

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ КАПСУЛ СЕДАТИВНОЇ ДІЇ
ЕКСТЕМПОРАЛЬНОГО ВИГОТОВЛЕННЯ ТА ЇХ ФАРМАКОТЕХНОЛО-
ГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи Фм19(4,6з)-01а
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Надія ЗІНОВ'ЄВА

Керівник: завідувачка закладу вищої освіти кафедри
аптечної технології ліків, д. фарм. н., професорка

Лілія ВИШНЕВСЬКА

Рецензент: завідувач кафедри технології фармацевтичних
препаратів, д. фарм. н., професор

Олександр КУХТЕНКО

АНОТАЦІЯ

Магістерська робота присвячена розробленню складу капсул седативної дії екстемпорального виготовлення. У роботі теоретично та експериментально обґрунтовано склад і опрацьовано технологічні прийоми виготовлення лікарського засобу м'якої седативної дії з гліцином і солями магнію у формі капсул. Наведено результати деяких фармакотехнологічних та фізико-хімічних досліджень АФІ та їх суміші. Результати досліджень дають змогу зробити висновки про оптимальну технологію виготовлення капсул та їх склад в аптечних умовах.

Магістерська робота викладена на 61 с., складається зі вступу, 3 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел із 112 джерел, 7 табл., 4 рис.

Ключові слова: капсул седативної дії, фармакотехнологічні дослідження, фармакологічні властивості, активні фармацевтичні інгредієнти, магнію гліцинат.

ANNOTATION

The master's thesis is devoted to the development of the composition of extemporaneously produced sedative capsules. The work theoretically and experimentally substantiated the composition and technological techniques to produce a medicine with a mild sedative effect with glycine and magnesium salts in the form of capsules. The results of some pharmacotechnological and physicochemical studies of APIs and their mixtures are given. The results of the research make it possible to draw conclusions about the optimal technology of manufacturing capsules and their composition in pharmacy conditions.

The master's thesis is laid out on 61 pages, consists of an introduction, 3 chapters, general conclusions, a list of used sources from 112 sources, 7 tables, 4 figures.

Keywords: capsules with sedative effect, pharmacotechnological research, pharmacological properties, active pharmaceutical ingredients, magnesium glycinate.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ I. АКТУАЛЬНІСТЬ ТА СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУ- ВАННЯ СТРЕСУ.....	8
1.1 Фактори виникнення, етіологія та наслідки стресу.....	8
1.2 Актуальні методи лікування стресових станів.....	19
1.3 Виготовлення в аптечних умовах та асортимент препаратів заспо- кійливої дії.....	32
1.4 Застосування гліцину та солей магнію у складі твердих лікарських форм.....	35
Висновки до розділу I.....	42
РОЗДІЛ II. ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	43
2.1 Об'єкти дослідження.....	43
2.2 Методи дослідження.....	46
Висновки до розділу II.....	48
Розділ III. Аналіз ринкових досліджень фармацевтичного ринку та розробка складу і технології капсул седативної дії.....	49
3.1 Дослідження фармацевтичного ринку препаратів седативної дії...	49
3.2 Розроблення складу та фармакотехнологічні дослідження капсул седативної дії.....	54
Висновки до розділу III.....	60
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	61
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	62
ДОДАТКИ.....	73

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ	–	активний фармацевтичний інгредієнт
АТФ	–	Аденозинтрифосфат
ВООЗ	–	Всесвітня організація охорони здоров'я
ДФУ	–	Державна Фармакопея України 2 вид.
ЄФ	–	Європейська Фармакопея
КПТ	–	когнітивно-поведінкова терапія
ЛЗ	–	лікарські засоби
ЛП	–	лікарські препарати
ЛФ	–	лікарська форма
МКХ	–	міжнародний класифікатор хвороб
МОЗ	–	Міністерство охорони здоров'я
НФаУ	–	Національний фармацевтичний університет
ПТСР	–	посттравматичний стресовий розлад
АРА	–	Американське психологічне товариство
АСТН	–	аденокортикотропний гормон
GABA	–	гамма-амінобутират
SSRI	–	селективні інгібітори зворотнього захоплення серотоніну

ВСТУП

Актуальність теми. Стрес є неодмінною складовою сучасного життя, і його вплив на людей стає все більше об'єктом наукового дослідження та загальної уваги. Останні десятиліття свідчать про зростання світового інтересу до проблеми стресу. Тенденції показують, що розповсюдженість стресу на робочому місці, в особистому житті та взагалі у суспільстві постійно зростає. Це може бути пов'язано зі змінами у ритмі життя, високими очікуваннями, невпевненістю у майбутньому, та іншими факторами.

Дослідження, проведені Всесвітньою Організацією Охорони Здоров'я (ВООЗ) та іншими міжнародними організаціями, свідчать про те, що стрес є поширеним явищем у всьому світі. За статистикою, близько 55 % населення світу щодня відчуває стрес. Згідно із іншим звітом ВООЗ, стрес є основним фактором ризику розвитку 6 з 10 найпоширеніших захворювань у світі.

Згідно з даними, представленими Міжнародною Організацією Праці, 83 % трудового населення планети засвідчують наявність стресу на робочому місці. Ця статистика свідчить про загальну розповсюдженість цього явища в робочому середовищі.

Стрес стає фактором, який має серйозний економічний вплив. За розрахунками, річні витрати Сполучених Штатів Америки на лікування та компенсацію втрат продуктивності, спричинених стресом, становлять приблизно 300 мільярдів доларів. Це величезна сума, яка охоплює медичні витрати та збитки через знижену продуктивність робітників.

Крім того, дослідження, проведені на платформі "PubMed", демонструють, що публікації, пов'язані із стресом, показують річне зростання на 7 %. Це вказує на зростаючий інтерес та активність у вивченні цієї проблеми.

Загалом, ці дані вказують на важливість та актуальність проблеми стресу на світовому рівні та свідчать про необхідність розробки і впровадження ефективних стратегій для її подолання та поліпшення якості життя громадян у всьому світі.

На сьогоднішній день не існує однозначного чинника, який би однозначно пояснював розвиток стресу в організмі. Проте, у літературі визначено різні категорії стресорів, тобто факторів, які можуть викликати стресову реакцію: стресори обмежень (виникають у випадках, коли людина переживає обмеження, наприклад, через хворобу, недостатню кількість їжі та води); стресори відокремлення (пов'язана з конфліктними або загрозливими ситуаціями); стресори перемог і поразок (ситуації успіху та невдач можуть також викликати стресові реакції, оскільки вони супроводжуються емоційним напруженням); фізичні стресори (включає фізичні пошкодження, такі як операції, медичні процедури та травми); виробничі стресори (стрес пов'язаний з роботою, оскільки працівники часто стикаються зі зростаючими вимогами та конкуренцією); стресори соціальної мотивації (стрес, пов'язаний зі стосунками з оточуючими та суспільними очікуваннями); емоційні, інформаційні, політичні стресори (охоплює стресори, що виникають в результаті емоційних переживань, інформаційного перенасичення чи політичних та соціокультурних подій).

З огляду на поширення стресу та його вплив на здоров'я, важливо проводити дослідження та розробляти нові, ефективні та безпечні ліки для захисту від стресу.

Метою нашої роботи є теоретичне та експериментальне обґрунтування складу і опрацювання деяких технологічних прийомів твердого ЛЗ м'якої седативної дії з гліцином і солями магнію у формі капсул.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі **завдання**:

- провести аналіз інформації з літературних джерел стосовно сучасних методів лікування нервових розладів; вимоги та рекомендації до створення, виготовлення та застосування лікарських засобів у формі капсул;
- здійснити маркетинговий аналіз асортименту препаратів зі седативною дією на фармацевтичному ринку України;
- розробити композицію капсул седативної дії на основі результатів комплексних бібліосемантичних, фармакотехнологічних та фізико-хімічних досліджень.

Об’єкти досліджень – активні фармацевтичні інгредієнти: гліцин, магнію гліцинат; допоміжні речовини: наповнювачі, сухі зв’язувальні речовини та ін.; модельні зразки капсул.

Предмет досліджень – науково обґрунтований склад капсул седативної дії та його фізико-хімічні та фармакотехнологічні дії.

Практичне значення отриманих результатів. На підставі експериментальних досліджень створено модельні зразки нового лікарського засобу у формі капсул седативної дії.

За матеріалами магістерської роботи опубліковано тези.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається з вступу, огляду літератури, 2–х розділів експериментальних досліджень, загальних висновків, списку літературних джерел і додатків. Основний зміст кваліфікаційної роботи викладено на 61 сторінках. Робота ілюстрована 7 таблицями і 4 рисунками. Список літератури містить 112 джерел літератури.

РОЗДІЛ 1

АКТУАЛЬНІСТЬ ТА СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ СТРЕСУ

1.1 Фактори виникнення, етіологія та наслідки стресу

Експерти Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), враховуючи біопсихосоціальну природу людини як виду *Homo sapiens*, визначають здоров'я як стан повного фізичного, психічного і соціального благополуччя, а не лише відсутність хвороб або фізичних вад. Критерії (показники) здоров'я людини мають якісні та кількісні характеристики і передбачають важливі взаємозв'язки, що потребують міждисциплінарних досліджень [1].

Важливою частиною здоров'я є його психічний аспект. Українські фахівці визначають психічне здоров'я як "стан душевного благополуччя людини, що характеризується відсутністю хворобливих психічних проявів та можливістю свідомого регулювання поведінки та діяльності". Поняття "психічне здоров'я" виходить за межі лише медичних і психологічних критеріїв і також включає соціальні норми, які регулюють життя людини. Нормальне психічне здоров'я передбачає відповідність суб'єктивних уявлень предметам, відповідність рівню розвитку інтелекту, емоційної та вольової сфери, адаптивність, здатність до раціонального планування життєвих цілей та забезпечення необхідної активності для їх досягнення. Розкриваючи поняття "психічне здоров'я", ВООЗ визначає сім його компонентів (рис 1.1) [2]:

1. Усвідомлення постійності та ідентичності свого фізичного і психічного «Я»;
2. Постійність і однаковість переживань в однотипних ситуаціях;
3. Критичне ставлення до себе та своєї діяльності;
4. Адекватність психічних реакцій впливу середовища;
5. Здатність керувати своєю поведінкою відповідно до установлених норм;
6. Планування власної життєдіяльності та її реалізація;

7. Здатність змінювати свою поведінку залежно від зміни життєвих обставин.

За Міжнародним класифікатором хвороб 11 (МКХ-11), що був затверджений у травні 2019 року, розлади, пов'язані зі стресом, належать до класу 6 «Психічні, поведінкові або порушення розвитку нервової системи», підгрупи 6В «Розлади, пов'язані зі стресом». Склад підгрупи наведено на рис. 1.2 [3].

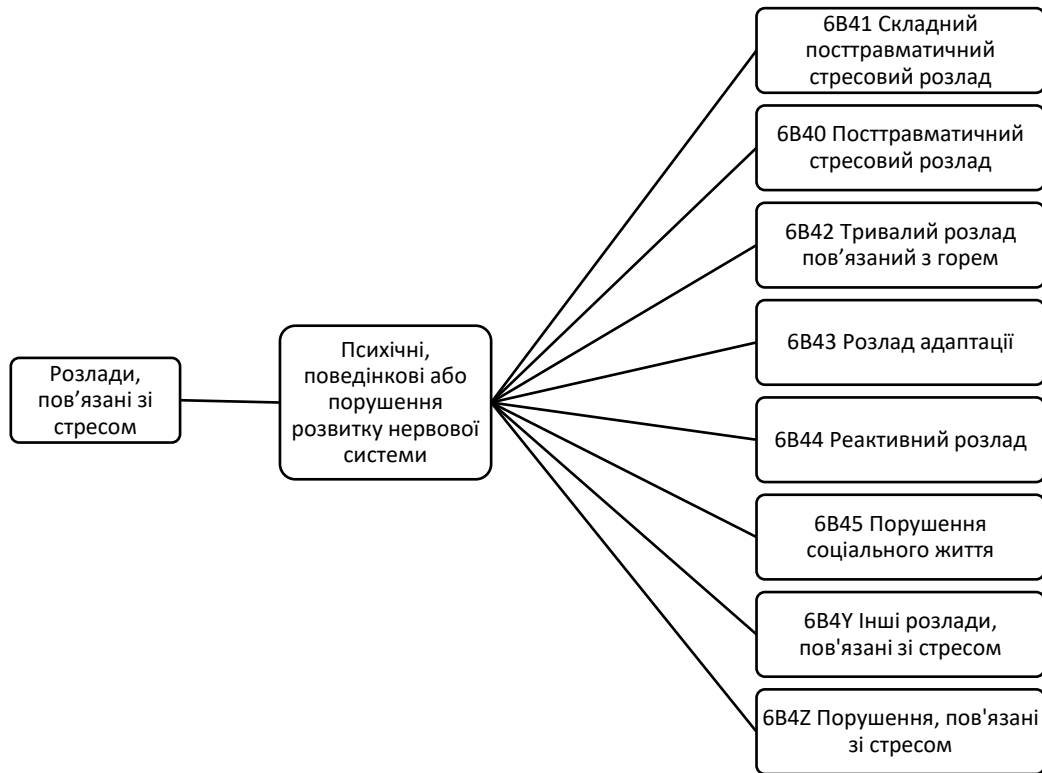


Рис. 1.1 Склад підгрупи 6В за МКХ-11

Стрес – це негативна реакція організму на будь-яку надзвичайну ситуацію або подію, яка ставить під загрозу фізичне, психічне або емоційне благополуччя. Фактори, що спричиняють виникнення стресу, можуть бути різноманітні і індивідуальні для кожної людини. Основні фактори стресу включають в себе надмірну робочу навантаженість, конфлікти в роботі або особистому житті, фінансові труднощі, втрати або травми, соціальну ізоляцію, негативні події в сім'ї або оточуючому середовищі, а також загрози здоров'ю. Фактори стресу можуть бути як

нагалими, так і довгостроковими, і вони можуть впливати на фізичний і психічний стан людини. Важливо розуміти ці фактори і намагатися керувати ними, щоб зменшити ризик виникнення стресу та його негативний вплив на організм [4-8].

Додатково до основних факторів стресу, варто враховувати індивідуальні особливості та специфіку ситуацій. Наприклад, деякі люди можуть бути більш схильними до стресу через свою тенденцію до перфекціонізму або підвищену чутливість до навколишнього середовища. Спосіб впоратися зі стресом також може відрізнятися у різних людей: одні шукають підтримки в спілкуванні з близькими, інші вдаються до фізичних вправ або медитації.

Крім того, важливо розуміти, що стрес може бути не тільки негативним, але і позитивним. Наприклад, важливі події, такі як одруження, народження дитини або досягнення цілей, також можуть викликати стресову реакцію. Усвідомлення факторів виникнення стресу і розвиток навичок ефективного управління ним можуть допомогти людині знизити його негативний вплив і підтримувати психічне та фізичне здоров'я.

За інформаційним бюлетенем ВООЗ від 30 березня 2018 року, рівень психічного здоров'я людини у кожен певний момент часу визначається численними соціальними, психологічними і біологічними факторами. Погане психічне здоров'я пов'язано також зі швидкими соціальними змінами, стресовими умовами на роботі, гендерною дискримінацією, соціальним відчуженням, нездоровим способом життя, фізичною хворобою, а також з порушеннями прав людини [9]. Вплив цих негативних чинників призводить до виникнення гострого стресу, який з часом може перейти в хронічну форму. Тому стрес можна вважати одним із перших етапів порушення психічного здоров'я.

Фактори виникнення стресу можна поділити на зовнішні та внутрішні. Зовнішні фактори включають у себе події та обставини, які відбуваються навколо людини. Це можуть бути фізичні загрози, економічні труднощі, конфлікти на ро-

боті чи вдома, втрата близької людини, природні катастрофи та інші події. Внутрішні фактори стресу пов'язані з особистими реакціями та ставленням до подій. Це може включати страхи, тривогу, негативний внутрішній діалог, низьку самооцінку та інші емоційні та когнітивні аспекти. Крім того, деякі фактори виникнення стресу можуть бути загальними для багатьох людей, тоді як інші можуть бути індивідуальними. Розуміння цих факторів допомагає людині краще управляти стресом та шукати засоби подолання негативних наслідків [10-11].

