

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

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

на тему: **«ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ТАБЛЕТОК КАРДІОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ З ЕКСТРАКТОМ АСТРАГАЛУ»**

**Виконала:** здобувачка вищої освіти

групи Фм19(4,6з)-01а

спеціальності 226 Фармація, промислова фармація

освітньої програми Фармація

Анастасія НІКОЛАЄНКО

**Керівник:** доцент закладу вищої освіти кафедри

аптечної технології ліків, канд. фармацев. наук, доцент

Володимир КОВАЛЬОВ

**Рецензент:** професор закладу вищої освіти кафедри

фармацевтичної технології, стандартизації та

сертифікації ліків ІПКСФ, д. фарм. н., проф.

Олег ШПИЧАК

## АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота приділяє увагу аналізу складу та проведенню технологічних досліджень таблеток з екстрактом астрагалу шарстистоквіткового, спрямованих на забезпечення кардіопротекторної дії. У процесі роботи було виконано систематичний огляд літературних джерел щодо актуальності виробництва таких таблеток, використано загальнонаукові методи для визначення оптимального складу на основі астрагалу. Також проведено серію технологічних експериментів, які обґрунтовують фізико-хімічні властивості субстанції АШТЕГ та методи отримання таблеток за допомогою вологої грануляції.

Робота викладена на 49 сторінках, включає 6 таблиць, 1 малюнок, 41 джерело літератури та додатки.

*Ключові слова:* естракт астрагалу, таблетки кардіопротекторної дії, седативна дія, технологічні дослідження.

## ANNOTATION

The master's thesis focuses on the analysis of the composition and technological studies of tablets with *Astragalus lobularis* extract aimed at providing cardioprotective effect. In the course of the work, a systematic review of literature sources was carried out on the relevance of the production of such tablets, and general scientific methods were used to determine the optimal composition based on astragalus. Also, a series of technological experiments were conducted to substantiate the physicochemical properties of the substance AWFHET and the methods of obtaining tablets using wet granulation.

The work is laid out on 49 pages, includes 6 tables, 1 figure, 71 literature sources and appendices.

*Key words:* astragalus extract, cardioprotective tablets, sedative effect, technological research.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	4
ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ АСПЕКТИ РОЗРОБКИ ФІТОПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ В КАРДІОЛОГІЇ. (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	
1.1 Характеристика серцево-судинних захворювань. Роль фітопрепаратів при лікуванні патологій серцево-судинної системи	8
1.2 Ботанічна характеристика, хімічний склад, фармакологічна дія та застосування трави астрагалу шерстистоквіткового в медицині та фармації	15
1.3 Отримання та використання екстрактів	20
1.4 Таблетки, сучасний погляд на ЛФ	24
Висновки до розділу 1	26
РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	
2.1 Об'єкти дослідження	28
2.1.1 Характеристика активного фармацевтичного інгредієнту	28
2.1.2 Характеристика допоміжних речовин	29
2.2 Методи дослідження показників якості рослинної субстанції АШТЕГ та таблеток, розроблених на його основі	31
Висновки до розділу 2	34
РОЗДІЛ 3 РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ АСТРАГАЛУ ШЕРСТИСТОКВІТКОВОГО ТРАВИ ЕКСТРАКТУ ГУСТОГО	
3.1 Вивчення фізико-хімічних властивостей субстанції АШТЕГ	35
3.2 Дослідження з розробки технології таблеток з АШТЕГ	36
Висновки до розділу 3	
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	48
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	50
ДОДАТКИ	55

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт  
АШТЕГ – астрагалу шерстистоквіткового трави екстракт густий;  
ІМ – інфаркт міокарда;  
ІХС – ішемічна хвороба серця;  
БАР – біологічно активні речовини;  
ГХ – гіпертонічна хвороба;  
ДР – допоміжні речовини;  
ЛЗ – лікарський засіб;  
ЛП – лікарський препарат;  
ЛР – лікарська рослина;  
ЛРС – лікарська рослинна сировина;  
ЛФ – лікарська форма;  
МКЦ – мікрокристалічна целюлоза;  
МОЗ України – Міністерство охорони здоров'я України;  
НД – нормативна документація;  
РЛЗ – рослинні лікарські засоби  
ССЗ – серцево-судинні захворювання;  
ССС – серцево-судинна система;  
ТЛЗ – твердий лікарський засіб;  
ТЛФ – тверда лікарська форма.

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Актуальність серцево-судинних захворювань є визначальною причиною захворюваності, смертності та зниження працездатності населення в Україні, фармацевтична наука та практика акцентують увагу на розробці, дослідженні та впровадженні нових вітчизняних препаратів для лікування серцево-судинних захворювань з кардіопротекторною дією. Останні наукові дослідження та клінічна практика, проведені ученими з усього світу, свідчать про ефективність фітопрепаратів на основі лікарської рослинної сировини у лікуванні різноманітних захворювань, особливо хронічних. Ця ефективність проявляється особливо яскраво в ситуаціях, коли пацієнтам необхідно довготривале використання фітопрепаратів, а іноді й протягом усього життя. Це підтверджує актуальність використання фітопрепаратів у практичній медицині, не зважаючи на наявність ринку сучасних синтетичних лікарських засобів.

Інтерес до фітопрепаратів знову зростає на новому науково-практичному рівні завдяки детальному вивченню різноманітних груп біологічно активних природних речовин. Ці речовини проявляють широкий спектр терапевтичних ефектів, що вказує на важливість використання фітопрепаратів, а не лише сучасних синтетичних препаратів.

Важливо відзначити, що виробництво фітоекстрактів активно розвивається як в Україні, так і в інших країнах. Це підтверджується численними науковими публікаціями про інноваційні розробки у галузі методів екстрагування лікарських рослин та виробництва рослинних екстрактів. Також спостерігається активний прогрес у розробці нового обладнання для процесу екстрагування, що постійно поповнює базу знань [32].

Застосування астрагалу в препаратах для захисту серця має численні переваги. Екстракт містить сапоніни, які захищають клітини міокарда, запобігаючи перекисному окисленню ліпідів у мембрані міокардіоцитів. Ці сапоніни також мають антитромботичну дію, а трітерпенові сапоніни, зокрема астрагалозиди, забезпечують виражений кардіопротективний ефект,

поліпшуючи функціонування лівого шлуночка у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю. Флавоноїди визначають антиоксидантну і капіляррозміцнюючу дію. Полісахариди (глюкан і гетерополісахариди) стимулюють імунітет за рахунок активації макрофагів. Астрагал також має гіпотензивний ефект, сприяючи зниженню артеріального тиску, усуває судинні спазми і набряки.

Також слід відзначити й інші корисні властивості астрагалу, такі як судинорозширювальна, кардіопротекторна, заспокійлива, імуномодулююча, гіпоглікемічна, діуретична та гепатопротекторна. Ці властивості включають в себе поліпшення роботи серця, нирок, імунітету, а також зниження ризику захворювань серцево-судинної системи та нормалізацію рівня цукру в крові.

**Мета дослідження:** обґрунтувати склад, розробити технологію та провести технологічні дослідження таблеток кардіопротекторної дії з астрагалом шерстистоквітковим.

**Завдання дослідження.** Для досягнення поставленої мети необхідно провести аналіз фармацевтичного ринку таблеток, які містять екстракт астрагалу, дослідити допоміжні речовини цих таблеток. Визначити фармако-технологічні характеристики рослинної субстанції.

Дослідити умови екстрагування для оптимального вилучення основних груп біологічно активних речовин. Провести аналіз і узагальнення досліджень вітчизняних науковців за останні роки стосовно технологічних аспектів створення оптимальних складів і технологій таблетованих лікарських форм з рослинними концентрованими екстрактами.

Провести дослідження, які підтверджують показники якості та стабільності лікарської форми (дослідження розчинності, визначення сухого залишку та значень рН для отриманих зразків АШТЕГ, а також вміст важких металів).

На основі трьох експериментальних зразків дослідити результати однорідності гранул, властивості водопоглинання, пресування, дослідження стійкості до роздавлювання та розпадання.

На основі даних визначити промислову технологію одержання екстракту густого з трави астрагалу.

**Об'єкт дослідження:** таблетки кардіопротекторної дії з екстрактом астрагалу.

**Предмет дослідження:** склад та технологічні дослідження кардіопротекторних таблеток на основі екстракту астрагалу.

**Методи дослідження:** з метою розробки складу та технології були використано сучасні фізико-хімічні, фармако-технологічні, статистичні та мікробіологічні методи дослідження.

**Структура та обсяг кваліфікаційної роботи:** кваліфікаційна робота складається з вступу, огляду літератури, 2-х розділів експериментальних досліджень, загальних висновків, списку літературних джерел і додатків. Робота викладена на 49 сторінках, включає 6 таблиць, 1 малюнок, 41 джерело літератури та додатки.

## РОЗДІЛ 1

### СУЧАСНІ АСПЕКТИ РОЗРОБКИ ФІТОПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ В КАРДІОЛОГІЇ.

#### 1.1 Характеристика захворювань серця та судин і вплив фітопрепаратів на лікування патологій серцево-судинної системи

В сучасний період серцево-судинні захворювання (ССЗ) є однією з найпоширеніших хвороб, що пов'язано з високою смертністю пацієнтів. Відповідно до Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), більше 1,5 мільйона людей в світі віком до 75 років, які знаходяться в трудовому віці, помирають від серцево-судинних захворювань. Результати аналізу Глобального навантаження захворювань (ГНЗ) за 2019 рік свідчать, що ССЗ становлять одну з найпоширеніших причин інвалідності та смертності в світі. [38, 4]

Ішемічна хвороба серця наразі є найчастішою причиною смертності, складаючи 16% усіх випадків смерті в світі. Важливо відзначити, що з 2000 року ішемічна хвороба стала фактором, який спричинив найбільше зростання смертності. До 2019 року кількість випадків смертності від ішемічної хвороби зросла більше ніж на 2 мільйони, досягнувши приблизно 8,9 мільйонів випадків.

