °	32,9	35,4
Коэффициент Хауснера	1,21	1,24
Прессуемость, Н	70	80

Ludipress ® состоит из агломерированных частиц, линейные размеры которых 190 мкм, белого цвета. Угол естественного откоса равен 38,4°, коэффициент Хауснера составляет 1,21, что свидетельствует об удовлетворительной сыпучести.

PROSOLV ODT представляет собой порошок белого с частицами 120 мкм сферической формы. Показатели угла естественного откоса и сжимаемости позволяют сделать вывод о высоких технологических показателях данной смеси вспомогательных веществ. Обе смеси имеют высокие показатели прессуемости – 70 и 80 Н соответственно. Таким образом, для исследования влияния смесей вспомогательных веществ на показатели качества орально дезинтегрируемых таблеток были выбраны субстанции PROSOLV ODT и Ludipress.

На следующем этапе было исследованы технологические характеристики масс для таблетирования (табл. 3.3). Для этого были разработаны составы, где соотношение экстракта зверобоя и смеси вспомогательных веществ составлял 1 к 2, 1 к 3, 1 к 4. Содержание экстракта зверобоя в таблетке составляло 10 мг. Образцы таблеток получали на лабораторном эксцентриковом таблеточном прессе с рабочей частью пресс-инструмента диаметром 7 мм (для составов массой 150 мг), 8 мм (для составов массой 200 мг) и 9 мм (для составов массой 250 мг).

Вследствие высокого коэффициента прессования экстракта зверобоя, было уделено особое внимание времени дезинтеграции полученных орально диспергируемых таблеток. Процесс разрушения таблеток ОДТ при контакте с жидкой средой имеет большое значение и является необходимым условием для обеспечения высокой биодоступности и терапевтической эффективности препарата. Результаты исследования зависимости распадаемости таблеток с экстрактом зверобоя от смеси вспомогательных веществ, представлены в таблице 3.4.

**Технологические характеристика таблеточных масс с экстрактом
зверобоя**

№	Состав		Характеристики таблеточной массы			
			Сыпучесть, г/с	Угол естеств. откоса, ⁰	Насыпная плотность, г/мл	
					ρ_0	ρ_{1250}
1	Экстракт зверобоя Prosolv ODT [®]	0,05 г 0,10 г	5,53 ± 0,73	37,0 ± 2,0	0,43 ± 0,02	0,57 ± 0,01
2	Экстракт зверобоя Prosolv ODT [®]	0,05 г 0,15 г	6,22 ± 0,78	35,2 ± 2,1	0,46 ± 0,03	0,59 ± 0,03
3	Экстракт зверобоя Prosolv ODT [®]	0,05 г 0,20 г	7,11 ± 0,63	33,3 ± 1,0	0,63 ± 0,01	0,63 ± 0,02
4	Экстракт зверобоя Ludipress [®]	0,05 г 0,10 г	5,98 ± 0,34	33,0 ± 1,2	0,15 ± 0,03	0,55 ± 0,01
5	Экстракт зверобоя Ludipress [®]	0,05 г 0,15 г	5,81 ± 0,35	32,0 ± 2,0	0,54 ± 0,04	0,64 ± 0,03
6	Экстракт зверобоя Ludipress [®]	0,05 г 0,20 г	6,81 ± 0,35	32,0 ± 2,0	0,53 ± 0,02	0,64 ± 0,02

Показатели качества образцов таблеток с экстрактом зверобоя

№	Состав		Характеристики таблеток		
			Прочность, Н	Истираемость, %	Распадаемость, сек
1	Экстракт зверобоя Prosolv ODT [®]	0,01 г 0,09 г	47,12 ± 1,34	1,12	55
2	Экстракт зверобоя Prosolv ODT [®]	0,01 г 0,14 г	48,91 ± 1,68	0,87	40
3	Экстракт зверобоя Prosolv ODT [®]	0,01г 0,19 г	50,34 ± 2,26	0,55	30
4	Экстракт зверобоя Ludipress [®]	0,01 г 0,09 г	32,92 ± 2,67	1,21	40
5	Экстракт зверобоя Ludipress [®]	0,01 г 0,14 г	35,23 ± 2,39	1,33	35
6	Экстракт зверобоя Ludipress [®]	0,01г 0,19 г	35,23 ± 2,39	1,34	35

Как видно из данных, представленных таблице 3.4, введение вспомогательных веществ значительно улучшило технологические

показатели орально диспергируемых таблеток с экстрактом зверобоя, в частности скорость высыпания из воронки. Таблетки, полученные на основе исследуемых образцов готовых смесей вспомогательных веществ показали удовлетворительные результаты по показателям распадаемости, но механическая прочность соответствовала требованиям Государственной фармакопеи Украины только у образцов № 2 и №3. Исходя из показателей истираемости и прочности на раздавливание, для дальнейших исследований нами был выбран состав №3, где в качестве вспомогательного вещества была использована субстанция PROSOLV ODT® (JRS Pharma), к преимуществам которой, является: возможность применения для прямого прессования (высокие показатели сыпучести, низкий уровень или отсутствие слипания/комкования), использования в технологии получения орально диспергируемых таблеток.