Згідно психосоматичної моделі описаною лікарем Beltrush у 1991 р., виникнення захворювання через стрес відбувається наступним чином

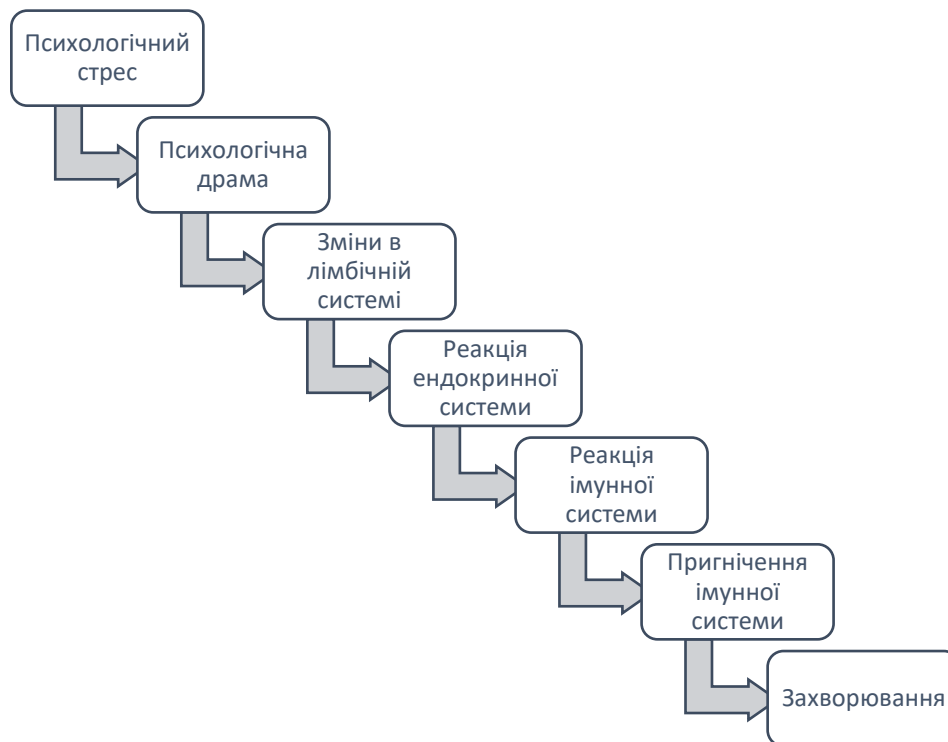


Рис. 1.2. Психосоматична модель виникнення захворювання (Beltrush) [12]

Загальна статистика та аналіз розповсюдженості стресу в Сполучених Штатах Америки, Канаді та Північній Америці свідчать про серйозну проблему психічного здоров'я, яка впливає на життя мільйонів людей у цих регіонах. За даними

Американської Федерації Профспілок (AFL-CIO) в 2019 році, 55 % американців вважають свою роботу основним джерелом стресу. Високий рівень стресу серед студентів університетів та коледжів в США був добре документований. Відсоток студентів, які повідомляють про високий рівень стресу варіюється від 30 % до 60 %. За звітом Американського Психологічного Товариства (APA) в 2020 році, понад 60 % американців повідомили про стрес, пов'язаний з пандемією COVID-19, політичною ситуацією та іншими факторами. За даними Американської психологічної асоціації, у 2021 році 84 % дорослих американців заявили, що вони відчули підвищений рівень стресу внаслідок пандемії COVID-19. За звітом APA, у 2020 році 84 % американців заявили, що фізична активність є одним зі способів управління стресом, і 61 % відзначили, що ходять на прогулянки. У Канаді психічне здоров'я та стрес також є актуальною проблемою. За даними урядових організацій, близько 20 % канадців страждають від психічних розладів, а стрес вважається однією з основних причин [13-15].

Європа, багата культурно та географічно різноманітна, стикається зі своєю власною динамікою та викликами, які впливають на рівень стресу серед її населення. Дослідження та статистичні дані вказують на поширеність цього явища та його вплив на європейське суспільство. За даними Європейського центру з контролю та профілактики захворювань, стрес є однією з найпоширеніших проблем з психічного здоров'я в Європі. У деяких країнах, таких як Франція та Німеччина, понад 50 % працівників стикаються зі стресом на роботі. гідно досліджень Європейського центру з контролю та профілактики захворювань, понад 30 % молоді від 15 до 24 років повідомляють про відчуття стресу. Мегаліси, такі як Лондон, Париж і Рим, можуть мати вищий рівень стресу через конкуренцію, затори, високі витрати на життя і інші фактори, пов'язані з життям в великих містах. Згідно з дослідженнями Європейського агентства з психологічного здоров'я, близько 30-40% європейців відчувають рівень стресу, який вони вважають значущим або дуже значущим для свого здоров'я.

Стрес є серйозною проблемою в Україні, впливаючи на фізичне та психічне здоров'я населення. За даними ВООЗ, Україна має одну з найвищих у світі кількостей людей, які страждають від різних психічних розладів. Серед факторів, що викликають стрес в Україні, можна відзначити економічну нестабільність, соціальну напруженість та війна.

Згідно результатів соціологічного дослідження Gradus Research Company 63 % українців через стрес та переживання мають тривожний сон, а 45 % страждають від безсоння. 82 % опитаних українців за останні декілька тижнів відчували стрес та знервованість. 77 % респондентів зазначили, що причиною негативних почуттів є повномасштабна війна, а 56 % розповіли про загрозу подальшої ескалації. 40 % людей непокоять бойові дії поруч з місцем їхнього проживання. Найбільш поширеними симптомами стресу українці називають [16]:

- тривожний сон (63 %);
- безсоння (45 %);
- сильні перепади настрою (40 %);
- посилене серцебиття (37 %)
- проблеми зі шлунком та кишківником (27 %);
- підвищення тиску (29 %);
- нічні кошмари (23 %).

Біологічні відповіді на стрес є важливою складовою реакції організму на зовнішній вплив та можуть мати далекосяжні наслідки для фізичного і психічного здоров'я.

Гормон стресу - кортизол

Одним із ключових біологічних механізмів реакції на стрес є виділення стресового гормону кортизолу. Під впливом стресу гіпофіз виділяє аденокортикотропний гормон (АСТН), який, у свою чергу, стимулює кору надниркових залоз для виділення кортизолу. Кортизол має кілька важливих функцій в організмі

в стресовий період. Основною функцією кортизолу є мобілізація різних ресурсів організму для того, щоб відповідати на стресори (фактори стресу) і допомагати організму пристосуватися до них. Ось детальніше про роль кортизолу при стресі [17-18]:

- Мобілізація енергії: збільшує розкладання глікогену (запаса цукру) в печінці на глюкозу. Це надає організму швидкої енергії для подолання стресору.
- Збільшення кровотоку: підвищує кровотік, підсилюючи дію серця і розширюючи кровоносні судини. Це допомагає краще подавати кров до м'язів і органів.
- Пригнічення запальних реакцій: може пригнічувати запальні процеси в організмі, зменшуючи відповідь імунної системи. Це допомагає запобігти надмірній запальній реакції під час стресу.
- Підвищення збудливості: може підвищувати ступінь збудливості та концентрацію. Це дозволяє організму краще реагувати на небезпеку або стресову ситуацію.
- Регулювання рівня цукру в крові: грає важливу роль у регулюванні рівня цукру в крові, що є важливим аспектом реакції на стрес.

Значні коливання рівня кортизолу в організмі, такі як тривалий стрес або хронічні стресові умови, можуть мати серйозні наслідки для здоров'я. Ось деякі з можливих наслідків [19]:

- Збільшений ризик серцевих захворювань: довготривалий стрес і високий рівень кортизолу можуть сприяти збільшенню артеріального тиску та захворювань серця.
- Захворювання шкіри та шкодливі впливи на волосся: підвищений рівень кортизолу може впливати на стан шкіри і волосся, сприяючи розвитку проблем, таких як акне, сухість шкіри та випадіння волосся.

- Гастроінтестинальні проблеми: хронічний стрес і підвищений кортизол можуть викликати проблеми зі шлунком та кишками, включаючи виразки, запалення кишківника та іригаційні синдроми.
- Загроза психічного здоров'я: високий рівень кортизолу може сприяти розвитку психічних проблем, таких як депресія, тривожність і неврози.
- Зниження імунної функції: імунна система може стати менш ефективною при тривалому стресі, що зробить організм більш вразливим до інфекцій та захворювань.

Для підтримання оптимального здоров'я важливо знаходити способи керування стресом, такі як медитація, фізична активність, здоровий спосіб життя та підтримання суцільного сну. Це допоможе збалансувати рівень кортизолу та підтримувати психофізичне здоров'я.

Вплив стресу на нейротрансмітери

Стрес має значний вплив на функцію нейротрансмітерів, які відіграють ключову роль у передачі сигналів між нейронами в мозку і нервовій системі. Нейротрансмітери є хімічними речовинами, які допомагають регулювати настрій, емоції, відчуття, апетит, сон та інші функції. Вплив стресу на нейротрансмітери може мати серйозні наслідки для психічного і фізичного здоров'я людини. Ось деякі ключові аспекти цього впливу [20-21]:

- Зміни рівнів серотоніну: серотонін є нейротрансмітером, який регулює настрій, відчуття задоволення і відповідь на стрес. Стрес може призводити до зниження рівнів серотоніну, що може сприяти розвитку депресії і тривожних розладів.
- Зміни рівнів норадреналіну і адреналіну: ці нейротрансмітери відповідають за реакцію "бій або втеча" на стрес. Під впливом стресу може збільшуватися виділення норадреналіну і адреналіну, що призводить до підвищеної готовності до боротьби з небезпекою, але також може спричиняти тривожність та паніку.

- Вплив на гамма-амінобутират (GABA): GABA є інгібіторним нейротрансмітером, який сприймається як "гальмо" у нервовій системі. Стрес може знижувати рівні GABA, що може викликати відчуття тривоги та нервової напруги.
- Вплив на ендорфіни: стрес також може впливати на виробництво ендорфінів, які відомі як "гормони щастя". Зниження рівнів ендорфінів може призводити до відчуття смутку та депресії.

Зокрема, стрес може впливати на інші важливі нейротрансмітери, такі як допамін, ацетилхолін, глутамат і інші, які регулюють широкий спектр функцій у мозку, включаючи навчання, пам'ять, сприйняття болю і багато інших. Стрес також може викликати зміни в архітектурі мозку через нейропластичність. Нейропластичність - це здатність мозку змінювати свою структуру і функцію відповідно до досвіду. Деякі дослідження показали, що тривалий стрес може мати негативний вплив на нейропластичність, що може призвести до погіршення когнітивних функцій [22].

Більше того, стрес може мати довготривалий вплив на здоров'я мозку і сприяти розвитку різних психічних розладів, таких як депресія, тривожність, посттравматичний стресовий розлад і інші. Загалом, розуміння впливу стресу на нейротрансмітери і функцію мозку є важливим для розробки стратегій лікування та профілактики психічних розладів, а також для підтримки загального психофізичного здоров'я в умовах стресового середовища.

Взаємодія стресу з імунною системою

Стрес також може мати вплив на імунну систему організму. Взаємодія стресу з імунною системою - це складний процес, який включає в себе ряд фізіологічних та біохімічних змін, що відбуваються в організмі людини відповідь на стресові подразники. Ця взаємодія може мати як позитивні, так і негативні наслідки для функціонування імунної системи [23-24]. Основні аспекти взаємодії стресу з імунною системою включають такі:

- Вплив стресу на імунні відповіді: під впливом стресу імунна система може реагувати інакше. Наприклад, деякі дослідження показали, що короткостроковий стрес може призвести до підвищення активності імунної системи, щоб підготувати організм до можливого виклику. Однак тривалий або хронічний стрес може призвести до пригнічення імунних відповідей та зниження імунної функції.
- Вплив стресу на запальні реакції: може сприяти розвитку запалення в організмі, оскільки він активує виробництво запальних цитокінів. Це може призвести до підвищення ризику розвитку запальних захворювань та інших хвороб.
- Взаємодія стресу з імунними клітинами: може впливати на активність різних типів імунних клітин, таких як лімфоцити, макрофаги та нейтрофіли. Це може призводити до змін у балансі між різними видами імунних відповідей.
- Вплив імунної системи на стресову відповідь: запальні процеси, пов'язані з активацією імунної системи, можуть відігравати роль у виникненні стресових симптомів.
- Імунна система та психічне здоров'я: здоров'я імунної системи може впливати на психічне здоров'я людини, а також на її схильність до розвитку різних психічних розладів, таких як депресія та тривожність.

Всі ці аспекти взаємодії між стресом і імунною системою досліджуються в галузі психоневроімунології. Ця наука спрямована на розуміння того, як психологічні фактори, такі як стрес, впливають на імунну систему і на зворотний вплив імунної системи на психічне здоров'я. Дослідження в галузі психоневроімунології також вказують на те, що регулярний стрес може призвести до пригнічення імунної системи, зниження кількості лімфоцитів та зміни їх функціональної активності. Це може призводити до більшої вразливості перед інфекціями та іншими хворобами [25-26].

Негативні наслідки стресових станів для серцево-судинної системи

Біологічний відгук на стрес також може мати наслідки для серцево-судинної системи. Негативні наслідки стресу для серцево-судинної системи можуть включати в себе:

- Підвищення артеріального тиску: може призводити до підвищення артеріального тиску. Постійний підвищений тиск може сприяти розвитку гіпертонії, що є фактором ризику для серцевих захворювань.
- Збільшення серцевої частоти: може збільшувати серцеву частоту. Це може створювати додаткове навантаження на серце та артерії.
- Збільшення вироблення кількості жиру в крові: може призводити до вироблення більшої кількості жиру в крові, зокрема, холестеролу та тригліцеридів. Це може сприяти утворенню атеросклеротичних бляшок у судинах.
- Запалення судин: може сприяти запаленню судин, що також може призводити до атеросклерозу та інших серцево-судинних захворювань.
- Ризик серцевих захворювань: постійний стрес є фактором ризику для серцевих захворювань, таких як інфаркт міокарда та ішемічна хвороба серця. Люди, які виключають стрес зі свого життя, зазвичай мають менший ризик розвитку цих захворювань.
- Вплив на поведінку: може спонукати людей до нездорового способу життя, такого як куріння, нездорова харчування і недостатня фізична активність, що також може збільшувати ризик серцевих проблем.

Спричинюючи високий рівень кортизолу і адреналіну, стрес може призвести до подразнення судин та змін в системі згортання крові. Це може сприяти утворенню тромбів (згортків), які можуть блокувати кровообіг і призвести до серцевого нападу або інсульту. Окрім цього, стрес може впливати на споживання їжі та вживання алкоголю або наркотиків як спосіб подолати стрес. Це може призвести до надмірного споживання калорійної їжі, що збільшує ризик ожиріння та

діабету, а також може сприяти розвитку алкогольних або наркотичних залежностей, що має негативний вплив на серцево-судинну систему.

Узагальнюючи, стрес може мати серйозний вплив на серцево-судинну систему та збільшувати ризик розвитку серцевих захворювань і інших порушень здоров'я. Для збереження здоров'я серця та судин важливо розробляти стратегії подолання стресу та практикувати здоровий спосіб життя.

До найбільш поширених захворювань, що у своїй етіології мають стрес як одну з причин їх розвитку, відносять неврастенію, істерію, арахноїдит, менінгіт, інсульт, неврит, нав'язливі стани, вегето-судинна дистонія.

1.2 Актуальні методи лікування стресових станів

Лікування стресових станів включає в себе різноманітні методи, спрямовані на полегшення симптомів та поліпшення психофізичного стану особи. Кожна людина має свою унікальну реакцію на стресові ситуації, тому та ж сама методика лікування або підхід, який підходить для одного пацієнта, може бути не ефективним або оптимальним для іншого. Врахування цього індивідуального фактору є важливим при розробці плану лікування [27].

Психотерапія є ключовим методом лікування стресових станів і вважається дуже ефективним підходом для поліпшення психічного здоров'я. Вона передбачає використання спеціалізованих технік і терапевтичних підходів для покращення емоційного стану, допомоги особі усвідомити та керувати своїми внутрішніми переживаннями, а також розвивати стресостійкість [28-29].

Декілька основних методів психотерапії включають:

1. Когнітивно-поведінкова терапія (КПТ): Цей підхід спрямований на розуміння та зміну негативних мислей та паттернів поведінки, що спричиняють стрес. КПТ допомагає особі сприймати ситуації більш об'єктивно та розвивати позитивні стратегії копіngu (подолання стресу).

2. Психодинамічна терапія: Цей підхід базується на розумінні впливу підсвідомих факторів на емоційний стан і поведінку. Він допомагає особі розкрити та вирішити конфлікти, які можуть бути джерелом стресу.
3. Психоаналітична терапія: Вона розвивається на основі теорій Зигмунда Фрейда і розглядає роль безсвідомих процесів у формуванні структури особистості. Ця терапія допомагає особі розкрити свої найглибші психологічні резерви та зрозуміти свої внутрішні мотивації.
4. Групова терапія: Участь у груповій терапії дозволяє особі обмінюватися досвідом та стратегіями копіngu з іншими, які переживають схожий стрес. Це може збільшити підтримку та розуміння.
5. Міндфульність (медитація уважності): Ця практика допомагає особі бути більш усвідомленою і присутньою в даному моменті. Вона допомагає знижувати тривожність і реагувати на стрес більш адекватно.
6. Емоційно-фокусована терапія: Ця терапія спрямована на розвиток навичок регулювання емоцій та вираження їх конструктивним способом. Вона допомагає особі впоратися з негативними емоціями, пов'язаними зі стресом.

Психотерапія може бути індивідуальною або груповою, і вибір конкретного методу повинен здійснюватися разом із кваліфікованим фахівцем і враховувати індивідуальні особливості пацієнта [30-32].

Фармакотерапія при лікуванні стресових станів є одним із важливих компонентів сучасної медичинської практики. Цей підхід базується на використанні різних фармакологічних препаратів з метою зменшення симптомів стресу та покращення психічного стану пацієнта. Фармакотерапія може бути важливою, особливо при важких та хронічних формах стресу, коли інші методи лікування можуть бути менш ефективними [33-35].

В терапії стресу використовуються різні типи фармакологічних засобів, які допомагають зменшити симптоми стресу і покращити психічний стан пацієнта.