Протягом останніх двадцять п'ять років в Україні кількість випадків серцево-судинних захворювань зросла втричі, а рівень смертності становив більше 60% від загальної кількості випадків. За своїми дослідженнями Науковий центр "Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска" стверджує, що ССЗ мають значний вплив на формування сучасних негативних медико-демографічних тенденцій в Україні, впливаючи на основні показники здоров'я, такі як захворюваність, смертність, інвалідність, тривалість життя та якість життя населення [40].

За останні двадцять дев'ять років смертність від серцево-судинних захворювань в країні зросла майже на 8 %. У 2019 році було зареєстровано 449



376 випадків, що становило 64,3% від усіх смертей, тоді як у 1990 році було зареєстровано 350 605 випадків, що становило 56,5 % від усіх смертей.

Ішемічна хвороба серця (ІХС), цереброваскулярні захворювання, кардіоміопатія та міокардит продовжують бути основними причинами смерті від серцево-судинних захворювань як у чоловіків, так і у жінок. Зараз найвищі рівні смертності в Україні серед захворювань серцево-судинної системи (ССС) реєструються від ІХС – 43%, на другому місці гіпертонічна хвороба (ГХ) – 37%, а смертність від інших серцевих патологій досягає близько 20% [36].

Згідно з даними Центру медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України (МОЗ України), ІХС (з ознаками стенокардії та інфаркту міокарда), атеросклероз, інсульт, серцева недостатність (зокрема, пов'язана з високим кров'яним тиском), кардіоневрози, артеріальна гіпертензія, атеросклероз і артеріальна гіпертензія є найбільш поширеними формами захворювань, які потребують особливої уваги.

Визнано, що спосіб життя та фізіологічні фактори ризику мають суттєвий зв'язок із епідемією хронічних неінфекційних захворювань, включаючи серцево-судинні. Куріння, зловживання алкоголем, психоемоційний стрес, несвідоме і неправильне харчування та недостатня фізична активність становлять основні причини глобальної епідемії серцевих захворювань, що часто призводить до подвоєння або потроєння ризику їх розвитку. Крім того, істотні зміни у способі життя, такі як тривала робота в офісі, постійні поїздки на автомобілі, прийом гормональних препаратів, особливо у жінок, та інші фактори значно підвищують ризик серцевих захворювань. Корекція таких біологічних факторів, як артеріальна гіпертензія, порушення обміну речовин, надлишкова маса тіла та ожиріння, сприятиме зменшенню індивідуального ризику [21].

Широко визнано, що спосіб життя та фізіологічні фактори ризику в значній мірі пов'язані з епідемією хронічних неінфекційних захворювань, включаючи серцево-судинні. Куріння, зловживання алкоголем, психоемоційний стрес, неправильне харчування та недостатня фізична

активність є основними причинами глобальної епідемії серцевих захворювань, які часто збільшують ризик їх розвитку у 2-3 рази. Крім того, значні зміни, пов'язані зі способом життя, такі як довготривала офісна робота, часті поїздки на автомобілі, прийом гормональних препаратів, особливо у жінок, і інші фактори, значно підвищують ризик серцевих захворювань. Вплив на біологічні фактори, такі як артеріальна гіпертензія, порушення обміну речовин, надлишкова маса тіла та ожиріння, корекція їх сприятиме зменшенню індивідуального ризику [28].

Оскільки серцево-судинні захворювання (ССЗ) є визначальною причиною захворюваності, смертності та зниження працездатності населення в Україні, фармацевтична наука та практика акцентують увагу на розробці, дослідженні та впровадженні нових вітчизняних препаратів для лікування серцево-судинних захворювань (ЛЗ) з кардіопротекторною дією.

На сучасному етапі в Україні активно впроваджується медична реформа, яка орієнтована на досягнення європейського рівня. Світова медицина, зокрема кардіологічна практика, акцентує увагу на профілактичних заходах, спрямованих на первинну та вторинну профілактику факторів ризику серцево-судинних захворювань та збереження здоров'я суспільства на кожному етапі лікування. Ефективна фармакотерапія пацієнтів сприятиме значному зниженню захворюваності населення [16].

На сьогодні в клінічній кардіології широко використовується різноманітний спектр ЛЗ для лікування серцево-судинних захворювань, ефективність яких була перевірена та підтверджена в клінічній практиці. Однак захворюваність і смертність від серцево-судинної патології залишаються надто високими.

Залежно від класу та анамнезу захворювання, патологічний процес, зазвичай, триває продовжений час і потребує більш глибокого та докладного аналізу. Наприклад, атеросклероз в основному впливає на артерії та вени, міокардит є найпоширенішою хворобою серця, а гіпертонічний інсульт впливає на всі серцево-судинні захворювання. У більшості випадків чітко

відрізнити захворювання серця від захворювань судин стає все складніше через схожі нозологічні симптоми або той факт, що вони розвиваються приховано. Ішемічна хвороба, яка вже класифікується як захворювання серця, нерідко є результатом атеросклерозу коронарної артерії.

Прояви стенокардії, які є найбільш поширеними клінічними ознаками ІХС, зазвичай характеризуються болем і важкими відчуттями в області серця, які зазвичай виникають під час фізичного навантаження, а у складних випадках розвитку патологічного процесу навіть у спокійному стані. Інфаркт міокарда (ІМ), який виникає через запальні процеси в серцевому м'язі, є потенційним наслідком ускладнень ІХС. Інший варіант розвитку ІХС може включати кардіосклероз, симптоми якого іноді можуть викликати аритмію та серцеву недостатність. Таким чином, майже всі серцево-судинні захворювання пов'язані між собою та постійно сприяють розвитку або ускладненню інших патологічних процесів [21].

В останні роки лікарі часто стикаються з більшою кількістю алергічних реакцій у пацієнтів, які отримують хіміотерапевтичні препарати, пов'язані з кардіологією, що обмежує можливість лікарів призначати препарати цієї дії. Таким чином, непередбачені побічні ефекти синтетичних лікарських засобів, виникнення супутніх захворювань, особливо при неконтрольованому застосуванні синтетичних лікарських засобів, значною мірою визначають інтерес до можливостей застосування фітопрепаратів у цьому випадку, що підвищує ймовірність використання рослинних препаратів разом із сучасними методами кардіології [40].

Фітотерапія, як додатковий метод лікування серцево-судинних захворювань, сприяє зменшенню побічних ефектів та підвищенню ефективності медикаментозної терапії, такої як салуретики, інгібітори АПФ, альфа- та бета-адреноблокатори та інші лікарські засоби. Комплексні рослинні препарати розглядаються як більш ефективні при кардіоневрозах, інфаркті міокарду, атеросклерозі та артеріальній гіпертензії I стадії. З іншого боку, використання різних складних та однокомпонентних фітокомпозицій, які

використовуються по черзі, вважається більш ефективним при гіпертензії I-II стадій. Фітозасоби часто використовуються як доповнення до основної терапії при гіпертензії II-III стадій, з метою посилення дії синтетичних препаратів або зменшення їхніх доз [40].

Рослинні лікарські засоби сприяють підвищенню впевненості у власних силах, уповільнюють процеси старіння, поліпшують травлення, підвищують працездатність, знижують схильність до депресій і сприяють боротьбі з розладами сну. Іноді важко подолати почуття внутрішньої напруги, хвилювань, психічного стресу, підвищеного роздратування, фізичної та психічної астенії тощо без використання фітопрепаратів [35].

У сучасній системі лікування практикуючих лікарів роль та значення різних напрямків фармакотерапії та фітотерапії завжди залежать від їхнього потенціалу у декількох аспектах, таких як лікування гострих захворювань, терапія хронічних захворювань у фазі ремісії (протирецидивна терапія) та профілактика захворювань.

Фітотерапія захворювань серцево-судинної системи ґрунтується переважно на використанні лікарських рослин, які володіють різноманітною терапевтичною дією:

Кардіопротекторна дія спрямована на захист міокардіоцитів від ішемії та запобігання дисфункції міокарда. Сапоніни регулюють провідникову активність серцевих м'язів і відновлюють ритми скорочення серця. Камфен і камфора покращують кровообіг і метаболізм в міокарді.

Гіпотензивна дія дозволяє захищати від ранніх стадій стенокардії та гіпертензії, покращуючи роботу нервово-м'язового апарату серця, розширюючи коронарні судини та знижуючи артеріальний тиск при хронічних порушеннях коронарного кровообігу.

Спазмолітична та болетамульна дія валеріанової і ізовалеріанової кислот допомагає виводити спазми гладенької мускулатури, знімаючи біль у серці та ШКТ.

Протизапальна дія дитерпеноїдів пригнічує запальні реакції шляхом

інгібування фактора активації тромбоцитів, запобігаючи їх агрегації.

Кардіотонічна дія сапонінів підвищує скорочувальну діяльність міокарда, зменшує його збудження, нормалізує серцевий ритм, підсилює кровообіг у судинах серця, головного мозку і всього організму.

Антиагрегаційна дія жирних кислот сприяє розрідженню крові, що зменшує утворення тромбів і підвищує скорочувальну здатність міокарда.

Антиатеросклеротична дія холіну знижує вміст холестерину у крові та підвищує вміст захисного лецитину, нормалізуючи холестериновий індекс. Фітостерини знижують вміст холестерину та запобігають накопиченню ліпопротеїдів низької щільності, сприяють підвищенню захисних ліпопротеїдів високої щільності в стінках судин та коронарних артерій.

Капіляррозміцнювальна дія рутину зміцнює судини та поліпшує кровообіг.

Антиоксидантна дія каротину, перетворюючись у вітамін А, має антиоксидантний ефект, знижує ризик серцево-судинних захворювань.

Нормалізуюча серцево-судинну систему дія сапонінів, фітостеринів, алкалоїдів стимулює серцево-судинну систему, контролює артеріальний тиск, збільшує силу та знижує частоту серцевих скорочень. Ментол розширює коронарні судини рефлекторно, зменшуючи біль у серці та знижуючи артеріальний тиск.

Вплив рослинно-лікарських засобів (РЛЗ) на лікування серцево-судинних захворювань також визначається їх впливом на вироблення холестерину в печінці. Це має наслідком запобігання застою жовчі, поліпшення обміну речовин, зняття стресу за допомогою фітопрепаратів, розширення судин, поліпшення роботи серцевого м'яза та інших позитивних впливів [29].