Таблица 3.5

Показатели образцов свойств таблеток экстракта зверобоя в зависимости от типа лубриканта

Лубрикант	Характеристики таблеточной массы и Таблеток на ее основе				
	Сыпучесть, г/с	Угол естеств. откоса, о	Прочность, Н	Истираемость, %	Распадаемость, сек
Магния стеарат	10,28 ± 0,26	28,3 ± 1,0	80,34 ± 2,26	0,8	95
Глицерил моноолеат	8,17 ± 0,11	27,0 ± 1,0	82,51 ± 2,34	0,5	68
Натрия стеарил фумарат®	10,19 ± 0,25	26,8 ± 1,0	64,68 ± 3,26	0,3	50

В состав таблеточной массы нами были введены вещества, улучшающие сыпучесть и механическую прочность таблетки: натрия стеарил фумарат, глицерил моноолеат, кальция стеарат (табл. 3.5).

Полученные результаты (табл. 3.5) свидетельствуют, что введение данной готовых смесей вспомогательных веществ значительно повысило показатели прочности, практически не увеличив время распадаемости таблеток с экстрактом зверобоя.

Частицы кальция стеарата пластинчатой формы, что служит своеобразным цементом, способствуя повышению механической прочности образцов таблеток, что ухудшает ее время распадаемости (более 1 минуты).

Стеарил фумарат натрия повышает прочность образцов таблеток, практически не изменяя ее время распадаемости. Кроме того, это вещество улучшает органолептические характеристики таблеток экстракта зверобоя. Вышеперечисленное делает применение стеарил фумарат натрия перспективным в технологии получения таблеток экстракта зверобоя, диспергируемых в ротовой полости.

На основании анализа полученных в ходе исследования результатов, предложен технологически приемлемый состав таблеток экстракта зверобоя, диспергируемых в ротовой полости состава (в г):

Экстракт зверобоя	0,05
Prosolv ODT®	0,198
Стеарил фумарат натрия	0,002
Масса таблетки	0,2

Выводы к разделу 3

1. Изучены физико-химические и технологические свойства экстракта зверобоя. Установлено, что полученные результаты микроскопического анализа и технологических исследований позволяют сделать вывод о возможности применения метода прямого прессования с добавлением вспомогательных веществ при получении орально диспергируемых таблеток с экстрактом зверобоя.

2. Показано, что введение вспомогательных веществ значительно улучшило технологические показатели орально диспергируемых таблеток с экстрактом зверобоя.

3. На основании результатов истираемости и прочности на раздавливание, для дальнейших исследований нами был выбран образец, где в качестве вспомогательного вещества была использована субстанция Prosolv ODT®. В качестве антифрикционного вещества был выбран стеарил фумарат натрия, который повышает прочность образцов таблеток, практически не изменяя ее время распадаемости. Кроме того, это вещество улучшает органолептические характеристики таблеток экстракта зверобоя.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Показано, что растительные препараты традиционно широко применяются при лечении эмоционально-аффективных нарушений. Природные психотропные лекарственные средства, как правило, содержат экстракты валерианы, пустырника, пиона, ландыша, мелиссы, мяты перечной, хмеля, ромашки, боярышника, бузины. Эти препараты обладают анксиолитическим и седативным действием, поэтому, прежде всего, эффективны при тревожных расстройствах и нарушениях сна.

2. Согласно данным литературы установлено, что лекарственные препараты на основе зверобоя сопоставимы по эффективности с трициклическими антидепрессантами. Одним из преимуществ лекарственных средств на основе экстракта зверобоя является быстрое нарастание эффекта.

3. Показано, что значительным преимуществом растительных препаратов является возможность их использования у беременных и кормящих женщин, а синтетические антидепрессанты не должны быть препаратами первой линии при лечении детей и подростков, особенно при мягких или умеренных депрессивных расстройствах.

4. Показано, что внедрение в широкую практику орально дезинтегрируемых лекарственных форм стандартных препаратов, доступных для использования в различных отраслях медицины, является крайне перспективным направлением для повышения эффективности терапии, а также объективной рационализации ряда технологических аспектов, неразрывно связанных с оптимизацией лечебного процесса в целом.

5. Установлено, что в области неврологии главными достоинствами использования ОДТ являются возможность более быстрого получения терапевтического эффекта, по своей силе сопоставимого с эффектом пероральной формы, а также существенное повышение комплаентности больных и раннее формирование приверженности терапии.

6. Изучены физико-химические и технологические свойства экстракта зверобоя. Установлено, что полученные результаты микроскопического анализа и технологических исследований позволяют сделать вывод о возможности применения метода прямого прессования с добавлением вспомогательных веществ при получении орально диспергируемых таблеток с экстрактом зверобоя.

7. Показано, что введение вспомогательных веществ значительно улучшило технологические показатели орально диспергируемых таблеток с экстрактом зверобоя.