До найбільш поширених класів фармакологічних препаратів, що використовуються в цілях стресового лікування відносять [36-37]:

- Анксиолітики (Заспокійливі): Ці препарати призначені для зменшення тривожності і напруги. Вони включають в себе бензодіазепіни, такі як діазепам і альпразолам, які зменшують нервову збудливість та допомагають покращити сон.
- Антидепресанти: Антидепресанти допомагають покращити настрій та зменшити симптоми депресії, яка часто супроводжує стресові стани. Серед популярних антидепресантів є селективні інгібітори захоплення серотоніну (SSRI) і трициклічні антидепресанти.
- Бета-блокатори: Ці препарати, такі як пропранолол, можуть бути використані для зменшення фізичних симптомів стресу, таких як підвищений пульс і тривожність. Вони блокують дію адреналіну, який відповідає за ці фізіологічні реакції.
- Антагоністи β -адренорецепторів: Ці препарати, такі як метопролол, використовуються для контролю артеріального тиску та фізіологічних реакцій на стрес. Вони блокують вплив адреналіну на серце та судини.
- Седативи і гіпнотики: Деякі седативи та гіпнотики можуть бути використані для полегшення засипання та покращення якості сну, що особливо важливо при стресі.
- Ноотропні препарати: Ноотропики, такі як пірацетам і ноопепт, можуть покращити когнітивні функції та здатність до концентрації, що допомагає управляти стресом.
- Нейромодулятори: Деякі препарати спрямовані на модуляцію роботи конкретних нейротрансмітерів, таких як серотонін, допамін, і гамма-амінобутират. Це може допомогти зменшити тривожність та покращити настрій.

- Адаптогени: Деякі рослинні препарати, такі як женьшень та елеутерокок, відомі як адаптогени. Вони допомагають організму краще адаптуватися до стресових ситуацій.

Використання різних груп фармакологічних засобів у терапії стресових станів має свої переваги і недоліки:

Перевагами використання анксиолітиків (бензодіазепіни, антидепресанти) є: швидкий ефект, зменшення тривожності, можливість застосування на короткий термін. До недоліків їх використання відносять: ризик звикання, побічні ефекти (сонливість, погіршення пам'яті та зниження концентрації), не вирішують справжніх причин стресу (полегшують симптоми тривожності, але не впливають на причини стресу) [38].

До переваг використання антидепресантів відносять: ефективність при депресивних станах, зменшення тривожності, профілактика рецидивів. Недоліками використання антидепресантів є: відкладена дія (ефект від антидепресантів може проявлятися через кілька тижнів або навіть місяців), побічні ефекти (сонливість, сухість в роті, пригнічений настрій), потреба в регулярному прийомі.

Перевагами використання фармакологічних засобів релаксації (седативів) є: зняття напруги і стресу, покращення якості сну, можливість застосування в якості профілактики стресових станів. До недоліки використання седативів відносять: сонливість і вплив на реакцію, ризик формування звикання, не вирішують справжніх причин стресу.

Важливо відзначити, що вибір конкретного препарату та дозу має визначати лікар, враховуючи індивідуальні потреби та стан пацієнта. Кожна людина має свій унікальний психологічний портрет, який включає в себе особливості особистості, життєвий досвід, соціокультурний контекст і багато інших чинників. Ця унікальність визначає, як саме особа реагує на стресори та які методи терапії можуть бути для неї найефективнішими. Отже, індивідуальний підхід передбачає

адаптацію терапевтичних стратегій до конкретних потреб та особливостей кожного пацієнта. Такий підхід включає в себе аналіз не тільки психологічних, але і фізичних аспектів стану пацієнта. Зазвичай, стрес супроводжується фізіологічними змінами, такими як підвищення рівня кортизолу (стресового гормону) чи порушення сну. Індивідуальний підхід передбачає врахування цих факторів при виборі методів лікування. Наприклад, для одного пацієнта може бути корисною фармакотерапія, а іншому – психотерапія або фізичні вправи [39].

Зміна стиль життя, така як здорова дієта, регулярний сон і відмова від шкідливих звичок, може позитивно впливати на загальний стан та сприяти зменшенню стресу. Засоби релаксації, такі як йога, медитація та глибоке дихання, відіграють важливу роль у зменшенні стресу і покращенні загального самопочуття. Практика йоги включає фізичні вправи, дихальні техніки та медитацію. Вона сприяє розслабленню м'язів, підвищенню гнучкості та поліпшенню дихальної функції. Йога допомагає знижувати рівень стресу шляхом покращення свідомості та зосередженості. Медитація - це практика уважного спостереження своїх думок та емоцій без їхнього судження. Вона сприяє заспокоєнню розуму, знижує тривожність та покращує внутрішній стан спокою. Регулярна медитація може допомогти підтримувати емоційну рівновагу. Правильна техніка дихання може зменшити фізичну напругу та стрес. Глибоке дихання активує парасимпатичну нервову систему, що сприяє релаксації та заспокоєнню. Тренування уміння контролювати дихання може бути корисним для стресових ситуацій. Не менш важливим аспектом управління стресом є підтримка від близьких та друзів. Здатність поділитися своїми почуттями та думками з іншими людьми може полегшити відчуття навантаженості та забезпечити підтримку у важких моментах [40-41].

Зміна стилю життя також може суттєво впливати на стрес. Правильне харчування, яке включає в себе різноманітність корисних продуктів, може підтримувати фізичне та психічне здоров'я. Важливо уникати надмірного споживання цукру та кави, оскільки це може підвищити рівень стресу. Недостатній сон може

призвести до погіршення настрою та збільшення стресу. Забезпечення якості і регулярності сну є важливим для збереження емоційного благополуччя. Вживання алкоголю, надмірне споживання кави, куріння тютюну та інші шкідливі звички можуть підвищувати рівень стресу та негативно впливати на здоров'я. Ефективне планування завдань та встановлення пріоритетів допомагає уникати перевантаження та стресу. Усі ці підходи можуть бути використані разом або окремо, залежно від індивідуальних потреб і вподобань. Важливо практикувати їх регулярно для збереження емоційного та фізичного благополуччя [42].

Комбіновані підходи в терапії стресових станів представляють собою використання різноманітних методів і технік лікування, які доповнюють один одного для досягнення найкращого результату. Такий підхід враховує індивідуальні особливості кожного пацієнта та може включати в себе психотерапію, фармако-терапію, фізичну активність, дієтотерапію та інші методи. Наприклад, для деяких осіб може бути важливим підкреслити психологічні аспекти терапії, включаючи внутрішні переконання та цінності, тоді як іншим може бути необхідна більш активна фізична активність для розслаблення. Деякі пацієнти можуть відчувати користь від групових терапевтичних сесій, де вони можуть обмінюватися досвідом з іншими, тоді як іншим більше підходить індивідуальне консультування [43].

Застосування комбінованих методів також може бути ефективним на різних етапах лікування. Наприклад, на початкових етапах може бути важливим зосередитися на стратегіях копіngu та відчуттях безпеки, тоді як на більш пізніх етапах може знадобитися підтримка для утримання стабільності і попередження рецидивів стресових реакцій. Такий індивідуально-орієнтований і комбінований підхід враховує унікальність кожного пацієнта і допомагає забезпечити найкращий результат у кожному конкретному випадку лікування стресових станів.

Терапія стресів може включати в себе різні методи та підходи, включаючи фармако-терапію. Згідно АТС класифікації до групи засобів, що діють на нервову систему відносять N01. Анестетики, N02. Анальгетики, N03. Протиепілептичні

засоби, N04. Протипаркінсонічні засоби, N05. Психолептичні засоби, N06. Психоаналептики, та N07. Інші засоби, що діють на нервову систему. Найбільш розповсюдженими групами препаратів що використовуються є N05B Анксіолітики, N05C Снодійні та седативні препарати, N06A Антидепресанти та N07X Інші засоби, що діють на нервову систему.

Анксіолітики є однією з груп фармакологічних препаратів, які використовуються в терапії стресових розладів. Вони спрямовані на зменшення тривожності та психічної напруги у людей, які переживають стресові ситуації. Ці препарати можна класифікувати за кількома критеріями, такими як механізм дії, хімічна структура і покоління:

1. За механізмом дії:

- a. Бензодіазепіни: це клас анксіолітиків, які підсилюють дію гамма-амінобутанової кислоти, нейротрансмітера, який сприяє розслабленню та зниженню тривожності. Приклади: Diazepam (Валіум), Lorazepam (Ативан).
- b. Не-бензодіазепінові анксіолітики: ця група включає препарати, які також впливають на GABA-рецептори, але не є бензодіазепінами. Приклади: Buspirone (Буспар).
- c. Антагоністи бензодіазепінових рецепторів: препарати, які блокують бензодіазепінові рецептори, використовуються для лікування передозування бензодіазепінами. Приклад: Flumazenil (Anexate).

2. За хімічною структурою:

- a. Класичні бензодіазепіни: вони мають спільну бензодіазепінову структуру. Приклади: Diazepam, Lorazepam.
- b. Не-бензодіазепінові анксіолітики: ці препарати мають різну хімічну структуру та механізм дії. Приклад: Buspirone.

3. За поколінням:

- a. Старі (класичні) анксіолітики: це бензодіазепіни, які були розроблені раніше, такі як Diazepam.

- b. Сучасні анксиолітики: до цієї групи належать нові препарати, такі як Buspirone, які мають менше побічних ефектів та менший ризик формування залежності.

Анксиолітики часто використовуються для лікування стресових розладів, таких як загострення генералізованого тривожного розладу (ГТР), панічні атаки, соціальний стрес та посттравматичний стресовий розлад (ПТСР). Вони можуть допомогти зменшити тривожність, нервову напругу та фізичні симптоми стресу. Анксиолітики мають обмеження в використанні і можуть викликати побічні ефекти, такі як сонливість, втома, запаморочення та залежність у разі недотримання рецепту [44-46].

Антидепресанти є іншою важливою групою лікарських засобів у терапії стресових станів і розладів. Вони допомагають покращити настрій, знизити тривожність та відновити психічний стан пацієнта. Виділяють декілька груп антидепресантів які використовують в таких станах. Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (SSRI): Ця група антидепресантів включає такі препарати, як флуоксетин, сертралін та пароксетин. Вони підвищують рівень серотоніну в мозку, що сприяє поліпшенню настрою і зменшенню тривожності. SSRI добре досліджені і часто використовуються для лікування стресових розладів. Серотонін-норадреналінові реабсорбційні інгібітори (SNRI), такі як венлафаксин і дулоксетин, впливають на рівні як серотоніну, так і норадреналіну. Вони допомагають покращити настрій, знизити тривожність і підвищити енергетику. Трициклічні антидепресанти (ТЦА), такі як амітриптилін і нортриптилін, рідко використовуються на сучасному етапі через побічні ефекти, але все ще можуть бути ефективними у важких випадках. Атипові антидепресанти, такі як міртазапін і бупропіон, мають інший механізм дії порівняно зі стандартними антидепресантами і можуть бути корисними в тих випадках, коли інші препарати не допомагають.

Інгібітори моноаміноксидази рідко використовується через дієту і потенційно небезпечні взаємодії з іншими ліками. Проте в деяких випадках, особливо при резистентності до інших антидепресантів, вони можуть бути ефективними [47-49].

Бета-блокатори є іншою важливою групою ліків, які можуть бути використані в терапії стресових станів. Це клас препаратів, які блокують дію адреналіну і норадреналіну на рецептори бета-адренорецепторів в серці та інших частинах організму. Основна роль бета-блокаторів полягає в контролі фізіологічних ефектів, пов'язаних зі стресовою реакцією організму. Вони часто використовуються для лікування гіпертонії, аритмій та ішемічної хвороби серця, але також можуть бути корисними при стресі. Бета-блокатори знижують частоту серцевих скорочень, що може допомогти контролювати фізичні симптоми стресу, такі як пульсація та тривога. Також вони можуть допомогти зменшити тремтіння рук, потовиділення та інші фізичні прояви стресу. Бета-блокатори можуть бути корисними для контролю над екстрасистоліями (неправильними серцевими скороченнями), які можуть виникати при стресі. Вони можуть сприяти зниженню підвищеного кров'яного тиску, який може бути наслідком стресу. Бета-блокатори можуть бути корисними для осіб, які мають фізичні симптоми, пов'язані із стресом, такі як підвищений пульс, тривога та підвищений кров'яний тиск. Їх використовують у конкретних ситуаціях, наприклад, перед публічним виступом, важливою подією або іншими стресовими ситуаціями, коли необхідно зменшити фізичну реакцію на стрес [50-52].

Снодійні, відомі також як гіпнотики, - це клас лікарських засобів, які використовуються для полегшення засипання і покращення якості сну. Вони можуть бути включені в терапію стресів у випадках, коли стрес призводить до проблем зі сном або інсомнії. Серед найбільш розповсюджених препаратів виділяють Золпідем (Ambien), Есклопрам (Lunesta), Темазепам (Restoril). Снодійні допомагають заспокоїти нервову систему та знизити рівень тривожності, що може бути особливо корисним під час стресу. Вони полегшують засинання, підтримують

глибокий та відновлювальний сон. До недоліків снодійних засобів відносять звикання і залежність (можуть призвести до розвитку фізичної або психологічної залежності), толерантність (при тривалому використанні ефективність снодійних засобів може зменшитися, і може знадобитися більше препарату для досягнення того ж ефекту), побічні ефекти (пацієнти можуть відчувати сонливість або млявість уранці після прийому снодійних засобів). Снодійні можуть бути включені в терапію стресів при посттравматичних стресових розладах - деякі пацієнти з ПТСР можуть мати проблеми зі сном, і снодійні можуть допомогти полегшити цю проблему [53-55].

Седативні засоби є класом лікарських препаратів, які можуть бути важливою частиною терапії стресових станів, особливо коли стрес викликає велику тривожність або психічний дискомфорт. Седативні засоби мають здатність заспокоювати центральну нервову систему, що допомагає знизити тривожність та покращити психічний стан. Вони можуть бути особливо корисними в ситуаціях загальної тривожності або підвищеної нервової збудливості, які часто виникають в стресових ситуаціях. Седативні препарати також можуть розслабити м'язи, що допомагає знизити фізичну напругу, яка часто виникає при стресі. Деякі седативні засоби можуть бути використані для полегшення засинання і покращення якості сну, що особливо корисно в ситуаціях, коли стрес впливає на сон. Якщо стрес супроводжується вираженою тривожністю, седативні ліки можуть допомогти заспокоїти нервову систему та покращити психічний стан [44, 56-57].

Фітопрепарати в терапії стресу використовують рослинні компоненти для заспокоєння та полегшення тривожності. Вони можуть бути корисними для тих, хто прагне уникнути сильних синтетичних препаратів. На фармацевтичному ринку України існують різноманітні фітопрепарати, призначені для зменшення стресу та тривожності. Багато з цих препаратів виготовляються на основі рослинних екстрактів та природних речовин і можуть бути доступні без рецепта лікаря.

Один з них персен - відомий рослинний препарат, який містить валеріановий корінь, м'яту та мелісу. Використовується для заспокоєння та полегшення тривожності. Новопасит (Novo-Passit) містить витяжки з різних рослин, включаючи пасифлору та бальзамічний м'яти. Може допомагати в зниженні тривожності та покращенні сну. Афлубін (Aflubin) - містить екстракти з ромашки, барвінку, туї та інших рослин. Він часто використовується як загальний засіб для зміцнення організму та зниження стресу. Медитон (Mediton) - препарат на основі меліси, яка має заспокійливу дію і може бути корисною при лікуванні стресових станів.

Фітопрепарати мають кілька переваг у терапії стресових станів [58-60]:

- Природне походження: виготовляються з рослинних компонентів, що робить їх природними та менш шкідливими для організму порівняно з деякими синтетичними препаратами.
- Доступність: багато фітопрепаратів доступні без рецепта та можуть бути придбані у вільному доступі в аптеках та онлайн-магазинах.
- Ці препарати можуть бути використані як самодопомога в умовах легкого стресу або тривожності.

Проте, важливо бути обережним при використанні фітопрепаратів, оскільки вони також мають свої недоліки [61-62]:

- Побічні ефекти: деякі фітопрепарати можуть спричиняти побічні ефекти, такі як алергічні реакції, шкірні висипи, травми шлунково-кишкового тракту тощо.
- Взаємодія з іншими препаратами: деякі фітопрепарати можуть взаємодіяти з іншими ліками або препаратами, що призводить до небажаних наслідків.
- Неєфективність при важких станах: фітопрепарати можуть бути менш ефективними при лікуванні серйозних станів стресу чи тривожності, і у таких випадках може бути необхідне призначення сильніших ліків.
- Індивідуальна чутливість: реакція на фітопрепарати може варіювати залежно від індивідуальної чутливості.

У 2016 р. наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 23.02.2016 р. № 121 був затверджений Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги (УКПМД) «Реакція на важкий стрес і розлади адаптації. Посттравматичний стресовий розлад». У паспортній частині вказано, що він застосовується за таких діагнозів: гостра реакція на стрес, посттравматичний стресовий розлад, розлади адаптації [63].

У 2018 р. К. В. Гринь та ін. запатентували спосіб лікування посттравматичних стресових розладів, який полягає у призначенні протиепілептичного препарату з нормотимічним ефектом. Як нормотимік та анксиолітик застосовують неогабін (прегабалін), 2 рази на добу, в добовій дозі 150-225 мг, у поєднанні з антидепресантом [64].