У лікуванні серцевих аритмій зазвичай використовують рослини, які володіють судинорозширювальною, кардіотонічною, седативною та антиаритмічною дією. Такі рослини, як арніка гірська, аронія чорноплідна, астрагал шерстистоквітковий, барвінок трав'янистий, гінкго дволопатево, глід

криваво-червоний, кропива дводомна, липа серцелиста, наперстянка пурпурова, собача кропива звичайна, хвощ полевий та інші, мають особливості, корисні для системи серцево-судинної системи.

Використання лікарських рослин, які одночасно мають протизапальні та антиагрегантні властивості (наприклад, буркун лікарський, кора верби, конюшина лугова), а також рослин, які мають антигіпоксантичну дію (наприклад, глід криваво-червоний, нагідки лікарські, береза біла, кропива дводомна, синюха блакитна, хвощ полевий, яглиця звичайна, меліса лікарська тощо), може призводити до більш ефективного лікування.

Порушення ритму серця, відомі як аритмія, можуть виникнути через різні патологічні стани системи кровообігу. Ці стани можуть призводити до змін в серцевому м'язі та його компонентах, відповідальних за скорочення імпульсів та їх транспортування від передсердь до шлуночків. Крім того, нестабільність нервової системи може призводити до зниження роботи серця та його збудження, що викликає аритмію.

За допомогою фітотерапії, після ретельного електрокардіографічного обстеження пацієнта, можна успішно лікувати деякі види порушень ритму серця, такі як рідка шлуночкова екстрасистоля, помірна синусова тахікардія та миготлива аритмія без ознак недостатності кровообігу [40].

Отже, останні дослідження та клінічна практика, проведені вченими по всьому світу, свідчать про ефективність РЛЗ у лікуванні різноманітних захворювань, зокрема хронічних, особливо в тих випадках, коли пацієнт потребує тривалого вживання фітопрепаратів, і іноді протягом усього життя. Це підтверджує актуальність використання фітопрепаратів у практичній медицині, незважаючи на існуючий сегмент ринку сучасних оригінальних синтетичних лікарських засобів. Інтерес до них відроджується на новому науково-практичному рівні завдяки детальному вивченню різноманітних груп біологічно активних природних речовин, які проявляють широкий спектр терапевтичних ефектів.

## 1.2 Ботанічна характеристика, хімічний склад, фармакологічна дія та застосування трави астрагалу шерстистоквіткового в медицині та фармації

*Astragalus* L., також відомий як Астрагал, - це назва рослини, яка відзначена у творах Діоскоріда. Термін "astragalus" походить від грецького "astragalos" - кістка з литок баранів, форма насіння якої схожа ця рослина.

Рід *Astragalus* L. з родини Бобових (Fabaceae або Leguminosae) налічує близько 2500 видів трав'янистих, рідше кущових чи напівкущових видів, що розповсюджені в різних географічних регіонах. В країнах СНД цей рід включає близько 985 видів, а в Україні можна знайти до 50 видів. У сфері офіційної медицини використовується лише один вид - *Astragalus* (шерстистоквітковий або astragalus густоквітковий - *Astragalus dasyanthus* Pall. (*dasyanthus*, грецьке *dasys* - густий + *anthos* — квітка); [40, 6]



Рис. 1.1. Астрагал шерстистоквітковий

Зовнішні ознаки. Незадерев'янілі стебла завдовжки до 20 см. Листя чергове, непарноперисте, з черешками завдовжки 12–20 см з 12–14 парами листочків. Листочки майже сидячі, продовгувато-овальні або ланцетно-продовгуваті, завдовжки 15–20 мм і близько 6 мм завширшки [40].

Прилистки ланцетоподібні, загострені. Суцвіття густі, головчасті, зазвичай 10–20-квіткові, завдовжки 3–6 см, на квітконосах до 15 см завдовжки, розташованих у пазухах листя. Квітки завдовжки 15–20 мм з ясно-жовтим метеликовим віночком і густоопушеною дзвоникоподібною чашкою з п'ятьма зубцями.

Стебла мають кольори від бурого до сірого, а листя має відтінок сірувато-зеленого. Запах слабкий і характерний, а смак має легку солодкуватість. Рослина розцвітає в період від червня до серпня [40].

Щодо хімічного складу та фармакологічної дії, основні компоненти цієї рослини включають циклоартани та флавоноїди. Серед флавоноїдів виділяють похідні кемпферолу, кверцетину і ізорамнетину, такі як нарцисин і астрагалозид. Циклоартани представлені дазіантогеніном, дазіантозидом В та дазіантозидом А. Тропеневі сапоніни включають гліциризинову кислоту.

Трава також містить дазіантозиди, що є похідними дазіантогеніну. Дослідники Запорізького медичного університету виявили наявність флавоноїдів (кемпферол, кверцетин, ізорамнетин, астрагалозид, біоханін А, астрозид), полісахаридів (арабін, басорин), органічних кислот і тритерпенових сапонінів.

Кемпферол є флавоноїдом природного походження, що входить до групи флавонолів. Цей клас сполук представлений широким спектром рослинних пігментів і фітохімікатів, які мають різноманітні фармакологічні властивості та корисні ефекти для здоров'я [1, 5].

#### *Фармакологічні характеристики:*

Антиоксидантні властивості: Кемпферол проявляє великі антиоксидантні властивості, які сприяють захисту клітин від стресу вільних радикалів, що може бути пов'язано з запаленням та різними захворюваннями.



Протизапальні властивості: Кемпферол може сприяти зменшенню запалення в організмі.

Протиракові властивості: Деякі дослідження намічають можливість використання кемпферолу для профілактики окремих видів раку.

Антисерцево-судинні властивості: Може сприяти зниженню кров'яного тиску та покращенню стану серця.

Антиалергічні властивості: Може допомагати у зменшенні алергічних реакцій та запобіганні алергіям.

Кверцетин – це флавоноїд рослинного походження, який проявляє протизапальну, антиспазматичну, антигістамінну та антиоксидантну дію. Він входить до групи вітаміну Р і майже не розчиняється у воді; його розчин у етанолі має гіркий смак. Кверцетин також володіє антиоксидантними властивостями [1, 6].

Ізорамнетин – це флавоноїд, який може виявляти певні фармакологічні властивості та сприяти позитивному впливу на організм. Відомий своїми антиоксидантними та протизапальними властивостями, він може взаємодіяти з вільними радикалами та сприяти захисту клітин від окислювання [1].

Астрагалозиди - це група активних речовин, які можна виділити з коренів рослини астрагалу шерстистоквіткового (*Astragalus membranaceus*). Ця рослина широко використовується в традиційній китайській медицині через її потенційно корисні властивості для здоров'я.

Основні астрагалозиди включають, зокрема:

Астрагалозид I: Цей астрагалозид є однією з ключових біологічно активних речовин, визначених у корені астрагалу.

Астрагалозид II: Інший важливий представник астрагалозидів, який виявляє фармакологічний імуномодулюючий ефект.

Можливі фармакологічні властивості астрагалозидів:

Імуномодуляція: Вони можуть підтримувати та модулювати функцію імунної системи.

Протизапальні властивості: астрагалозиди можуть мати протизапальні

ефекти, що має важливе значення при різних захворюваннях та запаленнях.

Антиоксидантні властивості: забезпечують захист від окислювального стресу та вільних радикалів.

Адаптогенні властивості: допомагають організму адаптуватися до стресових ситуацій.

Підтримка серцево-судинної системи: за деякими дослідженнями астрагалозиди можуть бути використані для поліпшення функції серця та судин.

Встановлено, що сума флавоноїдів рослин *A. flexus* Fish., *A. frigidus* (L.) *A. Gray*, *A. tenuis* Turch., *A. penduliflorus* Lam., *A. levieri* Freyn., *A. sevangensis* Grossh., *A. arguricus* Bunge та *A. captiosus* Boriss проявляє гіпотензивний ефект. При комбінації фенольних сполук *A. levieri* Freyn., *A. arguricus* Bunge та *A. sevangensis* Grossh. спостерігається нейролептична дія, яка рівноцінна або перевершує ефект аміназину [1, 40, 9].

*Активні компоненти включають:*

Сапоніни, що захищають клітини міокарда, запобігаючи перекисному окисленню ліпідів у мембрані міокардіоцитів. Вони мають антитромботичну дію, а трітерпенові сапоніни, такі як астрагалозиди, надають виражений кардіопротективний ефект, сприяючи поліпшенню функціонування лівого шлуночка у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю.

Флавоноїди, які визначають антиоксидантну і капіляррозміцнюючу дію.

Полісахариди (глюкан і гетерополісахариди), що стимулюють імунітет шляхом активації макрофагів [6].

У верхній частині містяться макро- і мікроелементи, такі як K, Ca, Mg, Fe, Mn, Cu, Zn, Co, Mo, Cr, Al, Ba, V, Se, Ni, Sr, Pb, I, B.

Дія включає:

Гіпотензивну — сприяє зниженню артеріального тиску, усуває судинні спазми і набряки.

Судинорозширювальну — розширює коронарні судини, завдяки чому усуває симптоми стенокардії і знімає внутрішньочерепний тиск.

Кардіопротекторну — поліпшує живлення серцевого м'яза, знижує ризик захворювань серцево-судинної системи при діабеті.

Заспокійливу — має пом'якшувальний ефект, поліпшує самопочуття і нормалізує сон.

Імуномодулюючу — підвищує імунітет, відновлює опірність організму після перенесених захворювань.

Гіпоглікемічну — нормалізує рівень цукру в крові, входить до складу діабетичних зборів.

Діуретичну — покращує роботу нирок: підвищує ниркову гемодинаміку і збільшує клубочкову фільтрацію; регулює добовий діурез; знімає набряки.

Гепатопротекторну — захищає гепатоцити від впливу токсинів і вільних радикалів.

### **Застосування трави астрагалу шерстистоквіткового в медицині та фармації**

Астрагал (*Astragalus membranaceus*) традиційно використовується як частина комплексного застосування з іншими травами для підтримки імунної системи. В Китаї його використовують для лікування гепатиту та як допоміжну терапію при раку. В Сполучених Штатах цю рослинну добавку часто використовують як імуностимулятор для запобігання застуді та інфекціям верхніх дихальних шляхів. Є також думка, що астрагал може бути корисним при лікуванні захворювань серця. Зазвичай використовують коріння астрагалу для приготування екстракту або заварювання чаю, а також комбінують з іншими травами, такими як солодкий корінь, женьшень та ангеліка [5, 6].