8. На основании результатов истираемости и прочности на раздавливание, для дальнейших исследований нами был выбран образец, где в качестве вспомогательного вещества была использована субстанция Prosolv ODT®. В качестве антифрикционного вещества был выбран стеарил фумарат натрия, который повышает прочность образцов таблеток, практически не изменяя ее время распадаемости. Кроме того, это вещество улучшает органолептические характеристики таблеток экстракта зверобоя.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Panayotis N, Freund PA, Marvaldi L, Shalit T, Brandis A, Mehlman T, Tsoory MM, Fainzilber M. β -sitosterol reduces anxiety and synergizes with established anxiolytic drugs in mice. *Cell Rep Med*. 2021 May 18;2(5):100281. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100281.
2. Effect of Early-Life Fluoxetine on Anxiety-Like Behaviors in BDNF Val66Met Mice. Dincheva I, Yang J, Li A, Marinic T, Freilingsdorf H, Huang C, Casey BJ, Hempstead B, Glatt CE, Lee FS, Bath KG, Jing D. *Am J Psychiatry*. 2017 Dec 1;174(12):1203-1213. doi: 10.1176/appi.ajp.2017.15121592. Epub 2017 Oct 31.
3. A Comparative Analysis Between Ketamine Versus Combination of Midazolam and Haloperidol for Rapid Safe Control of Agitated Patients in Emergency Department: A Systematic Review. Zaki HA, Shaban E, Bashir K, Iftikhar H, Zahran A, Salem EEM, Elmoheen A. *Cureus*. 2022 Jun 21;14(6):e26162. doi: 10.7759/cureus.26162. eCollection 2022 Jun.
4. Which Emergent Medication Should I Give Next? Repeated Use of Emergent Medications to Treat Acute Agitation. Searles Quick VB, Herbst ED, Kalapatapu RK. *Front Psychiatry*. 2021 Dec 7;12:750686. doi: 10.3389/fpsyt.2021.750686. eCollection 2021.
5. Managing acute agitation and aggression in the world of drug shortages. Miller J. *Ment Health Clin*. 2021 Nov 8;11(6):334-346. doi: 10.9740/mhc.2021.11.334. eCollection 2021 Nov.
6. Inhibitory Effect of Lygodium Root on the Cytochrome P450 3A Enzyme in vitro and in vivo. Zhou Y, Hua A, Zhou Q, Geng P, Chen F, Yan L, Wang S, Wen C. *Drug Des Devel Ther*. 2020 May 19;14:1909-1919. doi: 10.2147/DDDT.S249308. eCollection 2020.
7. Study protocol for a randomised controlled trial of haloperidol plus promethazine plus chlorpromazine versus haloperidol plus promethazine for rapid tranquilisation for agitated psychiatric patients in the emergency setting (TREC-Lebanon). Dib JE, Adams CE, Ikdais WH, Atallah E, Yaacoub HE, Merheb TJ,

Kazour F, Tahan F, Haddad G, Zoghbi M, Azar J, Haddad C, Hallit S. F1000Res. 2019 Aug 15;8:1442. doi: 10.12688/f1000research.19933.1. eCollection 2019.

8. Kendig S, Keats JP, Hoffman MC, et al.. Consensus bundle on maternal mental health: Perinatal depression and anxiety. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2017;46:272–281

9. Siu AL, Force USPST, Bibbins-Domingo K, et al.. Screening for depression in adults: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA* 2016;315:380–387

10. ACOG Committee Opinion No. 757: Screening for Perinatal Depression. *Obstet Gynecol* 2018;132:e208–e212

11. Vameghi R, Amir Ali Akbari S, Sajjadi H, Sajedi F, Alavimajd H. Correlation between mothers' depression and developmental delay in infants aged 6–18 months. *Glob J Health Sci* 2015;8:11–18

12. Wisner KL. The last therapeutic orphan: The pregnant woman. *Am J Psychiatry* 2012;169:554–556

13. Pregnancy and Lactation Labeling Final Rule. 2014. Available at: <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/Labeling/ucm093307.htm> Accessed January 1, 2019

14. Wisner KL, Sit DK, McShea MC, et al.. Onset timing, thoughts of self-harm, and diagnoses in postpartum women with screen-positive depression findings. *JAMA Psychiatry* 2013;70:490–498

15. Dimidjian S, Goodman SH, Sherwood NE, et al.. A pragmatic randomized clinical trial of behavioral activation for depressed pregnant women. *J Consult Clin Psychol* 2017;85:26–36

16. Lenze SN, Potts MA. Brief Interpersonal Psychotherapy for depression during pregnancy in a low-income population: A randomized controlled trial. *J Affect Disord* 2017;210:151–157

17. Centers for Disease Control and Prevention. World birth defects day, 2018. Available at: <https://www.cdc.gov/features/birth-defects-day> Accessed October 18, 2018