Шотландська мережа міжколективних рекомендацій (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) розробила національну клінічну настанову, головна увага в якій приділяється вивченню доказів лікування депресії, які можуть бути використані як альтернатива призначеним фармакологічним методам терапії. Депресія часто є багатофакторною хворобою, в якій біологічні, соціальні та психологічні фактори сприяють розвитку, тяжкості і тривалості депресивного епізоду. У період депресії люди зазвичай повідомляють про симптоми в усіх трьох сферах: на біологічному рівні, наприклад, порушення сну, зміни апетиту; на психологічному рівні, наприклад, порушення концентрації та пам'яті, посилення негативного мислення; на соціальному рівні, наприклад, втрата упевненості у собі, відмова від соціального контакту. Відновлення в одному з цих доменів може відобразитися в одночасному поліпшенні інших. Тобто втручання стосовно депресії, що розглядаються у цій настанові, мають широкий діапазон, охоплюючи як біологічний, так і психосоціальний режими [65].

1.3 Виготовлення в аптечних умовах та асортимент препаратів заспокійливої дії

Виготовлення препаратів в аптечних умовах має актуальність у сучасному фармацевтичному світі з кількох причин. Перевагами виготовлення препаратів в аптечних умовах є:

- **Індивідуалізація дозування:** в аптечних умовах можливе змішування та дозування різних компонентів для створення препарату з індивідуально підбраною дозою для конкретного пацієнта.
- **Ретельний підбір компонентів:** фармацевт може вибирати відповідні інгредієнти для виготовлення препарату, що може бути особливо важливим для осіб з алергіями.
- **Швидкість отримання препарату:** в деяких випадках, коли пацієнту потрібен конкретний препарат, аптечні заклади можуть забезпечити його швидке виготовлення без необхідності очікувати доставку.
- **Можливість виготовлення нестандартних доз і форм:** аптеки можуть готувати ліки у вигляді сиропів, капель, гелів, аерозолів тощо, адаптуючись під потреби певних груп пацієнтів.

До недоліків виготовлення препаратів в аптечних умовах відносять:

- **Обмежена можливість створення складних лікарських засобів:** в аптечних умовах неможливо виготовити технологічно складні ліки, такі як біотехнологічні препарати або наноліки.
- **Небезпека помилок:** виготовлення лікарських засобів в аптечних умовах може призвести до помилок у дозуванні або забрудненню препаратів, що може становити певну небезпеку для пацієнтів.

- Складність забезпечення якості: підтримання відповідних стандартів якості виробництва в аптечних умовах може бути складним завданням, і якість препарату може варіюватися від одного аптечного закладу до іншого.
- Вищі витрати для пацієнтів: виготовлення препаратів в аптеці може бути дорожчим, ніж придбання заводських аналогів.

У великих містах індивідуалізовані рецепти на замовлення в аптеці можуть бути зручним рішенням для пацієнтів зі специфічними потребами. Однак це підходить для обмеженої кількості ситуацій і залишається не дуже поширеною практикою у загальному фармацевтичному виробництві.

Седативні сиропи або каплі, що виготовляються в аптеці, представляють собою лікарські засоби для зняття стресу, полегшення тривожності і поліпшення якості сну. Їх приготування зазвичай базується на використанні природних інгредієнтів, таких як лікарські рослини, і проводиться відповідно до рецептури, розробленої фармацевтом чи лікарем. Прикладом таких препаратів є сироп на основі валеріани, що містить екстракт кореня цієї рослини. Валеріана відома своїми седативними властивостями і використовується для полегшення тривожності та покращення сну. Також використовується сироп з м'яти та чебрецю. М'ята та чебрець також відомі своїми седативними властивостями. Сиропи з цими рослинами можуть бути використані для покращення здоров'я шлунково-кишкового тракту та зняття нервового напруження. Іншим відомим засобом є сироп з пасифлори, яка має седативний ефект [66].

Седативні краплі є менш поширеною екстемпоральною формою. Прикладом цієї групи можуть слугувати каплі із магнієм. Магній відомий своєю роллю у регулюванні стресових реакцій в організмі. Каплі з магнієм можуть використовуватися для полегшення тривожності та підвищення рівня релаксації. Приготовані сиропи або каплі можуть містити компоненти лікарських рослин, або інші

натуральні компоненти. Дозування і застосування можуть різнитися відповідно до рецептури та рекомендацій лікаря [67-68].

Також в аптечному виробництві існують різні види седативних капсул, що містять порошок. Ці капсули можуть виготовлятися в аптечних умовах з компонентів лікарських рослин або інших активних компонентів для полегшення стресу і зменшення тривожності. До такої групи препаратів відносять капсули на основі меліси. Меліса, або лимонна м'ята, є відомою своєю здатністю заспокоювати нервову систему. Висушене листя меліси може бути розмелено на порошок та наповнено капсули, створюючи природний седативний засіб. Іншим прикладом є капсули з пасифлори - це рослина, яка також використовується для полегшення стресу та тривожності. Пасифлору можна сушити та подрібнити на порошок для виготовлення седативних капсул [69-70].

Седативні супозиторії - це один із способів введення заспокійливих речовин у організм. Вони можуть бути корисними в разі необхідності швидкого та ефективного лікування стресу, тривожності або неспокою. Супозиторії на основі ромашки, супозиторії з магнієм (магнієві солі - наприклад, сульфат магнію), супозиторії з пасифлори це приклади таких супозиторіїв. Вони можуть бути ефективними для заспокоєння та полегшення різних станів тривожності, адже мають швидкий ефект завдяки введенню діючих речовин через слизову оболонку прямо в кишківник [71-72].

Також є цілий ряд мікстур що виготовляються екстемпорально за класичними прописами. Мікстура Равкіна містить настій трави пустирниката застосовується при неврастенічних розладах, а також після пережитого психоемоційного стресу. Іноді використовується як засіб для покращення якості сну. Мікстура Павлова діє заспокійливо на нервову систему, допомагає при стресі та безсонні. Вона містить в своєму складі бром, тому покращує серцеву діяльність, що особливо важливо для людей з серцево-судинними захворюваннями. Рекомендується при неврастенії, неврозах та після стресових ситуацій. Мікстура Кватера

виготовляється за традиційним рецептом, що використовується понад 50 років. Застосовується при психологічній напрузі, судомних станах, депресії, порушеннях сну, тривожності та стресах [73].

1.4 Застосування гліцину та солей магнію у складі твердих лікарських форм

У ході літературного аналізу потенційних активних фармацевтичних речовин, що можуть впливати на розвиток стресу та його наслідки на організм, ми звернули увагу на гліцин та магній гліцинат.

Гліцин - це важлива протеїногенна амінокислота, що відіграє ключову роль у функціонуванні нашого організму. Зазвичай гліцин синтезується з інших амінокислот, таких як холін, серин, гідроксипролін і треонін, завдяки участі органів, зокрема нирок і печінки. Ця амінокислота бере участь у процесах кровотворення, доставці кисню до клітин, регуляції гормонів і підтримці цілісності сполучної тканини. Не менш важливо, що гліцин є гальмівним медіатором в центральній нервовій системі, позитивно впливаючи на концентрацію уваги і пам'ять, покращуючи якість сну та знімаючи психоемоційний стрес. Недостатність гліцину може призвести до погіршення інтелектуальних здібностей, зменшення енергії та зниження імунної функції. Зазвичай в організмі людини недостатньо гліцину через незбалансований харчовий раціон, тому його необхідно додатково вживати в якості харчової добавки. Було встановлено, що гліцин є важливим прекурсором для ряду ключових метаболітів, таких як креатин, глутатіон, гем, пурини та порфірини. В огляді Razak et al. наведена велика кількість праць які підтверджують, що гліцин може бути ефективним у профілактиці та лікуванні різних захворювань та порушень обміну речовин, таких як серцево-судинні захворювання, запальні стани, ожиріння, ракові захворювання та діабет. Також було виявлено, що гліцин покращує якість сну та нормалізує нейрологічні функції [73-75].

Гліцин також має довгу історію застосування в педіатричній медицині для лікування неврозів, станів, подібних до неврозів, головних болів різної природи, наслідків черепно-мозкових травм, інфекцій нервової системи. У численних клінічних дослідженнях були зафіксовані наступні позитивні ефекти гліцину: зменшення неврологічних симптомів, компенсація нервово-психічних та соматовегетативних порушень, зменшення моторної розгальмованості, зникнення тривожності і фобічних реакцій, зниження збудливості і агресивності, поліпшення пам'яті та уваги, нормалізація процесів засинання і збільшення тривалості та глибини сну. Електроенцефалографічні дослідження у дітей показали тенденцію до нормалізації біоелектричної активності мозку і зменшення розладів альфа-ритму в усіх зонах [76].

Узагальнюючи огляд Т. Потупчик, можна відзначити, що гліцин проявляє широкий спектр фармакологічних ефектів. До його важливих переваг відносяться: високий рівень безпеки, відсутність обмежень за віком, можливість індивідуального вибору дози, здатність використовувати в комбінації з іншими ліками. Гліцин демонструє терапевтичну ефективність, виявляючи універсальну антистресову дію, нормалізацію нервової системи під час збудження, втоми або загальної астенії (забезпечуючи пом'якшувальний ефект), покращення когнітивних функцій і пам'яті (ноотропний вплив) та антитоксичну дію при хімічних (включаючи алкогольні) отруєннях [77-78].

Проведене дослідження впливу екстрактів валеріани, меліси та гліцину на гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову систему щурів у ситуації іммобілізаційного стресу вказує на їх стресопротекторну дію, як окремо, так і в комбінації. Виявлено, що комбінований застосунок гліцину з екстрактами валеріани і меліси є значно більш ефективним порівняно з їх окремим використанням. Це підтверджує потенційний позитивний вплив гліцину на стресопротекторну дію валеріани і меліси [79]. Дослідження ефективності комбінації гліцину з таурином пока-

зали позитивний вплив цієї комбінації на пригнічення розвитку цукрового діабету. В результаті спостерігалось зменшення проявів негативних наслідків метаболічних порушень і зниження рівня глюкози в крові [80]. Також в огляді Я. Нарцисова було показано, що гліцин має позитивний вплив на профілактику та лікування наслідків інсульту [81].

Гліцин входить до складу деяких препаратів, таких як "Гліцисед". Вивчення впливу цього препарату на студентів-медиків із вегетативною дистонією показало покращення їх самопочуття і статистично значуще підвищення якості життя, особливо у плані психоемоційного стану [82].

Магній є надзвичайно важливим елементом для організму людини і бере участь у багатьох біохімічних процесах, які впливають на функціонування серцево-судинної, аліментарної, ендокринної та osteoартикулярної систем. Він відіграє ключову роль у понад 300 ферментативних реакціях, зокрема в метаболізмі аденозинтрифосфату (АТФ). Магній необхідний для синтезу білка ДНК та РНК, регулювання м'язового скорочення, кров'яного тиску, обміну інсуліну, функціонування серця, вазомоторного тону, передачі нервових сигналів та нервом'язової провідності. Розлад у рівновазі магнію в організмі, зокрема гіпомагнезіємія, яка виникає частіше, ніж гіпермагнезіємія, може спричинити різноманітні негативні ефекти на нервову систему, м'язи, та серце. Магній відіграє важливу роль у профілактиці і лікуванні численних захворювань. Він також впливає на біохімію мозку і може впливати на декілька нейромедіаційних шляхів, пов'язаних з розвитком депресії. Дефіцит магнію може спричинити зміни настрою, включаючи депресію, збудження, тривожність та інші симптоми. Низка факторів, таких як неправильне харчування, захворювання шлунково-кишкового тракту та нирок, інсулінорезистентність, алкоголізм, стрес та певні ліки, можуть призвести до дефіциту магнію. Завдяки важливій ролі магнію у багатьох процесах в організмі, точна оцінка його рівня є складною задачею. Оскільки позаклітинна концентрація

іонів магнію може не відображати їх внутрішньоклітинний рівень, жоден із сучасних методів оцінки стану магнію не вважається задовільним. Доведено, що добавки магнію добре переносяться, підвищують ефективність традиційних методів лікування антидепресантами і можуть стати цінним доповненням до стандартних методів лікування депресії. Разом з тим слід враховувати різницю біодоступності між неорганічними та органічними сполуками магнію [83-84].

Розчинність солей має важливе значення для того, наскільки ефективно організм може засвоїти магній з цих солей. Дослідження, проведені R. Rylander, свідчать про те, що органічні солі магнію, такі як цитрати, мають більшу розчинність в порівнянні з неорганічними солями, наприклад, оксидом магнію. Це означає, що магній у формі цитратів краще абсорбується організмом, ніж у формі оксиду магнію. Отже, для терапевтичних цілей, магній у вигляді цитрату є більш підходящим препаратом. Інше дослідження оцінило поглинання магнію з двох різних магнієвих солей в організмі людини, використовуючи вимірювання змін у вмісті магнію в сечі після прийому цих солей перорально. Результати показали, що цитрат магнію значно краще поглинається організмом, ніж оксид магнію. З іншими словами, цитрат магнію був більш розчинним і біодоступним порівняно з оксидом магнію [85-86].

У результаті проведеного рандомізованого дослідження, що досліджувало ефекти препарату "Магне В6" на стрес та депресію, яке здійснювалося серед студентів-медиків протягом навчання, було зроблено наступні висновки. Участь у дослідженні взяли 89 студентів, середній вік яких становив 20 років, і їх розділили на основну і контрольну групи. Через два місяці прийому препарату "Магне В6" у студентів основної групи було помітне та достовірне зменшення симптомів дефіциту магнію і піридоксину. Це призвело до зменшення проявів стресових реакцій у них, і, в результаті, вони досягли кращих результатів у своїй професійній діяльності [87]. виправлення дефіциту магнію за допомогою органічних солей

магнію та піридоксину (препарат "Магне В6") сприяє поліпшенню клітинного метаболізму та енергозабезпечення, стабілізації мембран та створенню фізіологічних умов для сприйняття клітинами організму специфічної терапії основного захворювання. Використання "Магне В6" дозволяє впливати на основні ланки патогенезу багатьох захворювань, пов'язаних із дефіцитом магнію, які супроводжуються порушеннями енергетичного та електролітного обмінів, і сприяє відновленню адаптаційних резервів організму [88].

Під час курсового прийому препарату "Магне В6" було зафіксовано помітне зниження симптомів дефіциту магнію і недостатнього споживання вітаміну В6. Цей період відзначився поліпшенням показників пам'яті, включаючи слухову, рухову і зорову пам'ять. Також було відзначено зменшення рівня стресу, включаючи як гострий, так і хронічний стрес. Окрім цього, спостерігалось зниження особистісних і поведінкових відхилень, а також поліпшення роботи м'язів. Отже, результати дослідження підтверджують, що 60-денний курс застосування препарату "Магне В6" є ефективним методом фармакологічної корекції дефіциту магнію та вітаміну В6. Це призвело до значного покращення когнітивних функцій, зокрема пам'яті, і зменшення негативних проявів стресу при високих психо-емоційних навантаженнях [89].

Магнію гліцинат - це органічний магнієвий препарат, що використовується для підтримки оптимального рівня магнію в організмі. Він є результатом поєднання магнію з амінокислотою гліцинатом. Ця сполука має досить високу біодоступність, тобто добре всмоктується з травного тракту та легко потрапляє в кров. Порівняно з іншими формами магнію, такими як магній оксид, магній сульфат або магній хлорид, магнію гліцинат відомий своєю м'якою дією на шлунково-кишковий тракт. Це робить його менш ірритуючим для шлунково-кишкового тракту та дозволяє його використовувати людям з чутливим шлунком.

Магній гліцинат має важливий антистресовий та антидепресивний ефект, і його роль у здоров'ї нервової системи була вивчена в кількох дослідженнях. Він

допомагає знизити вплив стресу на організм, оскільки взаємодіє з нервовою системою та регулює виробництво таких гормонів стресу як кортизол. Дослідження показують, що добавки магнію може покращити стійкість до стресу і підвищити загальний рівень комфорту. Окрім того магній має анксиолітичну дію, тому він може допомогти зменшити тривожність та тривожні розлади. Деякі дослідження показали, що магній може бути корисним у лікуванні загальної тривожності та панічних атак [91-93].

Магній гліцинат впливає на роботу нейромедіаторів, таких як серотонін, які відповідають за настрій. Знижений рівень магнію в організмі може бути пов'язаним із депресією. Дослідження Tarleton et al. Вказують на те, що додатковий магній може поліпшити настрій та зменшити симптоми депресії [94-95].

Дослідження щодо біодоступності магнію гліцинату порівняно з іншими формами магнію, такими як магній оксид або магній сульфат, показують, що магній гліцинат має вищу біодоступність (18-20 %), що робить його більш ефективним для використання організмом. Це одна з найбільш біодоступних форм магнію, що доступні для дієтських добавок. Магній оксид має меншу біодоступність, оскільки він менше розчиняється в шлунку і менше всмоктується через кишковий тракт. Магній сульфат часто використовується у вигляді лікувальних ванн, для лікування головного болю, судом, але його всмоктування через шкіру або перорально менше ефективне, ніж магнію гліцинату. У порівнянні з іншими органічними солями магнію, такими як магній цитрат або магній лактат, магній гліцинат також може мати вищу біодоступність, оскільки він легше всмоктується і не викликає подразнення шлунку [94, 96-97].