Полісахариди астрагалу виявили значну протизапальну активність в контексті ревматоїдного артриту, спричинюючи зменшення гіперпластичного росту та запальної реакції. Дослідження також показало, що полісахариди астрагалу можуть впливати на клітинний апоптоз.

Додатково, вивчення на тваринах вказує на те, що астрагал може стимулювати та омолоджувати пригнічену імунну функцію. У клінічному

дослідженні в Китаї виявлено, що астрагал поліпшує клінічну функцію серця та імунні показники у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю, що вказує на можливе використання його як пахвового лікування цього захворювання [9]. Загалом, через його здатність стимулювати імунну систему, астрагал може бути ефективним у запобіганні застуд та підтримці імунної відповіді при інших інфекціях.

Астрагал також відомий своїми протираковими властивостями. У проведеному дослідженні було продемонстровано, що астрагал володіє протипухлинною активністю щодо клітин раку товстої кишки та гепатоцелюлярної карциноми людини. Крім того, астрагал може відновлювати порушення функцій Т-клітин у хворих на рак. Протипухлинний ефект астрагалу, ймовірно, пов'язаний із активацією протипухлинного імунного механізму пацієнта з раком [5].

Існують також дані, які вказують на користь використання астрагалу разом із іншими травами як допоміжної терапії для онкопацієнтів, проте ці дослідження в цілому ще потребують додаткового розвитку. Молекули полісахариду, що містяться в астрагалі, демонструють здатність запобігти розвитку діабету в мишиній моделі.

Загалом астрагал вважається безпечною та ефективною трав'яною добавкою, яка широко використовується в китайській традиційній медицині та є ключовим компонентом багатьох антисахарозних формул китайської трав'яної медицини.

### **1.3 Отримання та використання екстрактів**

В сучасному світі використання екстрактів з лікарських рослин стає важливим у різних галузях, таких як фармація, медицина, косметологія та інші. Благодаря збалансованому хімічному складу ці екстракти дозволяють компаніям створювати продукти з різноманітними функціональними властивостями та підвищеною харчовою цінністю. Підприємства постійно розширюють і розвивають асортимент природної продукції.

У фармацевтичній галузі сучасності більшість лікарських засобів на рослинній основі виготовляється у вигляді водних витяжок, настоїв та екстрактів. Водні витяжки мають коротший термін зберігання, тоді як настойки та екстракти містять спирт, що може обмежити їх використання для багатьох пацієнтів [19, 20].

Розробка високоефективних, безпечних та стабільних лікарських засобів рослинного походження на сучасному етапі є актуальною задачею у фармацевтичній науці та практиці. Важливо відзначити, що виробництво фітоекстрактів активно розвивається як в Україні, так і в інших країнах, що підтверджується численними науковими публікаціями про інноваційні розробки у галузі методів екстрагування лікарських рослин та виробництва рослинних екстрактів. Також спостерігається активний прогрес у розробці нового обладнання для процесу екстрагування, що постійно поповнює базу знань [20].

Екстракція розглядається як процес відокремлення біологічно активних речовин рослинного матеріалу від інших метаболітів та нерозчинних клітинних сполук за допомогою розчинників, відомих як екстрагенти. Отриманий рослинний лікарський засіб може використовуватися як готовий до медичного застосування або як напівфабрикат для подальшого введення в різні лікарські форми, такі як таблетки, капсули, мазі, гелі, супозиторії та інші.

Екстракція є складним процесом внутрішнього масообміну клітин рослинного матеріалу і включає ряд взаємопов'язаних стадій, таких як осмос, дифузія, розчинення, діаліз, десорбція і інші. Початок процесу екстрагування з лікарських рослин передбачає проникнення екстрагенту в клітини, вологе розчинення речовин внутрішньо клітинно, а потім розчинення і десорбція цих речовин, дифузія через отвори в клітинних оболонках і масообмін між поверхнею матеріалу і розчином.

Під час екстрагування рослинної сировини важливо приділяти увагу ряду факторів, таких як природа та вид екстрагенту, відношення між

сировиною і екстрагентом, розмір часток висушеної сировини, тривалість екстрагування, температура, гідродинамічні умови та інші аспекти.

Слід враховувати, що ефективність процесу екстракції прямо залежить від числа ключових факторів, таких як умови екстрагування, фармако-технологічні властивості рослинної сировини, її дрібність, вологість, насипна густина перед і після ущільнення, коефіцієнт набухання і поглиблення та інші.

Основною метою виготовлення екстракційних препаратів є максимальне виділення біологічно активних речовин з клітин рослинної сировини при мінімізації вмісту непотрібних баластних речовин у готовому екстракті. Це досягається завдяки вивченню умов екстрагування, вибору оптимального екстрагента та методу екстракції. Такий підхід дозволяє отримати оптимальний вміст продукту за короткий проміжок часу з раціональним використанням екстрагента, зменшити енерговитрати і мінімізувати ризики втрати активних речовин [20].

У сфері фармацевтичних технологій вивчення фізико-хімічних та фармако-технологічних характеристик вихідного матеріалу є вирішальним фактором для визначення якості кінцевого продукту і впливає на вибір оптимальної технології виробництва. Цей процес включає в себе вибір необхідного технологічного обладнання, обґрунтування методів отримання лікарських засобів, розробку режимів технологічного процесу, валідацію аналітичних методів та інші аспекти [19].

Науковці систематично досліджують актуальні питання, такі як обґрунтування параметрів екстрагування, таких як вибір екстрагента, відношення сировини до екстрагента, розмір часток сировини, температура, тривалість екстрагування, гідродинамічні умови, і ключові фактори ефективності процесу екстракції, такі як фармако-технологічні характеристики сировини, вологість, дрібність, насипна густина до і після ущільнення, коефіцієнти набухання та поглиблення, характер екстрагента, умови екстрагування і інші.

Виготовлення медикаментів із рослинної сировини значно змінюється залежно від форми кінцевого продукту, такої як настойка, рідкий, густий або сухий екстракт. Наприклад, технологічний процес для настойки включає підготовку сировини, екстрагування, відстоювання, фільтрування та пакування. Для густих екстрактів додається етап упарювання витяжки. У виробництві сухих екстрактів використовується повний перелік технологічних етапів, які використовуються у виробництві рослинно-лікарських препаратів [39].

Питання також виникають щодо процесу сушіння рослинних екстрактів. З урахуванням термолабільної природи більшості біологічно активних речовин у рослинній сировині необхідно провести швидку розпилювальну сушку або, при оптимальних температурних режимах, ліофілну та вакуумну сушку. Вибір методу сушіння є ключовим етапом при розробці технології фітосубстанції, оскільки від обраного методу залежать не тільки кількісні характеристики готового продукту, але й його фармако-технологічні властивості. Кристалічний або аморфний стан порошку також впливає на текучість, гігроскопічність, розчинність та пресування сухого екстракту.

З урахуванням вищевказаного, вибір оптимальної технології отримання лікарських засобів із рослинної сировини стає ключовим етапом для розробки нових, науково обґрунтованих методів створення фітопрепаратів. Важливо враховувати, що об'єктом досліджень не лише є вибір рослинних компонентів біологічно активних речовин (БАР), відповідальних за очікувану фармакологічну дію, але також обґрунтування вибору лікувальної форми (ЛФ) та допоміжних речовин (ДР) для подальшого створення лікарського засобу рослинного походження. Цей вибір може суттєво впливати на швидкість вивільнення біологічно активних речовин і досягнення терапевтичного ефекту.

#### **1.4. Таблетки, сучасний погляд на ЛФ.**

В сфері фармації лікувальна форма розглядається як засіб доставки лікарських речовин в організм, з особливим акцентом на природний шлях

введення, зручність транспортування, зберігання та відпуску. Таблетовані лікувальні форми вважаються одними з найпоширеніших, складаючи приблизно 50% усіх лікарських засобів. Таблетки представляють собою тверду лікувальну форму, яка отримується обробкою та пресуванням біологічно активних речовин та допоміжних компонентів і призначена для внутрішнього, зовнішнього, імплантаційного, сублінгвального або парентерального застосування [22].

Таблетки, як лікувальні форми, мають численні переваги, зокрема зручність використання для пацієнтів (оскільки більше 70-80% лікарських засобів вводиться перорально), точне дозування, повну механізацію процесу виготовлення, локалізацію дії лікарських речовин, можливість коригування смаку та запаху діючої речовини та інше. Широке застосування таблеток також пояснюється позитивним впливом на ефективність активного фармацевтичного інгредієнту (АФІ), що визначає ступінь його абсорбції та концентрацію в біологічних рідинах.

Зважаючи на вплив біофармацевтичних факторів, таких як склад допоміжних речовин і технологічний процес, біодоступність і якість таблеток стають предметом уваги. Отже, насамперед важливо зосереджуватися на обґрунтованому виборі технології для таблетування з екстрактами, щоб забезпечити мінімальну вологість маси для уникнення труднощів під час пресування [37]. Крім того, важливо, щоб таблетки були стійкими до роздавлювання та мали однорідну структуру.

Біофармацевтичні властивості та ефективність таблеток також залежать від функцій допоміжних речовин, таких як наповнення, зв'язування, ковзання, розпушування, стабілізація та дезінтеграція. З урахуванням складності хімічного складу та структурної організації фітоекстрактів важливо вибирати сучасні допоміжні речовини, щоб досягти необхідних параметрів, таких як точне дозування, задовільні органолептичні характеристики та мінімальні побічні ефекти.



Під час створення технології таблетованих лікарських форм з густими екстрактами рослин важливо враховувати їхні фармако-технічні властивості. Залежно від методів виробництва, застосування таблеток, фізико-хімічних характеристик активних речовин, їх дозування, швидкості та типу вивільнення використовуються різні допоміжні компоненти відповідно до їхньої функціональної ролі [38, 39].