18. Huybrechts KF, Hernandez-Diaz S, Avorn J. Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects. *N Engl J Med* 2014;371:1168–1169
19. Wisner KL, Sit DK, Hanusa BH, et al.. Major depression and antidepressant treatment: Impact on pregnancy and neonatal outcomes. *Am J Psychiatry* 2009;166:557–566
20. Huybrechts KF, Sanghani RS, Avorn J, Urato AC. Preterm birth and antidepressant medication use during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e92778.
21. Malm H, Sourander A, Gissler M, et al.. Pregnancy complications following prenatal exposure to SSRIs or maternal psychiatric disorders: Results from population-based national register data. *Am J Psychiatry* 2015;172:1224–1232
22. Chambers CD, Johnson KA, Dick LM, Felix RJ, Jones KL. Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *N Engl J Med* 1996;335:1010–1015
23. Salisbury AL, O'Grady KE, Battle CL, et al.. The roles of maternal depression, serotonin reuptake inhibitor treatment, and concomitant benzodiazepine use on infant neurobehavioral functioning over the first postnatal month. *Am J Psychiatry* 2016;173:147–157
24. Santucci AK, Singer LT, Wisniewski SR, et al.. Impact of prenatal exposure to serotonin reuptake inhibitors or maternal major depressive disorder on infant developmental outcomes. *J Clin Psychiatry* 2014;75:1088–1095
25. Nulman I, Koren G, Rovet J, et al.. Neurodevelopment of children following prenatal exposure to venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, or untreated maternal depression. *Am J Psychiatry* 2012;169:1165–1174
26. Eriksen HL, Kesmodel US, Pedersen LH, Mortensen EL. No association between prenatal exposure to psychotropics and intelligence at age five. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015;94:501–507
27. Nulman I, Koren G, Rovet J, Barrera M, Streiner DL, Feldman BM. Neurodevelopment of children prenatally exposed to selective reuptake inhibitor antidepressants: Toronto sibling study. *J Clin Psychiatry* 2015;76:e842–e847

28. Brown AS, Gyllenberg D, Malm H, et al.. Association of selective serotonin reuptake inhibitor exposure during pregnancy with speech, scholastic, and motor disorders in offspring. *JAMA Psychiatry* 2016;73:1163–1170
29. Dauncey E et al Common mistakes when using plant names and how to avoid them. *Eur J Integr Med* 2016; 8: 597–601.
30. Paton A et al Plant name resources: building bridges with users In: Rakotoarisoa NR. et al, eds. *Botanists of the Twenty-First Century: Roles, Challenges and Opportunities*. Paris: UNESCO Publishing, 2016: 207–216.
31. IPNI . International Plant Name Index. Royal Botanic Gardens, Kew, 2016. [Online]. Available: <http://www.ipni.org/>.
32. WCSP . World Checklist of Selected Plant Families. Facilitated by the Royal Botanic Gardens, Kew, 2016. [Online]. Available: <http://apps.kew.org/wcsp>.
33. TPL . The Plant List, V1.1. Royal Botanic Gardens, Kew, 2013. [Online]. Available: <http://www.theplantlist.org/>.
34. MPNS. Medicinal Plant Names Services Portal, V6.0. Royal Botanic Gardens, Kew, 2016. [Online]. Available: <http://www.kew.org/mpns>. [Accessed 11 October 2016].

ПРИЛОЖЕНИЯ



Міністерство охорони здоров'я України
Житомирський базовий фармацевтичний фаховий коледж
Житомирської обласної ради

Матеріали III Всеукраїнської студентської науково-практичної конференції

«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ МЕДИКО-БІОЛОГІЧНИХ І ФАРМАЦЕВТИЧНИХ НАУК»

30 березня 2023 року, м. Житомир

УДК 001.89:377.36:615-057.87(477.42)

Рекомендовано до друку педагогічною радою Житомирського базового фармацевтичного фахового коледжу Житомирської обласної ради; протокол № 8 від 27 березня 2023 року.

Укладачки:

Перицо І.О., кандидатка біологічних наук, доцентка, голова циклової комісії медико-біологічних дисциплін ЖБФФК;
Повицька М.С., викладачка біологічних дисциплін циклової комісії медико-біологічних дисциплін ЖБФФК.

Редакційна колегія:

Бойчук І.Д., кандидатка педагогічних наук, доцентка, в.о. директорки ЖБФФК;
Дунасєвська О.Ф., докторка біологічних наук, професорка кафедри екології факультету лісового господарства Поліського національного університету;
Козаченко Г.В., кандидатка педагогічних наук, методистка ЖБФФК;
Косаченко Н.М., кандидатка фармацевтичних наук, голова циклової комісії фармацевтичних дисциплін ЖБФФК;
Пелих А.А., голова Студентського наукового товариства ЖБФФК.

Актуальні питання медико-біологічних і фармацевтичних наук : матер. III Всеукраїнської студ. наук.-практ. конф., м. Житомир 30 березня 2023 року / за заг. ред. І.Д. Бойчук. Житомир, 2023. 439 с.