Спільне застосування гліцину та іонів магнію виявилось дуже ефективним у захисті нервової системи і перевершило дію окремих препаратів, таких як гліцин чи пірацетам. Беленічев та ін. вважають що велика нейропротекторна дія цієї комбінації може бути пояснена їх взаємодією. Іони магнію є ефективними неконкурентними антагоністами NMDA-рецепторів, які регулюються потенціалом

і є важливими для передачі сигналів у нервовій системі. Іони магнію обмежують активацію цих рецепторів і запобігають надмірній стимуляції, яка може призвести до нейротоксичності. Гліцин, з'єднуючись з гліциновими ділянками NMDA-рецепторів, сприяє нормальному функціонуванню цих рецепторів і запобігає їх гіперактивації. Це важливо для обмеження ексайтотоксичності, яка виникає при надмірному впливі глутамату, одного з основних нейротрансмітерів в мозку. Таким чином, комбінація гліцину та іонів магнію діє синергічно, сприяючи захисту нервової системи від негативних впливів, і вона діє більш ефективно, ніж окремі препарати [98].

Висновки до розділу 1

1. Аналіз наукової літератури підтверджує стрімке зростання кількості випадків впливу стресу на нервову систему, що може призвести до серйозних наслідків, таких як інсульт, захворювання шлунково-кишкового тракту, порушення сну та розвиток серцево-судинних захворювань. Тому своєчасна та ефективна терапія і профілактика стресу є актуальною.
2. Виділяють два способи боротьби зі стресом: використання лікарських засобів та методи терапії без їх застосування. Розробка новітніх седативних ЛЗ, які мають високу ефективність та мінімальну кількість побічних ефектів, є перспективним напрямом досліджень.
3. У результаті проведеного дослідження описано та обґрунтовано складові, які використовуються як активні фармацевтичні інгредієнти у виробництві седативних лікарських засобів - гліцин та органічні солі магнію.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

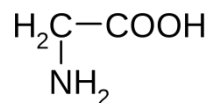
2.1 Об'єкти дослідження

У дослідженнях були використані такі АФІ, як гліцин, магнію гліцинат та допоміжні речовини: наповнювачі, зв'язувальні та антифрикційні речовини тощо, що широко застосовуються у розробці ТЛФ.

Гліцин (хімічна назва – 2-амінооцтова кислота), № за CAS 56-40-6 [99].

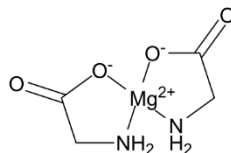
Білий кристалічний порошок. Легко розчиняється у воді, мало – у 96 % спирті, практично не розчиняється в етері. $T_{пл}$ – 232–236 °С, із розкладанням. У роботі використовувався гліцин виробництва компанії Now foods (США).

Синоніми (амінооцтова кислота, аміноетанова кислота, глікоколь).

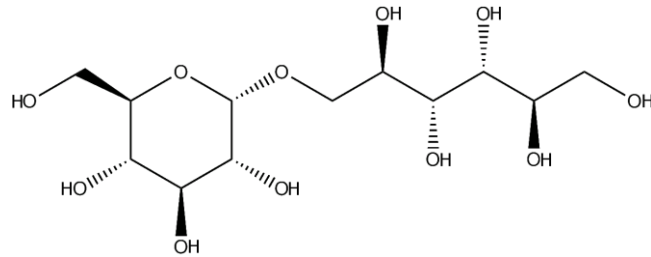


Магнію гліцинат ($\text{C}_4\text{H}_8\text{MgN}_2\text{O}_4$, хімічна назва магнію 2-аміноацетат). № за CAS 14783-68-7.

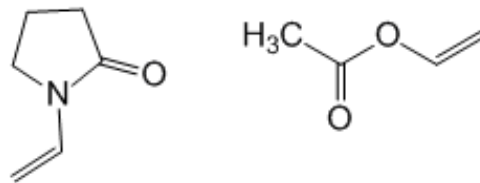
Білий порошок без запаху, слабокислового смаку. Повільно розчиняється у холодній воді, добре – в гарячій, не розчиняється в етанол та ацетоні. Розчин прозорий. Вміст чистого (елементарного) Mg^{2+} у складі магнію гліцинату досягає приблизно 12 %. У роботі використовувався магнію гліцинат виробництва компанії Now foods (США).



Суміш 75 % альфа-лактози-моногідрату та 25 % порошкової целюлози. Об'ємна щільність [г/л] – 370; густина після усадки [г/л] – 490; коефіцієнт Гауснера – 1,32; індекс Карра – 24,49 %. У дослідженні використовувалася суміш целюлози та α -лактози-моногідрату марки Cellactose® 80 (Meggler G.m.b.H., Німеччина).

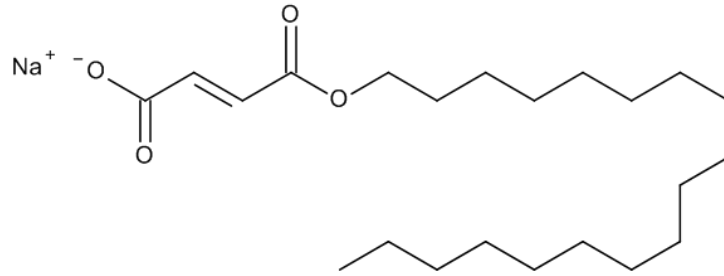


Ізомальт (Isomalt) CAS № 64519-82-0, суміш двох стереоізомерів 6-O- α -D-glucopyranosyl-D-sorbitol (1,6-GPS) (CAS № 534-73-6) та 1-O- α -D-glucopyranosyl-D-mannitol dihydrate (1,1-GPM) (CAS № 20942-99-8)) – поліол у вигляді білого чи майже білого кольору кристалічного порошку або гранул. Має приємний солодкий, подібний до цукру, смак, коефіцієнт солодкості – 50–60 % цукрози. Властивості: pH 3–10; щільність (справжня) – 1,52 г/см³ (для 1,6-GPS) та 1,47 г/см³ (для 1,1-GPM); насипна щільність (до усадки) – 0,43–0,85 г/см³ (залежить від марки продукту); насипна щільність (після усадки) – 0,48–0,70 г/см³ (залежить від марки продукту); кут природного укусу – 37–38 °С; негігроскопічний за вологості навколишнього середовища \leq 85 % (25 °С). [100, 101]. У дослідженні використовувався ізомальт марки GalenIQ™ 721 (BENEOPalatin GmbH, Німеччина) [102].



Натрію стеарилфумарат CAS № 4070-80-8. Дрібний порошок білого кольору з агломератами плоских, круглих частинок. Розчиняється у воді за 25 °С,

мало – у метанолі, практично не розчиняється в ацетоні, хлороформі, етанолі. Синоніми (фумарова кислота, октадециловий етер, натрієва сіль, моностеарилфумарат натрію). У роботі використовувався натрію стеарилфумарат марки PRUV® (JRS Pharma GmbH & Co. KG, Німеччина) [101].



Коповідон (Copovidonum, Copovidone, Acetic acid ethenyl ester) CAS № 25086–89–9 – вініловий етер оцтової кислоти. ЄФ і Фармакопея США 23 описують коповідон як кополімер 1-етенілпіролідин-2-он і етеніл ацетат у масовому співвідношенні 3:2. Це відносно плинний аморфний порошок білого кольору з кремуватим відтінком. Більш ніж 10 % розчиняється у 1,4-бутандіолі, гліцерині, бутанолі, хлороформі, дихлорметані, етанолі (95 %), метанолі, поліетиленгліколі 400, пропан-2-олі, пропанолі, пропіленгліколі та воді. Менш ніж 1 % розчиняється в циклогексані, діетиловому етері, рідкому парафіні, пентані. В'язкість водних розчинів залежить від мол. м. та концентрації. За концентрації до 10 % в'язкість ≥ 10 мПа·с (25 °C); густина (bulk) – 0,24–0,28 г/см³; густина (після утрушування) – 0,35–0,45 г/см³; за 50 % відно-сній вологості маса коповідону збільшується до 10 %; $T_{пл.}$ – 140 °C [103, 104]. У роботі використовувався коповідон марки Plasdone™ S-630 (Ashland Inc., США) [105].

Гліцеролу дибегенат (Glycerol dibehenate) – суміш діацилгліцеролів, головним чином дибіхіноїлгліцеролу, з різними кількостями моно- і триацилгліцеролу. Фармакопея США 23 описує гліцеролу дибегенат як суміш гліцеридів жирних кислот, передусім бегенової кислоти, і визначає, що вміст 1-моногліцеридів має

бути 12,0–18,0 %. Дрібний білий порошок або тверда воскоподібна маса зі слабким запахом; має такі характеристики: $T_{пл} - 65-77\text{ }^{\circ}\text{C}$; розчиняється під час нагрівання у хлороформі та дихлоретані; практично не розчиняється в етанолі (95 %), гексані, мінеральній олії та воді. Зберігається в герметичних контейнерах за температури не вище за $35\text{ }^{\circ}\text{C}$. У дослідженні використовувався гліцеролу дибенгенат марки Compritol® 888 CG АТО (Gattefossé, Франція) [106].

2.2 Методи дослідження

У процесі виконання роботи були використані сучасні фізико–хімічні, фармакотехнологічні (табл. 2.1), бібліосемантичні методи досліджень.

Таблиця 2.1

Методи досліджень АФІ та капсульної маси

Назва	Посилання	Методика
1	2	3
Випробування фракційного (гранулометричного) складу	[107, 108]	Здрібненість визначають просіюванням 100,0 г досліджуваного порошку крізь набір сит із певними номерами (діаметр отворів 2,0; 1,0; 0,5; 0,25; 0,1 мм) і виражають такими термінами: грубий порошок, середньо-дрібний порошок, дрібний порошок, дуже дрібний порошок. Альтернативною може бути вираження здрібненості порошку у вигляді відношення маси порошку, який пройшов крізь сито (сита), до загальної маси випробовуваного порошку у відсотках.
Визначення кристалографічних властивостей порошоків і гранул	[109]	Оцінити дисперсність порошоків можна за сукупністю двох характеристик – середнім лінійним розміром кристалів і фракційним складом досліджуваного порошку. Середній лінійний розмір частинок визначали мікроскопічним методом вимірювання не менше 500 частинок у 3-5 полях зору з наступним визначенням їх середнього розміру. Для

		<p>характеристики ступеня ізометричності порошків обчислювали формфактор за такою формулою:</p> $K = \frac{Ш}{Д},$ <p>де Ш – середня ширина частинок; Д – середня довжина частинок.</p> <p>За формою та розмірами частинок порошки розділяють на ізодіаметричні та анізодіаметричні. Перші мають кращу плинність, відносно велику насипну масу. Анізодіаметрична форма кристалів зумовлює добре пресування, але суттєво знижує плинність, що важливо у виборі схеми виробництва капсул. Відомо, що для ізометричних частинок $K > 0,5$ (до 1), для анізодіаметричних – $K \leq 0,5$.</p>
Випробування плинності порошків	[110]	<p>Сипкість визначали на приладі VP-12A, вимірюючи час витікання зразка порошку (100.0 г). Кут природного укусу між твірною лінією конуса сипкого матеріалу та горизонтальною площиною є однією з непрямих характеристик сипкості.</p> <p>Кут природного укусу змінюється в широких межах – від 25° до 60°.</p> <p>Для добре сипких порошків значення цього показника в межах 30°, для тих, що мають погану сипкість, – в межах 70°. Чим менший кут укусу, тим вища плинність.</p>
Насипна густина (густина до та після усадки)	[110]	<p>У сухий циліндр поміщають без ущільнення 100,0 г випробовуваного матеріалу. Якщо це неможливо, беруть наважку випробовуваного матеріалу, що має насипний об'єм у діапазоні 50–250 мл; цю наважку зазначають у звіті. Закріплюють циліндр на підставці та фіксують насипний об'єм до усадки (V_0). Проводять 10, 500, 1250, 2500 зіскоків циліндра та фіксують об'єми (V_{10}, V_{500}, V_{1250}) з точністю до найближчої позначки. Якщо різниця між V_{500} і V_{1250} перевищує 2 мл, здійснюють ще 1250 зіскоків циліндра. Здатність порошку до усадки визначають як різницю між V_{10} і V_{500}. Насипну</p>

		<p>густину визначали на пристрої для визначення об'ємної маси типу РТ-TD1 (PharmaTest, Німеччина) (100,0 г). Насипну густину (ρ_n) та густину після усадки (ρ_{yc}) обчислювали за формулою:</p> $\rho_{n(yc)} = m / V_{0(1250;2500)},$ <p>де m – маса наважки сипкого матеріалу, г; V_0 – вихідний об'єм порошку до усадки, мл; V_{1250} – об'єм порошку після 1250 зіскоків, мл; V_{2500} – об'єм порошку після 2500 зіскоків, мл; ρ_n – насипна щільність порошку, г/мл; ρ_{yc} – щільність порошку після усадки, г/мл.</p> <p>Індекс Карра розраховували як різницю між насипним об'ємом до і після усадки, віднесено до насипного об'єму до усадки і виражену у відсотках [111].</p>
Статистична обробка результатів	[80]	Статистична обробка результатів фізико-хімічних та фармакотехнологічних досліджень проводилась відповідно до методики ДФУ

Висновки до розділу 2

1. Наведено опис АФІ і допоміжних речовин, які було використано в експериментальній роботі.
2. Наведено методики фармакотехнологічних та фізико-хімічних досліджень, необхідні для розроблення оптимального складу та раціональної технології капсул.

РОЗДІЛ 3

РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ І ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ КАПСУЛЬНОЇ МАСИ

3.1 Дослідження фармацевтичного ринку препаратів седативної дії

Основними перевагами новітнього лікарського засобу є його висока ефективність та безпечність. Гліцин сприяє нормалізації функціонування нервової системи і має загальний антистресовий вплив. Недостатній рівень магнію в організмі, з свого боку, може викликати стрес та знизити стресостійкість. Результати нашого аналізу використання цих компонентів у лікуванні різних захворювань свідчать про можливий позитивний кумулятивний ефект нового препарату.

Комбінований препарат гліцину та магнію гліцинату має м'яку фармакотерапевтичну дію. Багато захворювань, для яких він застосовується, мають тривалий перебіг і можуть мати складний перебіг, часто потребують профілактичних заходів. Прийом саме цього препарату може значно знизити ризик розвитку станів, для лікування яких потрібні потужні лікарські засоби з істотними побічними ефектами.

Відповідно до класифікаційної системи АТС препарати для терапії та профілактики стресових станів належать до декількох груп: А11Е С – комплекс вітамінів групи В з мінералами; N05С В – комбіновані препарати барбітуратів; N05С М – інші снодійні та седативні засоби; N07Х Х – інші засоби, що діють на нервову систему.

Результати досліджень асортименту ЛЗ, що застосовуються для лікування та профілактики стресових станів, зареєстрованих в Україні за класифікацією АТС, наведені у табл. 3.1 [112].

У цілому, за наведеними у табл. 3.1 даними, в Україні зареєстровано 125 найменувань ЛП, які застосовуються для профілактики та лікування стресових станів.