Аналіз і узагальнення досліджень вітчизняних науковців за останні роки стосовно технологічних аспектів створення оптимальних складів і технологій таблетованих лікарських форм з рослинними концентрованими екстрактами виявили кілька значущих аспектів. Наприклад, вивчено вплив п'яти кількісних факторів на властивості таблеток-ядер, отриманих методом вологої грануляції з вмістом екстрактів валеріани та хмелю. При виборі допоміжних речовин і розробці раціональної технології автори врахували вологопоглинальні властивості, визначивши магній карбонат як оптимальний параметр для цього показника.

Цей метод дозволяє оптимізувати виробництво таблеток із концентрованими рослинними екстрактами, забезпечуючи необхідні властивості та якість готової продукції. Ви вказали на два ключові підходи до розробки технології таблетування з рослинними густими екстрактами, обидва використовують методи вологої грануляції для формування таблеток [29].

У першому підході встановлено взаємозв'язок між кількісними факторами, такими як додавання структуроутворюючих речовин, МКЦ, розпушувачів та етерів целюлози, і параметрами оптимізації таблеток, які містять густі екстракти валеріани та хмелю. Застосовано рівняння регресії другого порядку для математичного моделювання цих взаємозв'язків [39].

У другому підході досліджено вплив різних типів допоміжних речовин (ДР) на фармако-технологічні властивості порошкових сумішей та якість таблеток, що містять екстракт шкірки лимона. Визначено відношення вмісту ДР до властивостей таблеток і оптимізовано ці співвідношення для отримання таблеток із потрібними характеристиками.

Обидва ці підходи дозволяють систематично оптимізувати технологію таблетування для отримання високоякісних таблеток із рослинними густими екстрактами.

Ці дослідження вказують на значущість фармако-технологічних аспектів у процесі розробки таблеток із рослинними екстрактами. Оцінка та вибір оптимальних допоміжних речовин (ДР), а також оптимізація їх відношення, визначають якість та ефективність готового продукту.

### **Висновки до розділу 1**

1. Проведено аналіз та систематизовано інформацію, отриману з сучасних наукових джерел, стосовно розповсюдження та летальності серцево-судинних захворювань в Україні та світі загалом. Визначено фактори, що впливають на епідеміологічну ситуацію у сфері ССЗ, в тому числі встановлено основні клінічні прояви ІХС, інфаркту міокарда, стенокардії, дистонії нейроциркуляторного типу та кардіоневрозів із спазмами судин і їхні наслідки, які можуть сприяти розвитку інших патологічних процесів та ускладнень. Визначено місце та значення рослинних препаратів у лікуванні захворювань серцево-судинної системи.

2. Узагальнено інформацію про види, хімічний склад і фармакологічні властивості рослин роду *Fabaceae* (бобових), зокрема *Астрагалу шерстистоквіткового*, що містить флавоноїди, гідроксикоричні кислоти, вітаміни, мікроелементи, проведено узагальнення наукової літератури. Визначено потенційні можливості використання цього виду рослин для створення фітопрепаратів з широким спектром фармакологічної активності, зокрема з кардіопротекторним ефектом.

3. Проаналізовано та узагальнено наукові дані літературних джерел щодо фармако-технологічних аспектів розробки твердих лікарських засобів (ЛЗ) на основі рослинних екстрактів. Визначено стратегії вибору складників діючих речовин та особливості технологічного оброблення. Встановлено

значущість фармако-технологічних аспектів у процесі розробки таблеток із рослинними екстрактами.

## РОЗДІЛ 2

### ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Об'єкти дослідження

##### 2.1.1 Характеристика активного фармацевтичного інгредієнту

Трава шерстистоквіткового астрагалу (*Herba Astragali dasyanthi* L.) - це верхня частина астрагалу шерстистоквіткового, яку вирізають під час цвітіння на висоті 5-7 см від поверхні ґрунту та сушать в тіні або при температурі 50-55 °С. Основні активні речовини включають циклоартани і флавоноїди. Флавоноїди, такі як нарцисин (ізорамнетин-3-рутинозид) та астрагалозид (ізорамнетин-3-глюкозил (1→6)-глюкозид), представлені похідними кемпферолу, кверцетину, ізорамнетину. Циклоартани включають дазіантогенін (16,23-епокси-24,25,26,27-тетранорциклоартан-3,7,23-тріол), дазіантозид В (3-О-β-D-ксилопіранозид дазіантогеніну) та дазіантозид а (дазіантогенін-3-О-β-D-ксилопіранозил-7-О-β-D-глюкопіранозид) [1, 9]. З тритерпенових сапонінів виявлено гліциризинову кислоту. Ця трава має седативний, гіпотензивний та діуретичний ефект, і вона використовується в складі фітопрепаратів для лікування перших стадій артеріальної гіпертензії та гіпертонічної хвороби.

**Астрагалу трави шерстистоквіткового екстракт густий**— представляє собою густу, в'язку масу коричневого кольору с ароматним запахом. Виробництво екстракту виконується за аналогічним методом із ЛРС, використовуючи етанол (70%, об/об) Р.

Для ідентифікації використовується тонкошарова хроматографія (п. 2.2.27) з визначенням кверцетину та ізорамнетину [5]. Втрата в масі при висушуванні (згідно з ДФУ 1.2, п. 2.8.17) не перевищує 25,0%. Кількісне визначення здійснюється методом УФ-спектрофотометрії, де вміст поліфенольних сполук складає не менше 8,0%.

Зберігання рекомендовано в сухому, захищеному від світла місці при температурі від +5°C до +25°C. Термін придатності складає 24 місяці.

##### 2.1.2 Характеристика допоміжних речовин

Мікрокристалічна целюлоза (МЦЦ), з молекулярною формулою  $C_6nH_{10n+2}O_{5n+1}$ , представляє собою очищену та частково деполімеризовану целюлозу. З погляду фізико-хімічних властивостей, цей білий кристалічний порошок без запаху і смаку складається з пористих частинок. Доступні види мікрокристалічної целюлози відрізняються розміром частинок та вмістом вологи, що визначає їх властивості та області використання. Наприклад, продукт під назвою Avicel PH-101 має наступні параметри: номінальний розмір частинок – 50 мкм; вміст вологи – 3,0–5,0 %; насипна густина – 0,26–0,31 г/см<sup>3</sup>. Мікрокристалічна целюлоза практично нерозчинна у воді, розбавлених кислотах та більшості органічних розчинниках; вона також гігроскопічна. У фармацевтичній галузі її використовують, в основному, як розпушувач (5–15 %) або зв'язувальну речовину/наповнювач (20–90 %) у таблетках і капсулах при вологій грануляції та прямому пресуванні.

Аеросил (лат. Aërosilum), також відомий як оксил (лат. Oxylum), є колоїдним безводним діоксидом кремнію, відноситься до групи синтетичних активних високодисперсних мінеральних наповнювачів. У сфері фармації ця речовина використовується як диспергуючий агент, гелеутворювач, стабілізатор та адсорбент, що поліпшує текучість таблеток, гелів, мазей та інших змішань. Часом вона використовується як антимікробний агент із бактерицидними властивостями [23].

Аеросил (лат. Aërosilum), або відомий як оксил (лат. Oxylum), представляє собою колоїдний безводний діоксид кремнію і відноситься до групи синтетичних високодисперсних мінеральних наповнювачів. У фармації він використовується як диспергуючий агент, гелеутворювач, стабілізатор та адсорбент для покращення текучості таблеток, гелів, мазей та інших формувань. Іноді використовується як антимікробний агент з бактерицидними властивостями.

Аеросил не розчиняється у воді, розбавлених лугах і кислотах. При концентрації аеросилу у воді в межах 10–12 % утворюється слабка плинна

суспензія, при 17 % – напівтверда маса, а при 20 % – крупчаста, яка при розтиранні перетворюється на гомогенну мазеподібну масу [23, 30].

При рівномірному розподілі гідроксильних груп кожний другий атом кремнію має гідроксильну групу на поверхні, що призводить до трьох видів взаємодії аеросилу: фізичної адсорбції, хімічної адсорбції (утворення водневих зв'язків групами силанолу з водою, спиртами, кислотами тощо) та хімічних реакцій на поверхні молекули. Групи силанолу взаємодіють зі спиртами, утворюючи етери.

У виробництві лікарських засобів важливо, щоб використовуваний аеросил відзначався високою чистотою. Різниця у хімічному складі різних комерційних марок аеросилу визначається наявністю певних домішок, які виникають під час виробничих процесів. Наприклад, наявність слідів хлоридної кислоти може призводити до рН 4% водної суспензії полімеру на рівні 3,6–4,3, тому аеросил може вести себе як слабка кислота.

У виробництві таблеток колоїдний діоксид кремнію (аеросил) використовується у концентраціях 0,1–0,5% як змашувальний та розпушувальний компонент (на рівні концентрацій 0,1–2,0%), сприяючи скороченню часу розпадання таблеток, полегшуючи процес грануляції та покращуючи текучість таблетованої маси. Адсорбційні властивості аеросилу застосовуються у виробництві порошків, екстрактів та інших фармацевтичних препаратів [30].

Результати численних фармакологічних, токсикологічних та біофармацевтичних досліджень підтверджують, що аеросил, застосований внутрішньо, є безпечним для хворих, має лікувальні властивості при захворюваннях шлунково-кишкового тракту та інших запальних процесах, а також може служити джерелом кремнію для організму. Також відомо, що аеросил може сприяти скороченню гладких м'язів і судин, а також виявляє бактерицидні властивості.

Магнію стеарат (PhEur), також відомий як Magnesium stearate (BP, JP, USP), Octadecanoic acid magnesium salt (CAS 557-04-0), є сполукою, яка

складається з магнію та твердих органічних кислот. Ця речовина включає переважно магнію стеарат та магнію пальмітату ( $C_{32}H_{62}MgO_4$ ), згідно з Фармакопеею США 23 М.

Магнію стеарат одержують у формі ангідриту, дигідрату та тригідрату шляхом реакції водних розчинів магнію хлориду з натрій стеаратом або реакцією магнію оксиду (магнію гідроксиду або магнію карбонату) із стеариноювою кислотою при підвищеній температурі. Гідратна форма магнію стеарату є стабільною, а безводна форма при високій вологості повітря понад 50% абсорбує вологу та поступово переходить у тригідрат. Безводний магній стеарат отримують висушуванням гідрату при 105 °С [23, 30].