Конференцію зареєстровано у Міністерстві освіти і науки України ДНУ УкрІНТЕІ (посвідчення № 405 від 12 вересня 2022 року)

Матеріали друкуються в авторській редакції. За достовірність фактів, власних імен та інші відомості відповідають автори публікацій. Думка редакції може не збігатися з думкою авторів

<i>Пелих А.А. (наукова керівниця – Н.П. Завадська)</i> АНАЛІЗ АНТЕЧНОГО РИНКУ ТОНОМЕТРІВ	68
<i>Поліщук Д.М. (наукова керівниця – Т.Р. Зубрицька)</i> ТРАНСДЕРМАЛЬНІ СИСТЕМИ ДОСТАВКИ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН	72
<i>Савчук І.С. (наукова керівниця – Н.М. Косаченко)</i> ПРОБЛЕМА ФАЛЬСИФІКАЦІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УКРАЇНІ	73
<i>Сав'юк Т.Л. (науковий керівник – В.М. Водославський)</i> ВИВЧЕННЯ МОРФОЛОГО-АНАТОМІЧНОЇ БУДОВИ СИРОВИНИ СТУЧКОВОГО ПЕРЦЮ ОДНОРІЧНОГО	75
<i>Старішкова О.В., Давидова І.О. (наукова керівниця – Г.Д. Свінченко)</i> ПРЕПАРАТИ НА ОСНОВІ РОСЛИН З НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЮ ДІЄЮ У ТЕРАПІЇ ХВОРОБИ ПАРКІНСОНА	77
<i>Шатило О.М. (наукова керівниця – О.М. Приступко)</i> АНАЛІЗ РЕКЛАМИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА РИНКУ УКРАЇНИ	79
<i>Безцінна Т. (наукова керівниця – О.О. Лісниченко)</i> ВІДПУСК ЛІКІВ ЗА ЕЛЕКТРОННИМИ РЕЦЕПТАМИ: ЩО ТРЕБА ЗНАТИ ФАРМАЦЕВТУ	81
<i>Варюба Ю.А. (наукова керівниця – Н.М. Сенюк)</i> СУЧАСНІ НАПРЯМКИ ДОСЛІДЖЕНЬ СЕРЦЕВИХ ГЛІКОЗИДІВ ГОРИЦІВТУ ВЕСНЯНОГО	83
<i>Вільчинецька А., Чорниєнко К. (наукова керівниця – О.С. Марчук)</i> ШКІДЛИВІ СКЛАДНИКИ КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ	85
<i>Lamczuk Vafa (наукова керівниця – І. Kovalivska)</i> REVIEW OF EXCIPIENTS FOR ORO-DISPERSIBLE TABLETS	87
<i>Ibn Gazala Monsif (наукова керівниця – І. Kovalivska)</i> PECULIARITIES OF CREATING PEDIATRIC MEDICINES	88
<i>Zhyni Chaitae (наукова керівниця – І. Kovalivska)</i> PROSPECTS FOR THE DEVELOPMENT OF A MEDICINAL PRODUCT WITH MACLURA EXTRACT	89
Секція 4: МЕДИЧНІ НАУКИ	
<i>Сотніченко В.В. (наукова керівниця – Л.О. Зубрицька)</i> РОЛЬ СЕЛЕНУ В ОРГАНІЗМІ ЛЮДИНИ	91
<i>Бідюра Т.О. (наукова керівниця – В.І. Мельник)</i> ПАТОЛОГІЯ СУДИН І СУГЛОБІВ ТА ФІЗИЧНА АКТИВНІСТЬ	95
<i>Бубон Д.С. (наукова керівниця – І.О. Перицо)</i> ЛЕЙШМАНІОЗ – ЗАБУТА ТРОПІЧНА ІНВАЗІЯ	99

Список використаних джерел:

- Біловод, А. М. Медична косметологія : навч. посіб. для студ. вищ. мед. навч. закл. IV рівня акредитації / А. М. Біловод, С. Г. Ткаченко. Вінниця : Нова книга, 2012. 384 с.
- Клишнішина, С. Сучасна косметика: у пошуку «золотої середини» / С. Клишнішина // Фармацевт-практик. - 2018. N 3. С. 42-44
- Технологія косметичних засобів : підруч. для студентів вищ. навч. закл. / О. Г. Башура [та ін.] ; за ред.: А. Г. Башури, О. І. Тихонова; реп.: Н. А. Казаринов, В. ІІ. Новіков ; МОЗ України, Нац. фармац. ун-т. Харків : НФаУ : Оригінал, 2017. 552 с.
- Технологія та застосування лікувально-косметичних засобів : навч. посіб. для студентів спец. 162 "Біотехнології та біоінженерія" / О. В. Федорова [та ін.] ; реп.: О. Г. Будішєвська, Р. Б. Лєсник, Г. М. Якубович ; МОН України, Нац. ун-т "Львів. політехніка". Львів : Вид-во Львів. політехніки, 2019. 244 с.



REVIEW OF EXCIPIENTS FOR ORO-DISPERSIBLE TABLETS

Lamczuk Vafa, student

*I. Kovalivska, Doctor of Science (Pharmacy), professor
National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine
inga.kovalivskaya@gmail.com*

Oral administration is the most widely used and convenient route with high stability and a small packaging size [1]. The orally disintegrating tablet (ODT), as a delivery system, rapidly disintegrates in the mouth upon contact with saliva; therefore, it does not need additional water. It is available for absorption through pregastric mucosa.