Таблиця 3.1

Асортимент лікарських засобів, що застосовуються для лікування та профілактиці стресових станів за класифікацією АТС

A11	Вітаміни
A11E	Комплекси вітамінів групи В, включаючи комбінації
	A11E C Комплекс вітамінів групи В з мінералами
	Береш магній плюс В ₆ , Магвіт, Магне-В ₆ , Магне-В ₆ антистрес, Магне-В ₆ р-н для перорального застосування, Магнемакс-Здоров'я, Магнефар В ₆ , Магнікум, Магнікум-Антистрес
N05	Психолептичні засоби
N05C	Снодійні та седативні препарати
N05C B	Комбіновані препарати барбітуратів
	N05C B02 Барбітурати в комбінації з препаратами інших груп
	Барбовал, Барбовал-краплі, Валекард, Валекард таблетки, Валокордин, Кардитаб, Корвалдин, Корвалкапс-екстра, Корвалкапс, Корвалол-Дарниця, Корвалол капсули, Корвалол краплі, Корвалол таблетки, Корвалтаб
	N05C M Інші снодійні та седативні засоби
	N05C M09 Корені валеріани
	Валевігран, Валемонт, Валерика капсули, Валерика настоянка, Валеріана настоянка, Валеріана таблетки, Валеріана форте, Валеріани екстракт, Валеріани кореневища з коренями, Валеріани настойка, Ноксон
	N05C M19 Препарати півонії
	Півонії настойка
	N05C M20 Препарати кропиви собачої
	Пустирник, Пустирника настойка, Пустирника трава
	N05C M50 Інші засоби, включаючи комбінації
	Алора, Антистрес, Валевіт, Дорміплант, Заспокійлий збір № 2, Заспокійливий збір, Карвеліс, Квайт, Корвалол, Корвалол Н, Трава меліси, Меновален, Нервохеель, Ново-пасит, Нотта, Персен-кардіо, Персен, Персен-форте, Релаксил, Седавіт, Седаристогн, Седасен, Седасен-форте, Седатив ПЦ, Седафітон, Седафітон-форте, Седистрес, Седофлор, Стрес-гран, Успокой, Фітосед, Фітоседан, Флора, Флорисед, Флорисед-форте, Хомвіо-Нервін, Цефанейро
	N05C X Комбінації снодійних і седативних засобів, за винятком барбітуратів
	Кардитаб
N07	Інші засоби, що діють на нервову систему

	N07X Інші засоби, що діють на нервову систему
	N07X X Інші засоби, що діють на нервову систему
	N07X X12 Різні препарати
	Армадин, Армадин лонг, Гліцин, Гліцисед, Дінар, Елфунат, Замексен, Мексидол, Мексиприм, Нейтропін-Мексибел, Нікомекс, Тенотен-дитячий, Тенотен, Церебрин композитум Н

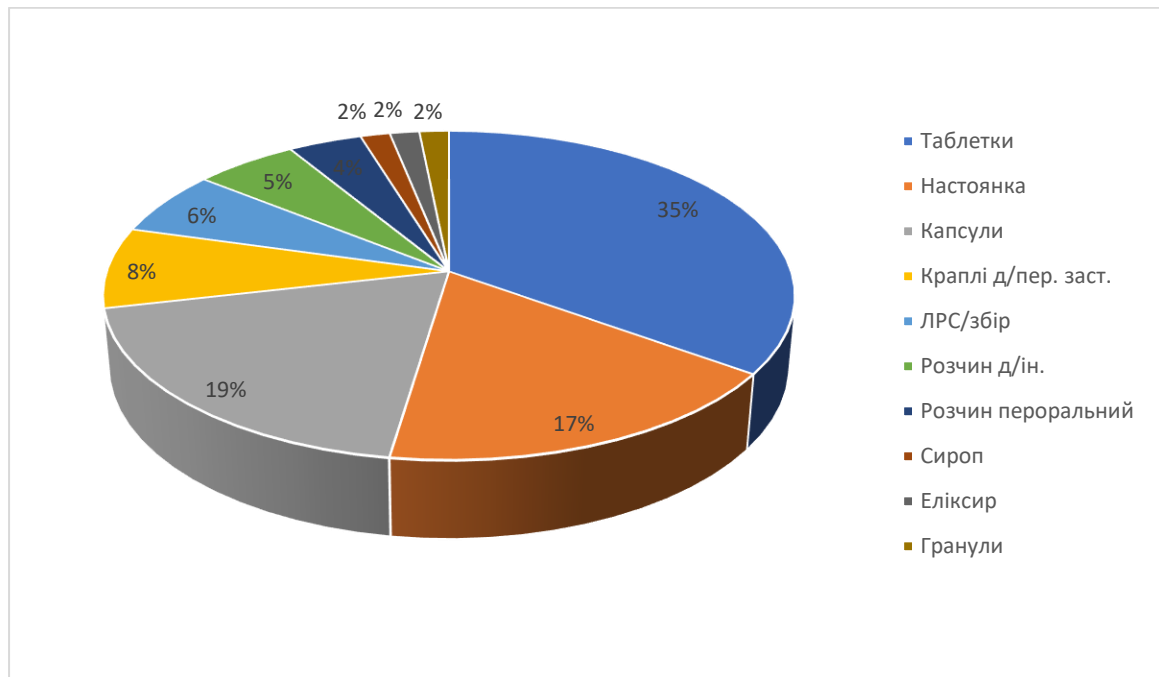


Рис. 3.1 Лікарські форми препаратів для лікування та профілактики стресових станів

Як видно з рис. 3.1, найбільш численними ЛФ є таблетки (35 %), капсули (19 %) та настоянки (17 %). ЛФ у вигляді крапель для перорального застосування займають 8 % від загальної кількості зареєстрованих препаратів.

Препарати гліцину, зареєстровані в Україні, наведені в табл. 3.2.

Як видно з даних табл. 3.2, загалом зареєстровано 10 торгових найменувань, серед яких 5 – субстанції. Магнію гліцинат не зареєстрований в Україні. Однак оригінального комбінованого ЛЗ комплексної дії вітчизняного виробництва не представлено. Отже, за нашими дослідженнями, прямих конкурентів за складом та не виявлено.

Таблиця 3.2

**Перелік та характеристика препаратів гліцину,
що зареєстровані в Україні**

№	Торгова назва	Форма випуску	Фармако-терапевтична група	Виробник, країна
1	2	4	5	6
1	Гліцин	Кристалічний порошок (субстанція) для фармацевтичного застосування у подвійних поліетиленових пакетах, що вкладені у картонні барабани	Субстанції	АМІНО ГмбХ, Німеччина
2	Гліцин	Кристалічний порошок (субстанція) у мішках поліетиленових для фармацевтичного застосування	Субстанції	ТОВ «ФАРМХІМ», Україна
3	Гліцин	Кристалічний порошок (субстанція) у подвійних поліетиленових мішках для фармацевтичного застосування	Субстанції	Юкі Госей Когіо Ко., Лтд., виробничий майданчик Джобан, Японія
4	Гліцин	Кристалічний порошок (субстанція) у подвійних поліетиленових пакетах для фармацевтичного застосування	Субстанції	Евонік Рексім (Наньнін) Фармасьютікал Ко., Лтд., Китай
5	Гліцин	Порошок (субстанція) у подвійних поліетиленових пакетах для виробництва стерильних лікарських форм	Субстанції	Кіова Хакко Біо Ко. Лтд., Японія

6	Гліцин	Таблетки сублінгвальні по 100 мг по 50 таблеток у блістері; по 1 блістеру в картонній коробці	Засоби, що діють на нервову систему	ТОВ «Арпімед», Республіка Вірменія
7	Гліцин	Таблетки сублінгвальні по 100 мг № 50 (10 x 5), № 50 (50 x 1) у блістерах	Засоби, що діють на нервову систему	ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», Україна
8	Гліцин-Здоров'я	Таблетки сублінгвальні по 100 мг по 10 таблеток у блістері; по 5 блістерів у коробці з картону; по 30 таблеток у блістері; по 1 блістеру у коробці з картону	Засоби, що діють на нервову систему	ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна
9	Гліцисед®	Таблетки по 100 мг по 10 таблеток у блістері; по 5 блістерів у пачці	Засоби, що впливають на нервову систему	ПАТ «Київмедпрепарат», Україна

3.2 Розроблення складу та фармакотехнологічні дослідження капсул седативної дії

У процесі створення капсул, одним із важливих перших кроків є аналіз властивостей активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), які в значній мірі визна-

чають оптимальний метод виробництва ЛП і вибір потрібного асортименту та кількості допоміжних речовин. Для виробництва використовують сипкі речовини у вигляді порошкоподібних (з розміром частинок приблизно 0,2 мм) або гранулованих (з розмірами частинок від 0,2 до 3 мм) форм.

Для встановлення оптимальних параметрів технології були досліджені кристалографічні властивості і технологічні характеристики гліцину та магнію гліцинату. Згідно з Фармакопеєю Державної Фармакопеї України (ДФУ), гліцин легко розчиняється в воді та майже не розчиняється в етанолі, а рН водного розчину повинен знаходитися в діапазоні від 5,9 до 6,4. Гліцинат магнію - магнієва сіль гліцину, за фармакопейними даними, дуже легко розчиняється в киплячій воді, легко розчиняється у воді та практично не розчиняється в етанолі 96 %; значення рН водного розчину має складати від 5,0 до 9,0.

Наступним етапом роботи було проведення кристалографічного дослідження АФІ.

Як видно з рис. 3.1, 3.2, досліджувані зразки є полідисперсними системами з анізодіаметричною формою частинок. Порошок магнію гліцинату має форму, наближену до еліпсоподібної, поверхня гладка, лінійний розмір коливається від 0,3 до 0,7 мкм. Агломерати утворюються лише між частинками, розмір яких знаходиться в межах 0,3-0,5 мкм. Фактор форми у середньому становить 0,44.

Зразок гліцину має гладку поверхню з численними уламками, у полі зору присутні частинки подовженої форми, частинки здатні до агломерації. Фактор форми становить 0,18. Фактор форми агломератів та частинок більшого розміру становить 0,62.

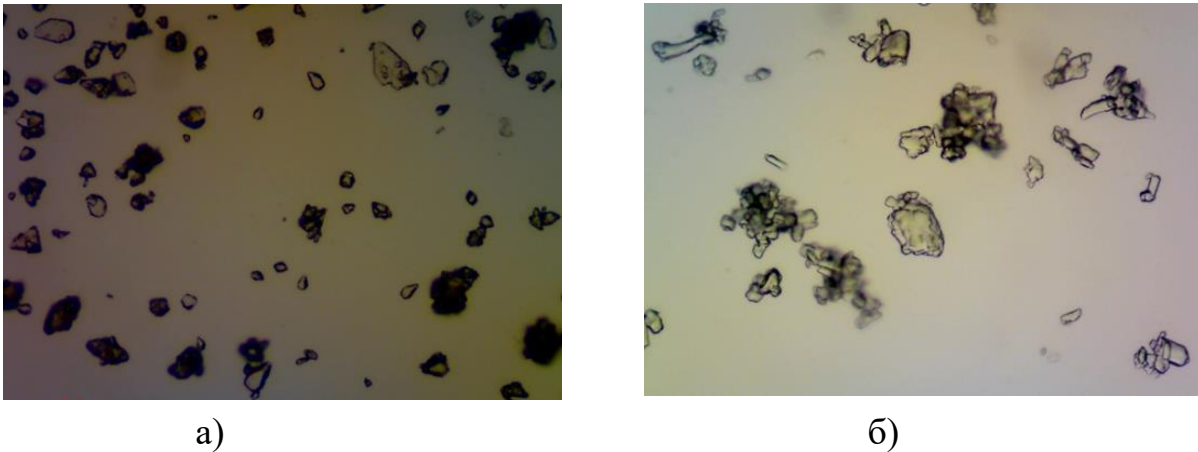


Рис. 3.1. Мікросвітлина порошку: а) магнію гліцинату; б) гліцину

Отже, на підставі проведених досліджень можна стверджувати про доцільність заходів з метою покращення технологічних властивостей за рахунок досягнення однорідного гранулометричного складу [112].

Для прогнозування поведінки АФІ під час пресування важливим є вивчення насипної маса, плинності, ступеня ущільнення та спресованості.

Результати фармакотехнологічних досліджень АФІ та їх суміші наведені в табл. 3.3.

Таблиця 3.3

Фармакотехнологічні властивості гліцину, магнію гліцинату та їх сумішей

Властивості	Магнію гліцинат	Гліцин	Суміш АФІ
Плинність, с/100 г зразка	9,21 ± 0,17	38,25 ± 0,49	27,52 ± 0,51
Кут природнього укосу, град.	39 ± 0,7	51 ± 1,6	42 ± 0,6
Насипна густина до усадки, $\frac{m}{V_0}$, г / мл	0,530 ± 0,01	0,601 ± 0,01	0,652 ± 0,01
Густина після усадки, $\frac{m}{V_{1250}}$, г / мл	0,688 ± 0,02	0,792 ± 0,02	0,803 ± 0,01
Індекс Карра, %	20	33	30

Коефіцієнт Гауснера	1,20	1,48	1,34
---------------------	------	------	------

Як видно з наведених у табл. 3.3 даних, гліцин належить до слабкоплинних речовин. Отримані дані досліджень фармакотехнологічних властивостей гліцину та магнію гліцинату дозволяють прогнозувати склад і кількість допоміжних речовин для розроблення препарату у формі капсул.

Результати визначення гранулометричного складу АФІ наведені в табл. 3.4.

Таблиця 3.4

Гранулометричний склад гліцину та магнію гліцинату

№ сита	Гліцин		Магнію гліцинат	
	г	%	г	%
3,0	0,02	0,2	0,01	0,1
2,0	0,75	7,5	0,03	0,3
1,0	1,64	16,4	0,02	0,2
0,5	2,87	28,7	0,07	0,7
0,1	2,10	21,0	0,10	1,0
Менше 0,1	2,62	26,2	9,73	97,3

Результати, наведені в табл. 3.4, свідчать про те, що гліцин майже рівномірно розподіляється між ситами № 0,5, 0,1 і повністю просіюється крізь останнє. Магнію гліцинат у кількості від 0,1 до 0,7 % залишається на ситах № 3,0–0,1. При цьому 97,3 % субстанції повністю просіюються крізь сито № 0,1.

Отже, отримані дані вказують на те, що гліцин та магнію гліцинат мають різні фармакотехнологічні властивості, суміш АФІ є різною за гранулометричним складом і потребує поліпшення для виробництва капсул.

Для отримання капсульної маси до експерименту були включені допоміжні речовини. Склад та призначення компонентів дослідних зразків капсульної маси наведені в табл. 3.5.

Таблиця 3.5

Призначення компонентів лікарського засобу, капсули

№ з/п	Призначення	Інгредієнт
1	Діюча речовина	Гліцин
2		Магнію гліцинат
3	Наповнювач	Лактоза, сумісно оброблена з мікрокристалічною целюлозою
4		Ізомальт
5	Суша зв'язувальна речовина	Plasdone™ S-630
6	Лубрикант	Натрію стеарилфумарат
7		Гліцеролу дибегенат

Так, серед наповнювачів для дослідження були обрані лактоза, сумісно оброблена з мікрокристалічною целюлозою (a_1) та ізомальт (a_2). Слід зазначити, що обрані наповнювачі володіють приємним солодкуватим смаком, що є перевагою для розробки оромукозних препаратів. Для досягнення доброго зв'язування частинок порошків до плану експерименту включили оптимальну згідно літературних даних суху зв'язувальну речовину, як Plasdone™ S-630 (b_1). Ще однією групою допоміжних речовин, обраною для дослідження, були компоненти, що покращують плинність капсульної маси і також полегшують вихід підпресованої капсульної маси з дозувального пристрою: натрію стеарилфумарат (c_1) та гліцеролу дибегенат (c_2).

Таблиця 3.6

Результати остаточного випробування обраних складів капсульних мас

Досліджувані параметри	Код складу		
	$a_1b_1c_2$ Композиція I	$a_2b_1c_2$	$a_1b_1c_1$

		<i>Композиція II</i>	<i>Композиція III</i>
Однорідність	однорідна	однорідна	однорідна
Плинність, г / с	23.18 ± 0.47	27.20 ± 0.33	29.10 ± 0.15
Насипна густина, г / см ³	0.491 ± 0,03	0.543 ± 0.02	0.537 ± 0.01
Насипна густина після усадки, г / см ³	0.658 ± 0.02	0.742 ± 0.02	0.753 ± 0.01
Втрата в масі при висушуванні, %	1.26	1.06	1.20

Примітка. Значення виражаються як середнє значення ± довірчий інтервал ($\alpha = 0,05$).

Згідно з одержаними результатами, оптимальним виявився склад $a_2b_1c_2$, оскільки він характеризується добрими фармакотехнологічними властивостями капсульної маси.

Отже, проведені дослідження дозволили обрати склад капсульної маси (на 1000,0), мг:

гліцин	200,0
магнію гліцинат	500,0
ізомальт	180,00
коповідон (Plasdone™ S-630)	100,00
гліцерил бегенат	20,00
разом	1000,00

Висновки до розділу 3

1. Вивчено структуру і тенденції розвитку українського ринку ЛЗ для профілактики та лікування стресових станів з метою визначення маркетингових можливостей для вітчизняних розробників. Було визначено, що українські виробники представляють 68,8 % препаратів цієї групи. Найбільш поширеними є комбіновані препарати. Проведене дослідження дозволило визначити, що оригінального комбінованого лікарського засобу комплексної дії вітчизняного виробництва у формі капсул на ринку немає.

2. Досліджено фізико-хімічні властивості гліцину та магнію гліцинату, на основі яких встановлено, що кристали магнію гліцинату мають форму, наближену до еліпсоподібної, поверхню гладку, фактор форми 0,44. Кристали гліцину мають гладку поверхню, частинки здатні до агломерації, фактор форми коливається від 0,18 до 0,62, що вказує на необхідність досліджень з вибору допоміжних речовин.

3. За фармакотехнологічними дослідженнями, частинки порошку гліцину та магнію гліцинату мають форму тонких пластин із гладкою поверхнею та загостреними краями, у фракційному складі переважає дуже дрібна фракція (сито № 0,1) – 97,3 %. Дані дослідження вологопоглинання АФІ свідчать про їх низьку гігроскопічність. Плинність (гліцин – 38,25 с/100 г, магнію гліцинат – 9,21 с/100 г, суміш АФІ – 27,52 с/100 г) АФІ та їх суміші виявилися незадовільними.

4. На підставі фізико-хімічних, фармакотехнологічних та біофармацевтичних досліджень теоретично й експериментально обґрунтовано склад АФІ (гліцин та магнію гліцинат) та допоміжних речовин (ізомальт (GalenIQ™ 721), коповідон (Plasdone™ S-630), гліцерил бегенат (Compritol® 888 CG АТО)) для капсул, які чинитимуть седативну дію.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Аналіз наукової літератури підтверджує стрімке зростання кількості випадків впливу стресу на нервову систему, що може призвести до серйозних наслідків, таких як інсульт, захворювання шлунково-кишкового тракту, порушення сну та розвиток серцево-судинних захворювань. Тому своєчасна та ефективна терапія і профілактика стресу є актуальним завданням сьогодення.
2. Виділяють два способи боротьби зі стресом: використання лікарських засобів та методи терапії без їх застосування. Розробка новітніх седативних лікарських засобів, які мають високу ефективність та мінімальну кількість побічних ефектів, є перспективним напрямом досліджень.
3. В результаті вивчення структури українського ринку ЛЗ для профілактики та лікування стресових станів було визначено, що українські виробники представляють 68,8 % препаратів цієї групи. Найбільш поширеними є комбіновані препарати. Проведене дослідження дозволило визначити, що оригінального комбінованого лікарського засобу комплексної дії вітчизняного виробництва у формі капсул на ринку немає.
4. Було проведено фізико-хімічні та фармакотехнологічні дослідження гліцину та магнію гліцинату, що вказали на необхідність досліджень з вибору допоміжних речовин.
5. На підставі фізико-хімічних, фармакотехнологічних та біофармацевтичних досліджень теоретично й експериментально обґрунтовано склад АФІ (гліцин та магнію гліцинат) та допоміжних речовин (ізомальт (GalenIQ™ 721), коповідон (Plasdone™ S-630), гліцерил бегенат (Compritol® 888 CG АТО)) для капсул, які чинитимуть седативну дію.
6. За результатами магістерської роботи опубліковано тези «Перспективи розвитку екстемпоральних лікарських засобів, що мають седативну дію».