Магнію стеарат представляє собою світло-білий порошок із характерним смаком та слабким запахом стеаринової кислоти. Він широко використовується у фармацевтиці, косметичі та харчових виробах. У складі таблеток і капсул він використовується як ковзна речовина у концентраціях від 0,25% до 5,0%. Магній стеарат, будучи гідрофобною речовиною, уповільнює розчинення твердих лікарських форм, що робить його популярним у мінімальних концентраціях. Його високий вміст та тривале змішування можуть впливати на розчинення та механічну міцність таблеток.

Магнію стеарат вважається нетоксичним і не подразливим, але у великих кількостях може мати проносний ефект та подразнювати слизові оболонки. Зберігається він в щільно закритих контейнерах у сухому та прохолодному місці.

## **2.2 Методи дослідження показників якості рослинної субстанції АШТЕГ та таблеток, розроблених на його основі**

Для обґрунтування актуальності розробки таблеток кардіопротекторної дії з екстрактом Астрагалу шерстистоквіткового використовували загальнонаукові сучасні фізико-хімічні, фармако-технологічні та статистичні методи дослідження, а також узагальнення, порівняння та інтерпретація даних.

**Фракційний (гранулометричний) склад** визначався за допомогою ситового аналізу, згідно з методикою ДФУ, вид. 2, пункт 2.9.12. [25]

**Властивості вологосорбції** АФІ визначалися шляхом вивчення динаміки зміни маси наважки при експозиції в ексикаторі над насиченими розчинами калію карбонату, натрію хлориду та очищеною водою. Тиск насиченої пари при температурі 20°C відповідав відповідно 44%, 75% та 100% відносної вологості. Початковий вміст вологи в АФІ визначався за допомогою вологоміра на основі торсійних ваг типу ВТ 500.

**Насипну густину** та густину після усадки визначали відповідно до методики ДФУ, вид. 2, пункт 2.9.34, використовуючи тестер утруски моделі ETD-1020 (виробництва "Electrolab India Pvt. Ltd.", Індія). За отриманими даними насипних об'ємів розраховували індекс Карра та коефіцієнт Гауснера за формулами 2.1 та 2.2:

$$\text{індекс Карра} = \frac{100(V_0 - V_f)}{V_0} \quad (2.1)$$

$$\text{Коефіцієнт Гауснера} = \frac{V_0}{V_f} \quad (2.2)$$

де  $V_0$  – насипний об'єм до усадки, мл;

$V_f$  – кінцевий об'єм після усадки, мл.

Параметри текучості порошкоподібних проб визначалися відповідно до методики ДФУ, вид. 2, п. 2.9.36 за допомогою приладу ВП-12а (виробництво Маріупольського заводу технологічного обладнання, розташованого в місті Маріуполь) за допомогою методу нерухокої лійки та лійки з вібропристроєм. Отримані результати були виражені у відсотках на 100 г.

Показники стисливості та коефіцієнта Гауснера розраховувалися згідно з методикою ДФУ, 2 вид., п. 2.9.36. [25]

Кут природного укосу визначався за допомогою методу нерухокої лійки. Таблеткову масу пропускали через лійку, закріплену на постійній висоті, щоб утворити симетричний конус висипаного порошку. Здійснювали вимірювання



діаметра основи і висоти конусу, а потім обчислювали тангенс кута природного укосу ( $\tan \alpha$ ) за допомогою рівняння (2.3):

$$\tan \alpha = \frac{\text{висота конусу}}{0,5 \times \text{основа конусу}} \quad (2.3)$$

**Стійкість порошків до роздавлювання** визначали, виготовляючи таблетку діаметром 11 мм з досліджуваного порошку масою 0,5 г за допомогою лабораторного таблеткового пресу при тиску 120 МПа.

**Дослідження розчинності АФІ** проводили згідно з методикою, описаною в ДФУ, вид. 2, Т. 1, пункт 5.1.

**Зовнішній вигляд таблеток** оцінювали відповідно до загальних вимог до лікарської форми "Таблетки" (ДФУ, вид. 2, Т. 1) під час візуального огляду 20 таблеток кожної серії при денному освітленні на білому фоні. Серія таблеток вважалася відповідною, якщо жодна з 20 таблеток не мала наступних дефектів: виступів, заглиблень, сколів, розкриття, деформації, подряпин на поверхні. Допускалися мармуровість і вкраплення на поверхні таблеток [25, 23].

**Середню масу і однорідність маси** таблеток для одиниці дозованого лікарського засобу визначали згідно з вимогами ДФУ, вид. 2, Т. 1, пункт 2.9.5. Серія таблеток вважалася відповідною, якщо не більше двох з 20 таблеток мали відхилення від середньої маси більше  $\pm 5\%$ , і жодна з індивідуальних мас не відхилялася від середньої маси таблетки більше  $\pm 10\%$  (враховуючи масу таблетки 670 мг).

**Випробування на стійкість таблеток до стирання** проводили відповідно до вимог ДФУ, вид. 2, Т. 1, п. 2.9.7, використовуючи тестер стійкості моделі EF-2 (від фірми "Electrolab India Pvt. Ltd.", Індія). Серія таблеток вважалася відповідною за цим показником, якщо втрата в масі таблеток після випробування не перевищувала 1 %.

**Стійкість таблеток до роздавлювання** визначали за методикою ДФУ, вид. 2, Т. 1, п. 2.9.8, за допомогою тестера міцності таблеток моделі РТВ 311Е (від фірми "Pharma Test", Німеччина). Таблетку ставили на ребро та поміщали

між затискачами. Стійкість до роздавлювання (Н) таблеток діаметром 11 мм повинна бути не нижче 40 Н.

**Розпадання таблеток.** Випробування проводили відповідно до вимог ДФУ 2.0, п. 2.9.1. Таблетки без оболонки витримували випробування, якщо 6 таблеток, що перевірялися, розпадалися за час, що не перевищував 15 хвилин.

**Статистичну обробку** отриманих даних проводили за загальноприйнятими методами статистики з використанням Excel (MS Office 2019) та програми Statistica 8,0 (StatSoft Inc., США). Отримані дані аналізували з використанням методів варіаційної статистики. Прийнятний рівень значущості  $p < 0,05$ .

## **Висновок до розділу 2**

Охарактеризовано об'єкти дослідження — екстракт астрагалу шерстистоквіткового, допоміжні речовини, які мають раціональне використання. Висвітлений інформаційний матеріал відповідно до методів, що використовувались при реалізації запланованих досліджень у кваліфікаційній науковій роботі.

## РОЗДІЛ 3

### РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ АСТРАГАЛУ ТРАВИ ЕКСТРАКТУ ГУСТОГО

У даному розділі представлені основні вивчення щодо розробки складу та технології таблеток, які були розроблені на основі рослинної речовини АШТЕГ. Вибір компонентів та визначення їх кількісних характеристик, а також технологічних параметрів виробництва проведено з урахуванням результатів досліджень фізико-хімічних властивостей АШТЕГ.

#### **3.1 Вивчення фізико-хімічних властивостей субстанції АШТЕГ**

На першому етапі досліджень у ході експерименту було необхідно провести аналіз фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей рослинної речовини АШТЕГ і розглянути її стабільність для визначення терміну придатності.

З метою використання отриманого АШТЕГ як біологічно активної речовини для подальшої розробки нових лікарських засобів та створення відповідної аналітичної нормативної документації, ми провели комплексні експериментальні дослідження зі стандартизації речовини за основними показниками її якості.

Були визначені органолептичні та фізико-хімічні характеристики, такі як опис, розчинність, сухий залишок, втрата в масі при висушуванні та вміст важких металів у отриманому екстракті, з використанням загальновідомих методик, відповідно до Державного фармацевтичного університету. Об'єктом дослідження були три серії промислово виготовлених зразків рослинної речовини АШТЕГ.

Дослідження розчинності, визначення сухого залишку і значення рН (таблиця 4.3), а також вмісту важких металів в отриманих зразках АШТЕГ.

АШТЕГ має виражену гідрофільну природу: майже не розчинний у гексані, петролейному ефірі, хлороформі, мінеральних та рослинних оліях,

етанолі; легко розчинний у воді очищеній, водно-спиртових сумішах (40-70 % спирту), гліцерині, пропіленгліколі, ПЕО-400.

Показники визначення сухого вмісту в рослинній речовині АШТЕГ (таблиця 3.1.) встановлено, що дана величина коливається в межах від 76 до 80 %, що відповідає вимогам загальної монографії «Екстракти» ДФУ [25].

Таблиця 3.1.

Вміст сухого залишку та рівень рН в дослідно-промислових зразках рослинної субстанції АШТЕГ\*\*\*

№	Сухий вміст, %	рН показник
01	76,38±1,27	5,61±0,07
02	78,28±1,32	6,23±0,05
03	77,93±1,11	5,87±0,05
04	75,87±1,39	4,49±0,02
05	78,11±1,27	6,18±0,04

Результати дослідження рН розчину АШТЕГ (табл. 1) показали, що рН знаходиться в межах від 4,49 до 6,23 в залежності від серії препарату, а сухий залишок екстракту густого знаходиться в діапазоні від 75,87±1,39 до 78,28±1,32.

3.2. Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу таблеток на основі АШТЕГ

Експериментальні зразки різних серій субстанції АШТЕГ були піддані дослідженню їх фізико-хімічних властивостей. Результати випробувань, які наведені у таблиці 3.2. свідчать про те, що вміст вологи в рослинній субстанції АШТЕГ коливався в межах 20,62 –21,87 %.

В дослідженому матеріалі зафіксовано вміст поліфенольних сполук у розглянутих пробах АШТЕГ, який у перерахунку на кверцетин становив не менше 8%. Цей показник також відповідає нормативам відповідної документації. У виробництві фітохімічних препаратів важливим є визначення

вологості у густих екстрактах, оскільки це впливає на фізико-хімічні властивості та вибір технологічних прийомів для створення таблеток.