Although ODTs own several merits, they are still a niche product in the market as they have additional requirements. Taste perception is an important issue to consider; formulation of bitter drugs as ODTs is challenging, and taste masking materials should be employed, since they are compressed with a low force and possess a porous matrix [2].

The choice of excipients is another crucial factor in the development of medicinal products. The EMA guideline provides a decision tool to evaluate the safety profile of excipients.

As excipients have a crucial role in ODT formulation, therefore, they should fulfil particular requirements, such as water solubility, pleasant taste, sweetness, and rapid dispersibility [3]. Some processed excipients like Ludiflash, Pharmaburst, F-melt, and modified chitosan are introduced to improve formulations, decrease wastage of material, and tackle problems such as compressibility, hygroscopicity, flowability, palatability, dissolution, and disintegration. These excipients are designed by the SeDeM expert system which includes several parameters in assessing excipients to attain a suitable powder characteristic prior to compression. Excipients like mannitol are used as diluents, but its modified type has many other valuable characteristics like higher stability, increased total surface size, and larger pore size that finally lead to a cost-effective product.

Among those disintegrants, sodium starch glycolate possesses good flowability, and cross povidone is fibrous and highly compactable. Sugar and sugar-based derivatives with high aqueous solubility and sweetness are used as bulking agents and sweeteners.

It should be mentioned that before formulation, the safety of excipients should be assessed through guidelines such as International Conference on Harmonization (ICH), European Medicines Agency (EMA),

Committee for Human Medicinal Products (CHMP), European Food Safety Authority (EFSA), The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), and indexed literature [4].

Additionally, drug-excipient compatibility should be investigated prior to the selection of excipients. Physical, chemical, and biopharmaceutical interactions are considered as the potential interactions between API and excipient. Premature breakdown of enteric coat, interactions due to adjunct therapy (like complex formation between tetracycline and calcium), and increased gastrointestinal motility (because of sorbitol and xylitol) could happen due to unsuitable selection of excipients. Several thermal and nonthermal analysis methods and softwares for incompatibility evaluations are developed, which can further help in proper dosage form preparation.

Reference:

1. Velmurugan S., Vinushitha S. Oral disintegrating tablets: an overview. *International Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences* . 2010;1(2):1–12.
2. Development and optimization of taste-masked orally disintegrating tablets (ODTs) of clindamycin hydrochloride. *Drug Development and Industrial Pharmacy* . 2015;41(7):1156–1164. doi: 10.3109/03639045.2014.935392.
3. *European Pharmacopoeia* . 10. Strasbourg: C.o. E; 2019.
4. Ghosh T., Ghosh A., Prasad D. A review on new generation orodispersible tablets and its future prospective. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* . 2011;3(1):1–7.



PECULIARITIES OF CREATING PEDIATRIC MEDICINES

Ibn Gazala Monsif, student

I. Kovalevska, Doctor of Science (Pharmacy), professor

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

inga.kovalevskaya@gmail.com

Creating pediatric drugs is highly relevant because children have unique medical needs that differ from adults. They require medications that are specifically formulated and dosed to ensure safety and effectiveness for their developing bodies.

Children's bodies are still growing and developing, and their metabolism, immune system, and organ function can differ from adults. Therefore, a drug that is safe and effective for an adult may not be appropriate for a child, and may even cause harm.

In addition, some diseases and conditions that affect children are different from those that affect adults, which means that the medications used to treat them must also be different. For example, certain cancers, rare genetic disorders, and infectious diseases are more common in children than in adults.

Furthermore, clinical trials for drugs are typically conducted in adults, which means that there may be limited data on how a drug works in children. Without pediatric clinical trials, it can be difficult for doctors to know the best way to prescribe medications for children.

Therefore, creating pediatric drugs is essential to ensuring that children receive the most appropriate and effective medications for their specific medical needs. It can help improve their quality of life, reduce side effects, and save lives [1].

Excipients are inactive ingredients that are added to medications to help with their formulation, stability, taste, and appearance. When formulating pediatric drugs, excipients need to be carefully selected to ensure that they are safe for use in children and do not interfere with the efficacy of the drug.

Национальный фармацевтический университет

Факультет по подготовке иностранных граждан
Кафедра заводской технологии лекарств
Уровень высшего образования магистр
Специальность 226 Фармация, промышленная фармация
Образовательная программа Фармация

УТВЕРЖДАЮ
Заведующая кафедрой
заводской технологии лекарств

Елена РУБАН

“ 15 ” мая 2022 года

ЗАДАНИЕ
НА КВАЛИФИКАЦИОННУЮ РАБОТУ
СОИСКАТЕЛЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

Ламзукен ВАФА

1. Тема квалификационной работы: «Исследование использования готовых смесей вспомогательных веществ при разработке орально диспергируемых таблеток», руководитель квалификационной работы: Инна КОВАЛЕВСКАЯ, д.фарм.н., профессор, утвержденный приказом НФаУ от “06” февраля 2022 года № 35
2. Срок подачи соискателем высшего образования квалификационной работы: апрель 2023 г.
3. Исходящие данные к квалификационной работе: орально диспергируемые таблетки; активные фармацевтические ингредиенты: сухой экстракт зверобоя; готовые смеси вспомогательных веществ Ludipress, Prosolv ODT, образцы таблеток на их основе.
4. Содержание расчетно-пояснительной записки (перечень вопросов, которые необходимо разработать): введение, обзор литературы, объекты и методы исследований, экспериментальная часть, выводы.
5. Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей): таблиц – 5, рисунков – 5.