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Пилипака Ю. І., Романюк В. Л. Стрес як загальний адаптаційний синдром та психічне здоров'я особистості. Психологія: реальність і перспективи. 2016. Вип. 6. С. 177–182.2.
2. ICD-11. International Classification of Diseases. 11th Revision. The global standard for diagnostic health information. URL: <https://icd.who.int> (Date of access: 10.11.2019).
3. Ганс Селье. Очерки об адаптационном синдроме / пер. с англ. Москва : Медгиз, 1960. 255 с.
4. Ганс Селье. Стресс без дистресса / пер. с англ. Москва : Прогресс, 1982. 126 с.
5. Данилова Н. Н., Крылова А. Л. Физиология высшей нервной деятельности. Москва : Изд-во МГУ, 1989. С. 333–344.
6. Психологічна енциклопедія / авт.-упоряд. О. М. Степанов. Київ : Академ-видав, 2006. С. 143.
7. Філімонов В. І. Клінічна фізіологія. Київ : Медицина, 2013. с. 186–199.
8. Психічне здоров'я. URL: <https://www.who.int/ua/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-strengthening-our-response> (дата звернення: 23.10.2023).
9. McEwen, B. S. (2007). Physiology and neurobiology of stress and adaptation: Central role of the brain. *Physiological Reviews*, 87(3), 873-904.
10. Chrousos, G. P. (2009). Stress and disorders of the stress system. *Nature Reviews Endocrinology*, 5(7), 374-381.
11. Чаплінський Р. Б. Психосоціальні стресові чинники як фактор виникнення хвороб системи кровообігу. Вісник Кам'янець-Подільського національного університету. Фізичне виховання, спорт і здоров'я людини. 2012. Вип. 5. С. 298–306.

12. American Psychological Association. (2020). Stress in America™ 2020: A National Mental Health Crisis - <https://www.apa.org/news/press/releases/stress/2020/report>.
13. Public Health Agency of Canada. (2019). Life with COVID-19 in Canada: A One-Year Update on the Impact of the Pandemic on Mental Health - <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/diseases-conditions/life-covid-19-canada-year-update-impact-pandemic-mental-health.html>.
14. Centers for Disease Control and Prevention. (2021). COVID-19-Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET) - <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/covid-net/purpose-methods.html>.
15. <https://www.ukrstat.gov.ua/>
16. McEwen, B. S. (2008). Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. *European Journal of Pharmacology*, 583(2-3), 174-185.
17. Juster, R. P., McEwen, B. S., & Lupien, S. J. (2010). Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(1), 2-16.
18. Lupien, S. J., McEwen, B. S., Gunnar, M. R., & Heim, C. (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(6), 434-445.
19. Popoli, M., Yan, Z., McEwen, B. S., & Sanacora, G. (2011). The stressed synapse: the impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(1), 22-37. DOI: 10.1038/nrn3138.
20. Sapolsky, R. M. (1996). Why stress is bad for your brain. *Science*, 273(5276), 749-750. DOI: 10.1126/science.273.5276.749.
21. Haroon, E., Raison, C. L., & Miller, A. H. (2012). Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: translational implications of the impact of

- inflammation on behavior. *Neuropsychopharmacology*, 37(1), 137-162. DOI: 10.1038/npp.2011.205.
- 22.Dhabhar, F. S. (2014). Effects of stress on immune function: The good, the bad, and the beautiful. *Immunologic Research*, 58(2-3), 193-210.
- 23.Segerstrom, S. C., & Sephton, S. E. (2010). Optimistic expectancies and cell-mediated immunity: The role of positive affect. *Psychological Science*, 21(3), 448-455.
- 24.Marsland, A. L., Walsh, C., Lockwood, K., & John-Henderson, N. A. (2017). The effects of acute psychological stress on circulating and stimulated inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis. *Brain, Behavior, and Immunity*, 64, 208-219.
- 25.Segerstrom, S. C., Hardy, J. K., Evans, D. R., & Greenberg, R. N. (2012). Vulnerability, distress, and immune response to vaccination in older adults. *Brain, Behavior, and Immunity*, 26(5), 747-753.
- 26.Yaribeygi H., Panahi Y., Sahraei H., Johnston T. P., Sahebkar A. The impact of stress on body function: A review. *EXCLI Journal*. 2017. № 16. P. 1057–1072. DOI: <https://doi.org/10.17179/excli2017-480> (Date of access: 10.10.2023).
- 27.Cohen, G. (2019). Psychosocial Stress, Social Networks, and Health: A Decade of Progress. *Journal of Health and Social Behavior*, 50(4), 344-359.
- 28.National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2018). Post-traumatic stress disorder (PTSD): The management of PTSD in adults and children in primary and secondary care. NICE Clinical Guidelines, No. 116.
- 29.American Psychological Association (APA). (2017). Clinical Practice Guideline for the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) in Adults. APA Guideline Development Panel for the Treatment of PTSD in Adults.
- 30.Hofmann, S. G., & Hayes, S. C. (2019). The Future of Intervention Science: Process-Based Therapy. *Clinical Psychological Science*, 7(1), 37-50.

31. Cuijpers, P., Karyotaki, E., Weitz, E., Andersson, G., Hollon, S. D., et al. (2016). The effects of psychotherapies for major depression in adults on remission, recovery and improvement: a meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 202, 511-517.
32. Stahl, S. M. (2017). *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. Cambridge University Press.
33. Yatham, L. N., Kennedy, S. H., Parikh, S. V., Schaffer, A., Beaulieu, S., Alda, M., ... & MacQueen, G. (2018). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 20(2), 97-170.
34. Zohar, J., Nutt, D. J., 2019. Pharmacologically induced, NMDA receptor antagonism and the experience of dysphoria. *Psychopharmacology*, 236:1531–1538.
35. Fava, G. A., Cosci, F., Offidani, E., Guidi, J., & Tomba, E. (2015). Well-being therapy in depression: New insights into the role of psychological well-being in the clinical process. *Depression and Anxiety*, 32(5), 367-377.
36. Sowa-Kućma, M., Styczeń, K., Siwek, M., Misztak, P., Nowak, R. J., Szewczyk, B., ... & Pilc, A. (2017). Are there differences in lipid peroxidation and immune biomarkers between major depression and bipolar disorder: Effects of melancholia, atypical depression, severity of illness, episode number, suicidal ideation and prior suicide attempts. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 72, 30-36.
37. Pittenger, C., & Duman, R. S. (2008). Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 33(1), 88-109.
38. Lopresti, A. L., Hood, S. D., & Drummond, P. D. (2013). A review of lifestyle factors that contribute to important pathways associated with major depression: diet, sleep and exercise. *Journal of Affective Disorders*, 148(1), 12-27.

39. National Institute of Mental Health. (2018). 5 Things You Should Know About Stress. [<https://www.nimh.nih.gov/health/publications/stress/index.shtml>].
40. Keng, S. L., Smoski, M. J., & Robins, C. J. (2011). Effects of mindfulness on psychological health: A review of empirical studies. *Clinical Psychology Review*, 31(6), 1041-1056.
41. Chiesa, A., & Serretti, A. (2009). Mindfulness-based stress reduction for stress management in healthy people: A review and meta-analysis. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 15(5), 593-600.
42. American Psychological Association. (2021). Stress in America TM 2020: A National Mental Health Crisis. [<https://www.apa.org/news/press/releases/stress/2020/report>].
43. Baldwin, D. S., Anderson, I. M., Nutt, D. J., Allgulander, C., Bandelow, B., den Boer, J. A., ... & Wittchen, H. U. (2014). Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: A revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*, 28(5), 403-439.
44. Bystritsky, A., Khalsa, S. S., Cameron, M. E., & Schiffman, J. (2013). Current diagnosis and treatment of anxiety disorders. *P&T*, 38(1), 30-57.
45. Bandelow, B., Reitt, M., Röver, C., Michaelis, S., Görlich, Y., & Wedekind, D. (2015). Efficacy of treatments for anxiety disorders: A meta-analysis. *International Clinical Psychopharmacology*, 30(4), 183-192.
46. Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G., Geddes, J. R., Higgins, J. P., Churchill, R., ... & McGuire, H. (2009). Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet*, 373(9665), 746-758.
47. Thase, M. E. (2008). Neurobiological aspects of depression. In *Handbook of Depression* (pp. 187-218). The Guilford Press.

48. American Psychiatric Association. (2010). Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (3rd ed.). American Psychiatric Pub.
49. Frishman, W. H. (2018). β -Adrenergic receptor blockers. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 23(4), 319-330.
50. Flather, M. D., & Williams, B. (2017). The blood pressure lowering ability of beta-blockers as monotherapy in randomized controlled trials and their meta-analyses after withdrawal of cardiovascular agents. *Journal of Hypertension*, 35(4), 674-681.
51. Ruis, J. L. M., & Meijer, P. (2019). Beta-blockers in hypertension: The end of an era? A meta-analysis of outcomes in trials of beta-blockers as single antihypertensive agents. *Journal of Hypertension*, 37(1), 18-24.
52. American Academy of Sleep Medicine. (2017). Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: An American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 13(02), 307-349.
53. Riemann, D., Baglioni, C., Bassetti, C., Bjorvatn, B., Dolenc Groselj, L., Ellis, J. G., ... & Spiegelhalter, K. (2017). European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *Journal of Sleep Research*, 26(6), 675-700.
54. Sateia, M. J., Buysse, D. J., Krystal, A. D., Neubauer, D. N., & Heald, J. L. (2017). Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: An American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 13(02), 307-349.
55. Bandelow, B., & Michaelis, S. (2015). Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 17(3), 327-335.
56. Rickels, K., DeMartinis, N., & Rynn, M. (2012). Pharmacologic strategies for discontinuing benzodiazepine treatment. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 73(1).

- 57.Sarris, J., & Panossian, A. (2011). Herbal medicine in depression, anxiety and insomnia: A review of psychopharmacology and clinical evidence. *European Neuropsychopharmacology*, 21(12), 841-860.
- 58.Savage, K., Firth, J., Stough, C., & Sarris, J. (2018). GABA-modulating phyto-medicines for anxiety: A systematic review of preclinical and clinical evidence. *Phytotherapy Research*, 32(1), 3-18.
- 59.Savage, K., & Firth, J. (2018). A systematic review and network meta-analysis of interventions for depressive symptoms in patients with cancer. *Psychological Medicine*, 48(10), 1610-1621.
- 60.Mao, J. J., Xie, S. X., Zee, J., Soeller, I., Li, QS., Rockwell, K., & Amsterdam, JD. (2019). Rhodiola rosea therapy for major depressive disorder: A study protocol for a randomized, double-blind, placebo- controlled trial. *Journal of Clinical Trials*, 9(3), 393.
- 61.Kasper, S., Anghelescu, I., Dienel, A., & Baghai, T. (2010). A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of extract WS® 5570 of St John's wort (*Hypericum perforatum*) in major depressive disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 260(3), 215-223.
- 62.Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги (УКПМД) «Реакція на важкий стрес і розлади адаптації. Посттравматичний стресовий розлад». Міністерство охорони здоров'я України. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_121_ukpmd_ptsr.pdf.
- 63.Спосіб лікування посттравматичних стресових розладів : пат. на корисну модель 125456 України. № u 2017 12106 ; заявл. 08.12.2017 ; опубл. 10.05.2018, Бюл. № 9.
- 64.Non-pharmaceutical management of depression in adults. A national clinical guideline. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*. URL:

<https://www.sign.ac.uk/sign-114-non-pharmaceutical-management-of-depression.html> (Date of access: 14.10.2023).

65. Niazi, S. K. (2004). Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations: Liquid Products (Volume 3). CRC Press.
66. Loyd V. Allen Jr. (2016). Extemporaneous compounding in contemporary pharmacy practice. *Journal of the American Pharmacists Association*, 56(2), 168-169.
67. Allen Jr., L. V., & Popovich, N. G. (2009). *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Lippincott Williams & Wilkins.
68. Allen, L. V., Ansel, H. C., & Popovich, N. G. (2010). *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (9th ed.). Lippincott Williams & Wilkins.
69. Shrewsbury R. P., Chalmers M. A., & Williams D. H. (1993). Extemporaneous Prescriptions: Can They Be More Rational? *American Journal of Health-System Pharmacy*, 50(4), 747-753.
70. Gilhotra N., Dureja H., Kumar V., et al. (2013). Suppository: A comprehensive review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 4(7), 2505-2519 / Sharma N., Agarwal S. P., Khanna R., et al. (2013). Herbal suppositories: A novel approach for drug delivery. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 3(5), 142-149.
71. Samborskyi, Oleh. (2018). Дослідження можливостей екстемпорального виготовлення в Україні та за кордоном. *Фармацевтичний часопис*. 10.11603/2312-0967.2018.1.8695.
72. Multifarious beneficial effect of nonessential amino acid, glycine: a review / M. A. Razak et al. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017. Vol. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/1716701> (Date of access: 09.10.2019).
73. Pérez-Torres I., Zuniga-Munoz A. M., Guarner-Lans V. Beneficial effects of the amino acid glycine. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*. 2017. Vol. 17, № 1. P. 15–32.

- 74.Баєва Є. С. Гліцин та його роль в організмі людини. Науковий форум: медицина, біологія та хімія. 2019. С. 59–63.
- 75.Астахов А. Л. Гліцисед-КМП: просто амінокислота чи універсальні ліки проти стресу. *Ліки України*. 2004. № 1. С. 78.
- 76.Спектр фармакологічних ефектів гліцину / Т. Потупчик та ін. *Лікар*. 2015. № 12. С. 14–17.
- 77.Савченко В. Н., Николенко Е. Я., Кратенко А. С., Пилипенко Н. О. Стресс-протективные эффекты глицина в условиях экспериментальной иммобилизации. *Проблеми безперервної медичної освіти та науки*. 2014. № 1. С. 68–71.
- 78.Логойда Л. С., Коробко Д. Б., Івануса І. Б., Зарівна Н. О. Вивчення ефективності стресспротективної дії комбінації з екстрактами валеріани, меліси та гліцину. *Південноукраїнський медичний науковий журнал*. 2013. № 6 (06). С. 79–82.
- 79.Полякова В. В., Данченко Н. М., Весельський С. П. Особливості впливу таурину та гліцину на організм щурів за алоксаніндукованого цукрового діабету. *Медична та клінічна хімія*. 2013. Т. 15, № 1. С. 30–33.
- 80.Нарцисов Я. Р. Роль гліцину в терапії гострого ішемічного інсульту. Інфекції, що передаються статевим шляхом, у пацієнтів психіатричного стаціонару. 2015. № 47.1. С. 85–90.
- 81.Кричун И. И., Пашковский В. М., Кричун И. Я. Влияние препарата глицисед-КМП на показатели качества жизни студентов-медиков с проявлениями вегетативной дистонии. *Психоневрологическое здоровье населения Украины и задачи психоневрологической науки и службы*. 2004. № 2. С. 143.
- 82.Gröber U., Schmidt J., Kisters K. Magnesium in prevention and therapy. *Nutrients*. 2015. Vol. 7, № 9. P. 8199–8226.

83. Rylander R. Bioavailability of magnesium salts—a review. *J. Pharm. Nutr. Sci.* 2014. № 4. P. 57–59.
84. Lindberg J. S., Zobitz M. M., Poindexter J. R., Pak C. Y. Magnesium bioavailability from magnesium citrate and magnesium oxide. *Journal of the American College of Nutrition.* 1990. Vol. 9, № 1. P. 48–55.
85. Марушко Ю. В., Гищак Т. В. Обґрунтування застосування препаратів магнію в педіатричній практиці (огляд літератури). *Сучасна педіатрія.* 2016. № 6. С. 27–32.
86. Вплив препарату Магне В6 на параметри стресу та когнітивну функцію при високих психоемоційних навантаженнях / О. А. Громова та ін. *Важкий пацієнт.* 2008. № 12. С. 68–71.
87. Cuciureanu MD, Vink R. Magnesium and stress. In: Vink R, Nechifor M, editors. *Magnesium in the Central Nervous System.* Adelaide (AU): University of Adelaide Press; 2011.
88. Eby GA, Eby KL. Rapid recovery from major depression using magnesium treatment. *Med Hypotheses.* 2006;67(2):362-370.
89. Tarleton EK, Littenberg B. Magnesium intake and depression in adults. *J Am Board Fam Med.* 2015;28(2):249-256.
90. Serefko A, Szopa A, Wlaź P, et al. Magnesium in depression. *Pharmacol Rep.* 2013;65(3):547-554.
91. Boyle NB, Lawton C, Dye L. The Effects of Magnesium Supplementation on Subjective Anxiety and Stress—A Systematic Review. *Nutrients.* 2017;9(5):429.
92. Tarleton EK, Littenberg B, MacLean CD, Kennedy AG, Daley C. Role of magnesium supplementation in the treatment of depression: A randomized clinical trial. *PloS One.* 2017;12(6):e0180067.