Таблиця 3.2

Фізико-хімічні показники досліджуваних серій субстанції АШТЕГ

№ зразка АШТЕГ	Вміст вологи, %	Вміст поліфенольних сполук у перерахунку на кверцетин (не менше 8 %), %
01	21,54 $\pm$ 0,62	10,08 $\pm$ 0,32
02	20,62 $\pm$ 0,63	8,83 $\pm$ 0,21
03	21,87 $\pm$ 0,44	9,47 $\pm$ 0,24
04	20,78 $\pm$ 0,66	9,56 $\pm$ 0,12
05	21,11 $\pm$ 0,55	10,04 $\pm$ 0,25

Літературні дані вказують, що оптимальним та раціональним є введення густих екстрактів без попередньої модифікації у сипкий стан при виробництві таблеток. З цього приводу ми провели фармако-технологічні дослідження, спрямовані на вибір носіїв для фітосубстанції АШТЕГ.

Всі досліджені зразки виявили високий рівень гігроскопічності. За період 24 годин вони поглиблювали від 25% до 100% вологи, що свідчить про непрактичність попереднього перетворення густого екстракту в сипкий стан за використання вивчених носіїв через їх високу вологопоглинаючу здатність. В дослідженому матеріалі зафіксовано вміст поліфенольних сполук у розглянутих пробах АШТЕГ, який у перерахунку на кверцетин становив не менше 8%. Цей показник також відповідає нормативам відповідної документації. У виробництві фітохімічних препаратів важливим є визначення вологості у густих екстрактах, оскільки це впливає на фізико-хімічні властивості та вибір технологічних прийомів для створення таблеток.

Грануляція була виконана шляхом змішування екстракту з допоміжними речовинами, а потім гранулюванням через сито із отворами діаметром 2,5 мм. Вологі гранули проходили процес сушіння при температурі (50–60) °С до досягнення залишкового вмісту вологи в межах (2,5  $\pm$  0,5) %.

Після цього було створено три експериментальних зразків сумішей, до яких додається МКЦ, Fujicalin, Кросповідон XL 10 та Пласдон S 630 як допоміжні речовини. Вибір кожної речовини визначався згідно її функціонального призначення.

Таблиця 3.3.

**Фармако-технологічні властивості досліджуваних складів тест-зразків  
таблеток АШТЕГ з допоміжними речовинами**

Склад таблеткової суміші			Показник випробування			
Склади	г	%	Текучість, с	індекс Гауснера	Насипна маса, г/мл	індекс Карра
1	2	3	4	5	6	7
Склад № 1						
АШТЕГ	0,27	41,8				
МКЦ	0,26	37,33				
Крохмаль картопляний	0,03	4,47	33,52 ± 0,15	1,29	0,542 ± 0,032	22,87
Пласдон S630	0,10	15				
Кремнію діоксид	0,01	1,4				
Загальна маса	0,67	100				
Склад № 2						
АШТЕГ	0,27	41,8				
МКЦ	0,14	19,46	26,50 ± 0,11	1,11	0,460 ± 0,010	17,53
Фуджікалін	0,25	37,34				
Кремнію діоксид	0,01	1,4				
Загальна маса	0,67	100				
Склад № 3						
АШТЕГ	0,27	41,8				
МКЦ	0,26	37,3				
Крохмаль картопляний	0,05	7,5	21,52 ± 0,08	1,07	0,452 ± 0,012	11,05
Кросповідон XL 10	0,08	12,0				
Кремнію діоксид	0,01	1,4				
Загальна маса	0,67	100				

Наприклад, МКЦ використовувалося для поліпшення технологічних характеристик таблеток (як зв'язуюча речовина та розпушувач). Fujicalin використовувався для покращення текучості, зменшення варіації ваги таблетки та удосконалення однорідності вмісту АРІ.

Важливо відзначити, що через свої унікальні властивості стосовно пресування, Fujicalin широко використовується у виробництві тонших таблеток і може частково або повністю замінювати МКЦ. Клептоза була додана як стабілізатор і для поліпшення розчинення таблеток.

Картопляний крохмаль використовується як розпушувальна речовина, створюючи систему капілярів, яка полегшує проникнення води в таблетки. До складу сумішей також були додані Кросповідон XL 10 та Пласдон S 630, які використовуються як нерозчинні таблеткові дезінтегранти та розпушувачі [30, 24]. Результати фармако-технологічних випробувань зразків сумішей АШТЕГ із вищезазначеними допоміжними речовинами представлені в таблиці.

Досліджувані зразки сумішей АШТЕГ із допоміжними речовинами (таблиця 3.3.) були піддані сухому гранулюванню через сито з розміром отворів сітки 2 мм. Цей процес забезпечив формування якісних гранул з мінімальним вмістом дрібної фракції, розмір часток якої менший за 0,2 мм.

Склад досліджуваних тест-зразків та їх фармако-технологічні характеристики наведені в таблиці 3. Отримані результати свідчать про те, що всі випробувані суміші відзначилися задовільними показниками текучості, що підтверджується значенням індексу Карра. За значеннями індексу Гауснера оптимальними виявилися зразки складів № 2 та № 3.

Далі, проведено вивчення гранулометричного складу експериментальних тест-зразків для запропонованих складів № 1–3. Фракційний (гранулометричний) склад визначає ступінь однорідності гранул, що впливає на рівномірність засипання маси у матричний простір таблеткової машини і, відповідно, на однорідність маси таблеток. Результати проведених досліджень представлені в таблиці 3.4.

*Таблиця 3.4.*

**Результати дослідження гранулометричного складу для отриманих  
гранул тест-зразків таблеток складів №№ 1–3**

Найменування досліджуваного показника гранул	Номер складу		
	1	2	3
Гранулометричний склад, %			
1000 мкм та більше	15,9	38,2	30,3
710 мкм	9,4	14,5	12,7
500 мкм	10,3	12,1	13,3
355 мкм	12,4	15,5	18,2
180 мкм	32,5	9,5	8,3
63 мкм	10,4	10,4	18,2

За результатами, представленими в таблиці 4, можна визначити, що технологічні показники однорідності гранул досліджуваних тест-зразків складів № 2 та № 3 є більш оптимальним. На наступному етапі випробувань дослідили властивості цих складів щодо вологопоглинання при 100% вологості. Отримані дані, представлені на рис. 4, вказують, що приріст вологості для тест-зразка складу № 2 через 24 години становив 15%, а для тест-зразка складу № 3 – 11%. Після цього проведено пресування досліджуваних тест-зразків таблеток складів № 2 та № 3 на таблетковому пресі з діаметром пунсонів 11 мм, після чого вони піддавалися подальшим випробуванням.

З цією метою для остаточного вибору найбільш оптимального складу таблеток нами було проведено дослідження щодо стійкості до роздавлювання та розпадання. Отримані результати наведено в табл. 3.5.

Отримані результати, які викладені в таблиці 3.5, свідчать про те, що стійкість до роздавлювання обох компонентів досліджуваних таблеток була однаковою і відповідала вимогам ДФУ. Проте розпадання складу № 3 виявилось помітно кращим, тому вибір був зроблений на його користь для подальших етапів дослідження.

*Таблиця 3.5.*

Дослідження фармако-технологічних властивостей зразків



## таблеток складів № 2 та № 3

Склад таблеток			Розпадання, хв	Стійкість до роздавлювання, Н
Склади	г	%		
Склад № 2				
АШТЕГ	0,28	41,7	10,02 ± 0,75	75,01 ± 2,35
МКЦ	0,13	19,41		
Фуджікалін	0,25	37,33		
Кремнію діоксид	0,01	1,5		
Загальна маса	0,67	100		
Склад № 3				
АШТЕГ	0,28	41,7	4,04 ± 0,15	75,02 ± 2,25
МКЦ	0,25	37,3		
Крохмаль картопляний	0,05	7,5		
Кросповідон XL 10	0,08	12,0		
Кремнію діоксид	0,01	1,5		
Загальна маса	0,67	100		

З урахуванням гігроскопічності гранул, отриманих на основі рослинної субстанції АШТЕГ з допоміжними речовинами, ми використовували аеросил як опудрювальну речовину.

Загалом відомо, що для забезпечення плинності таблеткових мас, аеросил у оптимальних кількостях створює сприятливі умови завдяки значній поверхні та однорідності часток сферичної форми. Тому на наступному етапі наших досліджень ми визначили найкращу концентрацію цієї допоміжної речовини.

Ми вивчали вплив плинності таблеткових мас, змінюючи концентрацію аеросилу від 0,1%. Згідно з результатами з наявністю аеросилу в таблетковій масі до 1%, плинність збільшується, але при концентрації більше 1%, цей показник послідовно зменшується. Оптимальною визнано концентрацію аеросилу в межах 0,75–1,0%.

Важливо відзначити, що додавання аеросилу в склад досліджуваних таблеток у найкращій кількості покращує не лише текучість таблеткової маси, але й сприяє виштовхуванню таблеток із матриці. Таким чином, для створення пластичної та змазувальної плівки на поверхні прес-інструменту також логічним є введення солі стеаринової кислоти – магнію стеарату у меншій

концентрації, ніж 1%. Це пов'язано з тим, що через гідрофобні властивості солі стеаринової кислоти може трошки погіршуватися розпадання та зменшуватися міцність таблеток.

Таблиця 3.6.

Вплив залишкового вологовмісту таблеткової маси на процес пресування та якість отриманих таблеток

Вміст вологи у таблетковій масі, %	Показники якості одержаних таблеток		Спостереження
	Стійкість до роздавлювання, Н	Стиранність, %	
Більше 8,0	–	–	Сильне підлипання таблеток до прес-інструменту
6,2±0,33	70,1±4,0	0,47±0,02	Поверхня таблеток з вкрапленнями. Часткове підлипання
4,2±0,47	65,0±2,0	0,35±0,03	Відсутній блиск таблеток
2,6±0,4	76,0±4,0	0,28±0,05	Зовнішній вигляд таблеток задовільний, підлипання відсутнє
1,8±0,25	55,0±2,1	–	Спостерігається розшарування таблеток

Примітка. n=5, P=95%.