6. Консультанты разделов квалификационной работы

Раздел	Имя, ФАМИЛИЯ, должность консультанта	Подпись, дата	
		задание выдал	задание принял
1	Инна КОВАЛЕВСКАЯ, профессор заведения высшего образования кафедры заводской технологии лекарств	20.05.2022	20.05.2022
2	Инна КОВАЛЕВСКАЯ, профессор заведения высшего образования кафедры заводской технологии лекарств	15.12.22 - 21.01.2023	15.12.22 - 21.01.2023
3	Инна КОВАЛЕВСКАЯ, профессор заведения высшего образования кафедры заводской технологии лекарств	18.02.2023	18.02.2023

7. Дата выдачи задания: «15» мая 2022

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Название этапов квалификационной работы	Срок выполнения этапов квалификационной работы	Примечание
1.	Обобщение данных научной литературы относительно этиологии, патогенеза, классификации, симптомов и современных подходов к лечению стрессовых состояний. Оформление раздела 1.	сентябрь-декабрь 2022	выполнено
2.	Определение объектов и методов исследования, их характеристика. Оформление раздела 2.	январь-февраль 2023	выполнено
3.	Обоснование выбора готовых смесей вспомогательных веществ. Изучение их влияния на качество таблеток. Оформление раздела 1.	февраль-апрель 2023	выполнено

Соискатель высшего образования

_____ Ламзукен ВАФА

Руководитель квалификационной работы

_____ Инна КОВАЛЕВСКАЯ

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 35
По Національному фармацевтичному університету
від 06 лютого 2023 року

нижченаведеним студентам 5-го курсу 2022-2023 навчального року, навчання за освітнім ступенем «магістр», галузь знань 22 охорона здоров'я, спеціальності 226 – фармація, промислова фармація, освітня програма – фармація, денна форма здобуття освіти (термін навчання 4 роки 10 місяців та 3 роки 10 місяців), які навчаються за контрактом, затвердити теми кваліфікаційних робіт:

Прізвище студента	Тема кваліфікаційної роботи	Посада, прізвище та ініціали керівника	Рецензент кваліфікаційної роботи	
• по кафедрі заводської технології ліків				
Ламзуken Вафа	Дослідження використання готових сумішей допоміжних речовин при розробленні орально диспергованих таблеток	Research on the use of ready-made co-processed of excipients in the development of orally dispersible tablets	проф. Ковалевська І.В.	доц. Семченко К.В.

Підстава: подання  згоди ректора

Ректор

Вірно. Секретар

ВИСНОВОК

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі
здобувача вищої освіти**

№ 112819 від « 1 » травня 2023 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Ламзукен Вафа, 5 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Дослідження використання готових сумішей допоміжних речовин при розробленні орально диспергованих таблеток / Research on the use of ready-made co-processed of excipients in the development of orally dispersible tablets», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (компіляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

2%

20%

ОТЗЫВ

научного руководителя на квалификационную работу второго (магистерского) уровня высшего образования специальности 226 Фармация, промышленная фармация

Ламзукен ВАФА

на тему: «Исследование использования готовых смесей вспомогательных веществ при разработке орально диспергируемых таблеток».

Актуальность темы. Показателем эффективности проводимой медикаментозной терапии, является биодоступность используемого лекарственного средства. Фармакокинетическим преимуществом орально диспергируемых лекарственных таблеток, пригодных для полноценного всасывания в ротовой полости, объясняется тем, что абсорбция активного вещества непосредственно слизистой оболочкой ротовой полости позволяет миновать нижние отделы ЖКТ со всеми вытекающими отсюда последствиями, в том числе устранением эффекта первого прохождения через печень и метаболизма действующего вещества в стенке кишечника. Это позволяет при использовании меньшей дозы лекарственного средства добиться терапевтического эффекта, эквивалентного большей дозировке обычного перорального препарата. Поэтому, важным аспектом фармацевтической технологии является изучение влияния вспомогательных веществ на показатели разрабатываемого лекарственного средства.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность. На основании анализа литературных данных автором выбран АФИ природного происхождения и его концентрация. Путем проведения технологических исследований подобраны вспомогательные вещества и их количества в составе таблеток. Разработана рациональная технология получения твердой лекарственной формы.

Оценка работы. Успешное решение заданий дало возможность автору квалификационной работы достичь поставленной цели и получить практические и теоретические результаты. Работа выполнена на достаточном научном уровне, что указывает на умение автора работать с литературными источниками, анализировать, систематизировать и обобщать полученные экспериментальные данные.

Общий вывод и рекомендации о допуске к защите. Квалификационная работа Ламзукен ВАФЫ отвечает всем требованиям, выдвигаемым к квалификационным работам, и может быть представлена к защите в Экзаменационной комиссии Национального фармацевтического университета.