93. Ranade, V. V., & Somberg, J. C. (2001). Bioavailability and pharmacokinetics of magnesium after administration of magnesium salts to humans. *American Journal of Therapeutics*, 8(5), 345-357.
94. Schwalfenberg, G. (2017). The importance of magnesium in clinical healthcare. *Scientifica*, 2017, 4179326.
95. Беленічев І. Ф., Горбачова С. В., Гетало О. В., Волков М. А. Механізм нейропротективної дії гліцину та його комбінації з іонами магнію. Фундаментальні та клінічні аспекти фармакології : тези допов. Всеукр. наук.–практ. конф. з міжнар. участю, пам'яті проф. В. В. Дунаєва, Запоріжжя, 24–25 листоп. 2016 р. Запоріжжя, 2016. С. 25–27.
96. Гліцин. Державна фармакопея України. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 2. С. 169–170.
97. Повідон. *European Pharmacopoeia* / European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care. 10th ed. Strasbourg: Council of Europe, 2019. P. 3612–3615.
98. Натрію стеарилфумарат. *European Pharmacopoeia* / European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care. 10th ed. Strasbourg: Council of Europe, 2019. P. 3845–3846.
99. Ізомальт. *European Pharmacopoeia* / European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care. 10th ed. Strasbourg: Council of Europe, 2019. P. 2998–3000.
100. Alternative Sweeteners: An Overview / ed. by N. L. O'Brien. 3rd ed. NY: CRC Press, 2001. 572 p.
101. Ndindayino F. Direct compression and moulding properties of coextruded isomalt/drug mixtures. *Int. J. Pharm.* 2002. Vol. 235, № 1-2. P. 159–168.

102. Коповідон. European Pharmacopoeia / European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care. 10th ed. Strasbourg: Council of Europe, 2019. P. 2311.
103. Гліцеролу дибегенат. European Pharmacopoeia / European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care. 10th ed. Strasbourg: Council of Europe, 2019. P. 2767.
104. Державна фармакопея України. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
105. Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студентів вищ. навч. закл. : у 2 ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2-ге вид., перероб. і допов. Харків: НФаУ : Оригінал, 2012. Ч. 2. 638 с.
106. Державна фармакопея України. Допов. 2: введ. в дію з 1 лют. 2008 р. наказом М-ва охорони здоров'я України від 29 січ. 2008 р. № 33 / Держ. служба лікар. засобів і виробів мед. призначення. 1-е вид. Харків, 2008. 175 с.
107. Державна фармакопея України. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. С. 473.
108. Фармацевтична розробка: концепція та практичні рекомендації. Науково-практичний посібник для фармацевтичної галузі / під ред. С. Н. Биковського та ін.: Вид-во Перо, 2015. 472 с.
109. Yakovenko O. V., Ruban O. A., Hrynenko V. V. The marketing research of drugs for prevention and treatment of stress conditions at the pharmaceutical market of Ukraine. *Вісник фармації*. 2018. № 4. С. 52–56.

110. Yakovenko O. V., Ruban O. A. The study of physicochemical and pharmaceutical properties of active substances in the composition of sublingual tablets. *Український біофармацевтичний журнал*. 2019. № 4 (61). С. 17–22.
111. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 1. Фізичні та технологічні властивості лікарських і допоміжних речовин та їх вплив на вибір схеми виробництва таблеток / М. М. Васенда та ін. *Фармацевтичний часопис*. 2009. № 4. с. 77–80.
112. Prescott J. K., Barnum R. A. On Powder Flowability. *Pharmaceutical Technology*. 2000. Vol. 24. P. 60–84.

ДОДАТКИ





ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ НЕБУЛАЙЗЕРНОЇ ТЕРАПІЇ	285
<i>Дидион Т.В., Тетерич Н.В., Маркович С.Я.</i>	
ЗАСТОСУВАННЯ ШТУЧНОГО ІНТЕЛЕКТУ В ЗАКЛАДАХ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ: МОЖЛИВОСТІ ТА ПЕРЕШКОДИ	286
<i>Зарічкова М. В., Зойдзе Д. Р., Мішина І. Ю.</i>	
АСПЕКТИ КАДРОВОГО МЕНЕДЖМЕНТУ В АПТЕЧНИХ ЗАКЛАДАХ В УМОВАХ КРИЗОВОГО СТАНУ СЬОГОДЕННЯ	289
<i>Зарічкова М. В., Толочко В. М., Мішина І. Ю.</i>	
ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ ЕКСТРАКТІВ РОМАШКИ ТА МОНАРДИ ПРИ ЛІКУВАННІ ТРОФІЧНИХ ВИРАЗОК	292
<i>Затолокіна Г.О., Ковальов В.В., Манський О.А.</i>	
МОТИВИ ЗДІЙСНЕННЯ ЗОВНІШНЬОЕКОНОМІЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ ВИРОБНИЧИМИ ФАРМАЦЕВТИЧНИМИ ПІДПРИЄМСТВАМИ	293
<i>Захарко Н. В., Сагайдак-Нікітюк Р. В.</i>	
ВИЗНАЧЕННЯ ПЕРСПЕКТИВНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ SORBUS AUCUPARIA ПРИ РОЗРОБЦІ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ	295
<i>Звегінцева С.О., Глуценко О.М., Полова Ж.М.</i>	
ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ ЕКСТЕМПОРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО МАЮТЬ СЕДАТИВНУ ДІЮ	296
<i>Зінов'єва Н. О., Вишневська Л. І.</i>	
ЗАСТОСУВАННЯ ТЕХНОЛОГІЇ ПРЯМОГО КАПСУЛЮВАННЯ В РОЗРОБЦІ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ	297
<i>Злагода В.С. *, Бобрицька Л.О., Шаліна Я.Д.</i>	
МАРКЕТИНГОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ДЕРМАТОЛОГІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ	298
<i>Зуйкіна С. В., Пугач А. Ю., Крицова Л. В.</i>	
ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ У ФОРМІ КАПСУЛ	299
<i>Іванова А.Д., Олійник С.В., Вишневська Л.І., Ковальов В.В.</i>	
ВДОСКОНАЛЕННЯ ПРОЦЕСУ ВИРОБНИЦТВА ТАБЛЕТОК ЛЕВОМІЦЕТИНУ	301
<i>Іванюк А. В., Шумейко В. В.</i>	
МЕТОДОЛОГІЯ РОЗРОБКИ РІДКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ АНТИСЕБОРЕЙНОЇ ДІЇ	302
<i>Капріор І.О., Буряк М.В.</i>	
СТВОРЕННЯ ОРАЛЬНОЇ СУСПЕНЗІЇ З БУДЕСОНІДОМ	303
<i>Касатська Ю.В., Половка Н.П.</i>	



Рутковська М., Колодзейчик-Чепас Й., Ольшевська М. (2021) довели, що горобина допомагає запобігти утворенню тромбів шляхом зберігання цілісності фібриногену.

Провівши моніторинг ринку дієтичних добавок, які містять горобину червону, встановлено одинадцять торгівельних назв, з яких основну частину асортименту займають таблетки і капсули (по 27%), чаї та збори – по 18% і 10% – рослинні соки. Дієтичні добавки, що містять горобину червону входять до груп: загальнозміцнюючі (55%), кардіологічні (27%), імуномодулятори (9%) та детоксиканти (9%). Доведено, що 81% найменувань містять плоди горобини звичайної, а сік і екстракт – по 9,5%.

Висновки. У результаті проведеного дослідження було встановлено, що горобина червона (плоди, листки, квітки, кора) - перспективна лікарська рослинна сировина для розробки лікарських засобів та дієтичних добавок.

ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ ЕКСТЕМПОРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО МАЮТЬ СЕДАТИВНУ ДІЮ

Зінов'єва Н. О., Вишневська Л. І.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

Вступ. Стрес є невіддільною частиною сучасного життя. Велика кількість людей регулярно досвідчують стресові ситуації, які можуть бути пов'язані з роботою, навчанням, особистими відносинами, економічними труднощами та багатьма іншими аспектами життя. Дослідження показують, що тривалий стрес може призвести до серйозних проблем зі здоров'ям, включаючи психічні захворювання, серцево-судинні захворювання, гастроінтестинальні розлади та імунні порушення. У зв'язку з цим, терапія стресу і стрес-менеджмент залишаються актуальними завданнями для медичних фахівців, психотерапевтів і всіх, хто бажає підтримати своє фізичне та психічне здоров'я в умовах сучасного життя.

Мета дослідження. Мета нашого дослідження полягає в оцінці потенціалу подальшого розвитку та вдосконалення екстемпоральних лікарських засобів що мають седативну дію, зокрема, капсул.

Матеріали та методи. Для досягнення цієї мети проведено аналіз наукових статей, книг та публікацій, пов'язаних з розробкою та застосуванням екстемпоральних седативних засобів. Вивчені та систематизовані існуючі рецепти і формули екстемпоральних капсул з седативною дією. Також була проведена оцінка і вибір компонентів, які можуть бути використані для створення седативних формул.

Основні результати. Сучасна терапія стресу визначається багатою палітрою підходів, які включають психотерапію, фармакотерапію, техніки релаксації. Фармакотерапія, включаючи седативні препарати та анксиолітики, може використовуватися для лікування симптомів стресу, таких як тривожність та депресія. Однак седативні препарати можуть мати побічні ефекти, такі як

Національний фармацевтичний університет

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

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувачка кафедри
аптечної технології ліків

Лілія ВИШНЕВСЬКА
« 01 » вересня 2023 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Надії ЗІНОВ'ЄВОЇ

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Розроблення складу капсул седативної дії екстемпорального виготовлення та їх фармакотехнологічні дослідження»
керівник кваліфікаційної роботи: Лілія ВИШНЕВСЬКА, докт. ф. н., професор
затверджений наказом НФаУ від «23» жовтня 2023 року № 233
 2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2023 р.
 3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: Теоретично та експериментально обґрунтовано склад і опрацьовано технологічні прийоми виготовлення лікарського засобу м'якої седативної дії з гліцином і соля-ми магнію у формі капсул. Наведено результати деяких фармакотехнологічних та фізико-хімічних досліджень АФІ та їх суміші.
 4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): провести аналіз інформації з літературних джерел стосовно сучасних методів лікування нервових розладів; вимоги та рекомендації до створення, виготовлення та застосування лікарських засобів у формі капсул; здійснити маркетинговий аналіз асортименту препаратів зі седативною дією на фармацевтичному ринку України; розробити композицію капсул седативної дії на основі результатів комплексних бібліосемантичних, фармакотехнологічних та фізико-хімічних досліджень.
 5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень):
таблиць – 7, рисунків – 4.
-

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Лілія ВИШНЕВСЬКА, професор закладу вищої освіти кафедри аптечної технології ліків	28.09.2023	28.09.2023
2	Лілія ВИШНЕВСЬКА, професор закладу вищої освіти кафедри аптечної технології ліків	17.10.2023	17.10.2023
3	Лілія ВИШНЕВСЬКА, професор закладу вищої освіти кафедри аптечної технології ліків	14.11.2023	14.11.2023

7. Дата видачі завдання: « 01 » вересня 2023 року.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Вибір теми	вересень 2023 р.	виконано
2	Аналіз літературних джерел	жовтень 2023 р.	виконано
3	Проведення експериментальних досліджень	жовтень-листопад 2023 р.	виконано
4	Оформлення роботи	листопад-грудень 2023 р.	виконано
5	Надання готової роботи до комісії	грудень 2023 р.	виконано

Здобувач вищої освіти

_____ Надія ЗІНОВ'ЄВА

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Лілія ВИШНЕВСЬКА

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 233
по Національному фармацевтичному університету

від 23 жовтня 2023 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти заочної форми навчання фармацевтичного факультету НФаУ 2024 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
1.	Зінов'єва Надія Олександрівна	Розроблення складу капсул седативної дії екстемпорального виготовлення та їх фармакотехнологічні дослідження	Development of the composition of extemporaneously produced sedative capsules and their pharmacotechnological research	проф. Вишневська Л. І.	проф. Кухтенко О. С.

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

Вірно: пров. фахівець деканату



П. В. Фоменко

ВИСНОВОК

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

№ 125318 від « 5 » січня 2024 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Зінов'євої Надії Олександрівни, 5 курсу, 01а групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Розроблення складу капсул седативної дії екстемпорального виготовлення та їх фармакотехнологічні дослідження / Development of the composition of extemporaneously produced sedative capsules and their pharmacotechnological research», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

ВІДГУК

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

Надії ЗІНОВ'ЄВОЇ

на тему: «Розроблення складу капсул седативної дії екстемпорального виготовлення та їх фармакотехнологічні дослідження».

Актуальність теми. Велике значення для розвитку і впровадження в фармацевтичну і медичну практику сучасних методів лікування має розробка і дослідження нових препаратів.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Під час роботи здобувач вищої освіти проаналізувала дані літератури, вивчила фізико-хімічні, фармакотехнологічні та біофармацевтичні характеристики АФІ та їх суміші, теоретично й експериментально обґрунтовала склад АФІ.

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

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Кваліфікаційна робота Надія ЗІНОВ'ЄВА може бути представлена до захисту в Екзаменаційну комісію Національного фармацевтичного університету на присвоєння освітньо-кваліфікаційного рівня магістра.

Науковий керівник _____

Лілія ВИШНЕВСЬКА

«05» грудня 2023 р.

РЕЦЕНЗІЯ

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

Надії ЗІНОВ'ЄВОЇ

на тему: «Розроблення складу капсул седативної дії екстемпорального виготовлення та їх фармакотехнологічні дослідження».

Актуальність теми. З ростом психоемоційних труднощів і навантажень люди все більше шукають ефективні засоби для зняття стресу та полегшення нервового напруження. Екстемпоральне виготовлення капсул седативної дії може стати перспективним напрямком у фармацевтичній галузі, надаючи можливість індивідуального підходу до потреб пацієнтів.

Теоретичний рівень роботи. Визначено основні технологічні параметри АФІ та їх суміші, теоретично й експериментально обґрунтовано склад капсул седативної дії.

Пропозиції автора з теми дослідження. На підставі фармакотехнологічних досліджень обґрунтовано склад капсул седативної дії. Розроблено капсули екстемпорального виготовлення.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Під час роботи здобувачка вищої освіти проаналізувала літературні дані, освоїла фізичні, фізико-хімічні, фармакотехнологічні методи досліджень, які представляють практичний інтерес.

Недоліки роботи. За змістом роботи зустрічаються орфографічні помилки, технічні помилки.

Загальний висновок і оцінка роботи. Кваліфікаційна робота Надії ЗІНОВ'ЄВОЇ може бути представлена до захисту в Екзаменаційну комісію Національного фармацевтичного університету на присвоєння освітньо-кваліфікаційного рівня магістра.

Рецензент _____ проф. Олександр КУХТЕНКО

«12» грудня 2023 р.

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

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 9

« 19 » грудня 2023 року

м. Харків

засідання кафедри

аптечної технології ліків
(назва кафедри)

Голова: завідувачка кафедри, професор Вишневська Л. І.

Секретар: докт. філ., доц. Коноваленко І. С.

ПРИСУТНІ:

проф. Половко Н.П., проф. Семченко К.В., проф. Сагайдак-Нікітюк Р.В, проф. Зуйкіна С.С., проф. Левачкова Ю.В., доц. Ковальова Т.М., доц. Буряк М.В., доц. Ковальов В.В., доц. Олійник С.В., доц. Марченко М.В., доц. Живора Н.В., ас. Зуйкіна Є.В., ас. Іванюк О.І., асп. Бондар Л.А., асп. Паливода П.В.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

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

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

ВИСТУПИЛИ: Здобувач вищої освіти групи Фс18(5,5з)–01б спеціальності 226 Фармація, промислова фармація Надія ЗІНОВ'ЄВА – з доповіддю на тему «Розроблення складу капсул седативної дії екстемпорального виготовлення та їх фармакотехнологічні дослідження» (науковий керівник, проф. Лілія ВИШНЕВСЬКА).

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу.

Голова

Завідувачка кафедри, проф.

(підпис)

Лілія ВИШНЕВСЬКА

Секретар

доцент

(підпис)

Ілона КОНОВАЛЕНКО

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувачка вищої освіти Надія ЗІНОВ'ЄВА до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Розроблення складу капсул седативної дії екстемпорального виготовлення та їх фармакотехнологічні дослідження»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Микола ГОЛІК /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувачка вищої освіти Надія ЗІНОВ'ЄВА представив кваліфікаційну роботу, яка за об'ємом теоретичних і практичних досліджень повністю відповідає вимогам до оформлення кваліфікаційних робіт.

Керівник кваліфікаційної роботи

Лілія ВИШНЕВСЬКА

«05» грудня 2023 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувачка вищої освіти Надія ЗІНОВ'ЄВА допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри
аптечної технології ліків

Лілія ВИШНЕВСЬКА

«19» грудня 2023 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

« 07 » лютого 2024 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ /Марія ЗАРІЧКОВА/