Научный руководитель _____ Инна КОВАЛЕВСКАЯ

«05» апреля 2023

РЕЦЕНЗИЯ

на квалификационную работу магистерского уровня высшего образования специальности 226 Фармация, промышленная фармация

Ламзукен ВАФА

на тему: «Исследование использования готовых смесей вспомогательных веществ при разработке орально диспергируемых таблеток».

Актуальность темы. Ко-процессный эксципиент представляет собой совместно обработанные вещества для производства ГЛФ и является перспективным направлением в фармацевтической индустрии. Совместная обработка индивидуальных вспомогательных веществ позволяет оптимизировать свойства каждого ингредиента входящего в состав, по сравнению с простой физической смесью. При смешивании не происходит механического разделения ингредиентов, что обеспечивает однородность состава. Преимущества использования такого продукта: позволяет использовать меньшее количество вспомогательных веществ, меньший расход реактивов при тестировании, сокращается время производственного цикла, быстрая дезинтеграция с превосходной твердостью, высокая биодоступность, продукты обладают отличной сыпучестью, предотвращают окисление и защищают АФИ от влаги. Поэтому изучение влияния данной группы вспомогательных веществ на качество готового продукта является актуальным.

Теоретический уровень работы. Автором теоретически обоснован выбор и концентрация АФИ в составе твердой лекарственной формы. Подобран состав необходимых вспомогательных веществ для создания твердой лекарственной формы. Изучено влияние готовых смесей вспомогательных веществ Ludipress, Prosolv ODT на качество орально диспергируемых таблеток с экстрактом зверобоя.

Предложения автора по теме исследования. Автором доказана необходимость создания нового комбинированного лекарственного средства с компонентами растительного происхождения в форме таблеток. С учетом свойств АФИ подобраны вспомогательные вещества и установлены их рациональные концентрации, рассмотрено их влияние на АФИ и качество таблеток.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность. На основании результатов фармакотехнологических исследований автором работы обоснован состав и разработана технология получения таблеток. Материал экспериментальных исследований изложен логично, последовательно, результаты структурированы. Достоверность результатов подтверждается значительным объемом проведенных исследований и статистическими методами их обработки.

Недостатки работы. В работе встречаются неудачные выражения и грамматические ошибки.

Общий вывод и оценка работы. Квалификационная работа Ламзукен ВАФА по результатам исследований и выполненному объёму эксперимента может быть представлена к защите в Экзаменационной комиссии Национального фармацевтического университета.

Рецензент _____

доц. Екатерина СЕМЧЕНКО

«10» апреля 2023

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

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ №9

«21» квітня 2023 року

м. Харків

засідання кафедри

заводської технології ліків

ПРИСУТНІ: проф. Рубан О.А., проф. Бобрицька Л.О., проф. Гриценко В.І., доц. Хохлова Л.М., доц. Сліпченко Г.Д., проф. Ковалевська І.В., доц. Криклива І.О., ас. Пономаренко Т.О., аспіранти.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

1. Обговорення кваліфікаційних робіт щодо їх представлення до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ.

СЛУХАЛИ: здобувачку вищої освіти 5 курсу групи Фм18(4,10)-12 Ламзукен ВАФУ про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційної роботи на тему: «Дослідження використання готових сумішей допоміжних речовин при розробленні орально диспергованих таблеток». (Керівник: д.фарм.н., професор Інна В'ячеславівна). В обговоренні кваліфікаційної роботи брали участь проф. Рубан О.А., доц. Криклива І.О., доц. Хохлова Л.М.

УХВАЛИЛИ: рекомендувати до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційну роботу здобувачки вищої освіти фармацевтичного факультету групи Фм18(4,10)-12 Ламзукен ВАФУ «Дослідження використання готових сумішей допоміжних речовин при розробленні орально диспергованих таблеток».

Голова

Завідувачка кафедри ЗТЛ

Олена РУБАН

Секретар

Тетяна ПОНОМАРЕНКО

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувач вищої освіти Ламзукен ВАФА до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я
Спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація
освітньою програмою Фармація
на тему: «Дослідження використання готових сумішей допоміжних речовин при розробленні орально диспергованих таблеток».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ /Світлана КАЛАЙЧЕВА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Ламзукен ВАФА в процесі роботи обґрунтувала доцільність створення та застосування орально-диспергованих таблеток на основі ЛРС. Дослідила вплив готових сумішей допоміжних речовин на масу для таблетування. Автором був обґрунтований оптимальний склад орально-диспергованих таблеток з екстрактом звіробоя. Здобувач вищої освіти Ламзукен ВАФА допускається до захисту кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ /
«05» квітня 2023 року

Інна КОВАЛЕВСЬКА

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

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

Завідувачка кафедри
заводської технології ліків

Олена РУБАН

_____ /
«21» квітня 2023 року

Квалификационная работа защищена
в Экзаменационной комиссии

« ___ » _____ 2022 г.

С оценкой _____

Председатель Экзаменационной комиссии,
доктор фармацевтических наук, профессор

_____ / _____ /