Під час аналізу технології отримання проб таблеток було встановлено, що залишкова вологість таблеткової маси значно впливає на показники якості таблеток, зокрема на їхню рівномірність поверхні та стійкість до розчинення. Вибір оптимального рівня залишкової вологості проводили шляхом експериментів з таблетковими масами, які піддавалися пресуванню з різним вмістом води. Отримані результати, представлені в таблиці 3.6., підтверджують, що при вмісті води в таблетковій масі понад 3,5%, спостерігається неякісний зовнішній вигляд таблеток та їхнє прилипання до прес-інструменту. З іншого боку, при вмісті води менше 2% відбувається розсіпання таблеток.

Отже, на основі проведених фармацевтичних досліджень ми прийшли до висновку, що оптимальний залишковий вміст вологи в масі для таблетування повинен знаходитися в межах  $2,5 \pm 0,5\%$ . Також важливим фактором для отримання якісних таблеток є правильний тиск під час пресування, який забезпечує необхідний час розпадання та оптимальні значення стійкості отриманих таблеток.

Таким чином, на підставі проведених фізико-хімічних, фармако-технологічних та доклінічних фармакологічних досліджень нами було розроблено оптимальний склад таблеток на основі рослинної субстанції АШТЕГ та допоміжних речовин під умовною назвою «Астрокард» для лікування ССЗ наступного складу:

	г	%
Астрагалу шерстистоквіткового трави екстракту густого	0,28	41,7
Целюлози мікрокристалічної (МКЦ)	0,25	37,3
Крохмалю картопляного	0,05	7,5
Кросповідону XL 10	0,08	12,0
Кремнію діоксиду колоїдного (аеросилу)	0,01	1,5
<b>Загальна маса таблетки:</b>	<b>0,67</b>	<b>100</b>

### 3.2 Дослідження з розробки технології таблеток з АШТЕГ

Таблетки "Астрокард" були виготовлені методом вологої грануляції за наступною процедурою: спочатку вимірювали потрібні кількості рослинної речовини АШТЕГ, мікрокристалічної целюлози, картопляного крохмалю, кросповідону XL 10 та колоїдного діоксиду кремнію (аеросилу). Допоміжні речовини, такі як мікрокристалічна целюлоза, картопляний крохмаль і кросповідон XL 10, додавали до змішувача і ретельно перемішували протягом 5-10 хвилин. До взваженої субстанції АШТЕГ спочатку додають третю частину суміші допоміжних речовин і перемішують до повного їх розподілення. Після досягнення однорідної маси додають залишок

допоміжних речовин і знову перемішують до рівномірного розподілу компонентів перед переходом на стадію вологої грануляції.

Грануляцію проводять через сито з отворами розміром 3,0–2,5 мм і сушать при температурі 55-60 °С до залишкової вологості 2,0-3,0%. Висушену масу піддають сухому гранулюванню, отриманий гранулят обсипають колоїдним діоксидом кремнію (аеросилом) і знову ретельно перемішують до рівномірного розподілу компонентів таблеткової маси. Після цього проводять таблетування і знепилювання. Технологічний процесу виготовлення таблеток "Астрокард" в промислових умовах з деталями технологічних етапів їх виробництва.

Етап 1. Підготовка сировини. Послідовність кроків у технології формується в залежності від корисного об'єму змішувача. Майстер проводить розрахунок завантаження, після чого реалізує формування наважок потрібної кількості інгредієнтів у збірники відповідної місткості, відповідно до вимог виробничої рецептури. Серед інгредієнтів використовують рослинну субстанцію Астрагалу шерстистоквіткового трави екстракту густого (АШТЕГ), целюлозу мікрокристалічну, картопляний крохмаль, кросповідон XL 10 та колоїдний діоксид кремнію.

Після вимірювання сировини целюлозу мікрокристалічну, крохмаль картопляний, кросповідон XL 10, кремній діоксид колоїдний просіюють через вібросито з отворами розміром  $(0,329 \pm 0,032)$  мм. По закінченню процесу просіювання контролюють якість отриманої просіяної суміші, визначаючи однорідність просіювання візуально. Збірники, що містять просіяну сировину, маркують і ідентифікують етикетками, де вказують отриману кількість сировини, номер операції, серію, дату, прізвище та ініціали апаратника, і транспортують на Стадію 2 «Отримання вологої маси».

Етап 2. Виготовлення вологої маси проводиться у змішувачі з обертаючимися лопатями. Перед завантаженням сировини в міксер проводиться контрольне зважування просіяної сировини: мікрокристалічної целюлози, картопляного крохмалю та кросповідону XL 10. До ємності міксера завантажують допоміжні речовини, такі як мікрокристалічна целюлоза,

картопляний крохмаль та кросповідон XL 10. Після вмикання міксеру проводять перемішування протягом  $(10 \pm 3)$  хвилин до отримання однорідної суміші допоміжних речовин. Завантажують у збірник  $2/3$  отриманої суміші допоміжних речовин, а залишок  $(1/3)$ , який залишився у міксері, додають попередньо зваженої субстанції АШТЕГ та перемішують до повного розподілу допоміжних речовин. Після отримання однорідної маси додають залишок  $(2/3)$  допоміжних речовин зі збірника та проводять перемішування до рівномірного розподілу компонентів протягом  $(20 \pm 3)$  хвилин, вивантажують у збірник і передають вологу масу на Етап 3 «Вологе гранулювання».

Етап 3. Використання вертикального гранулятора визначає процес вологого гранулювання. У грануляторі встановлюється сітка з отворами розміром 3,0 мм (контроль за позначенням на сітці). Гранулятор увімкнений, і маса зі збірника подається поступово на лопаті гранулятора. Отримані вологі гранули поміщаються в збірник, який позначається і передається на Етап 4 "Сушіння вологих гранул".

Етап 4. Вивантажені вологі гранули розміщують на полицю сушільної шафи і герметично закривають її. На пульті управління встановлюється температура в камері сушільної шафи в межах  $(55 \pm 5)$  °С, і вологі гранули сушаться протягом  $(40 \pm 5)$  хвилин. За допомогою вологоміра вимірюється залишкова вологість грануляту, яка повинна становити 2–3%. Якщо вологість перевищує дане значення, процедуру сушіння продовжують протягом  $(10 \pm 3)$  хвилин і знову контролюють залишкову вологу. Після досягнення необхідного значення залишкової вологості, сухі гранули вивантажують у збірник, який маркується і передається на Етап 5 "Калібрування гранул".

Етап 5: Калібрування гранул.

Перед початком процесу калібрування встановлюється сітка у калібраторі з отворами розміром 2,5 мм (перевіряється за позначенням на сітці). Гранули розміщуються над воронкою калібратора за допомогою підйомно-поворотної колони та герметизуються з'єднання. Калібратор увімкнено, заслінка на воронці відчинена, і проводиться калібрування гранул у збірнику. Після завершення процесу калібрування гранул збірник із каліброваними гранулами позначається, вказуючи назву напівфабрикату, номер серії, зміни, час початку та закінчення

операції, дату, прізвище, ініціали та підпис оператора, майстра, і передається на Етап 6 " Обпудрювання гранул".

Етап 6: Обпудрювання гранул. Для обпудрювання гранул використовується змішувач барабанного типу, що є обертаючою камерою, приводиться в рух електродвигуном. Калібровані гранули завантажуються у ємність змішувача, додається ретельно просіяний та вимірний колоїдний діоксид кремнію. Змішувач герметично зачиняється, встановлюють швидкість обертання ємності ( $20 \pm 3$ ) обертів на хвилину та проводять перемішування до досягнення однорідної маси протягом ( $15 \pm 5$ ) хвилин. Контролюють швидкість обертання та час обпудрювання.

Етап 7: Таблетування та знепилювання. Рекомендується використовувати роторну таблеткову машину для подачі маси заготовки на прес-формуєчий вузол. Вона виконує пресування, розмелювання та автоматично визначає середню масу кожної таблетки. Заготовку завантажують в бункер таблеткового пресу, встановлюють прес-інструмент для отримання таблеток діаметром 11 мм. Після таблетування та розмелювання контролюють напівфабрикати згідно з технологічною схемою та специфікаціями

Етап 8: Фасування таблеток в блистери. Таблетки вивантажуються зі збірника у бункер блистерного автомата, де встановлюють бобіни алюмінієвої фольги та плівки полівінілхлоридної. Здійснюють фасування таблеток у контурно-ячеєчкове упакування (блістер) по 10 штук, контролюючи кількість таблеток у блистері, температуру барабану формування кишеньок та термоспаяння.

Етап 9: Пакування блистерів у пачки. Блістери та інструкції з застосування упаковуються в пачки на картонажному автоматі. Здійснюється перевірка на повноту комплектації та правильність маркування на пачці та інструкції.

Етап 10: Пакування пачок в ящики. Автомат для упаковки пачок в ящики здійснює процес упаковки у гофровані картонні ящики, приклеюючи групову етикетку до торцевої сторони. Проводиться контроль повноти комплектації ящика. Готову продукцію направляють на карантинне зберігання, а відділ контролю якості проводить аналіз якості та підготовлює сертифікат для серії продукції.

### Висновки до розділу 3

1. Розділ представляє результати дослідження розчинності, визначення сухого залишку та значень рН для отриманих зразків АШТЕГ, а також вміст важких металів. Встановлено, що показники визначення сухого вмісту в рослинній речовині АШТЕГ коливаються від 76% до 80%, що відповідає вимогам загальної монографії "Екстракти" ДФУ. Результати вимірювань рН розчину АШТЕГ свідчать, що рН знаходиться в діапазоні від 4,49 до 6,23, в залежності від серії препарату. Сухий залишок екстракту густого виявлено у діапазоні від  $75,87 \pm 1,39$  до  $78,28 \pm 1,32$ .

2. Було створено три експериментальних зразки сумішей, до яких додається МКЦ, Fujicalin, Кросповідон XL 10 та Пласдон S 630 як допоміжні речовини. Усі перевірені суміші характеризувалися задовільними показниками текучості, що підтверджується значенням індексу Карра. Продемонстровані оптимальні результати однорідності гранул, досліджені властивості водопоглинання при 100% вологості. Після цього проведено пресування випробуваних тест-зразків таблеток на таблетковому пресі, після чого їх піддали додатковим випробуванням. Для остаточного вибору найбільш оптимального складу таблеток ми провели дослідження стійкості до роздавлювання та розпадання. Таким чином, на підставі проведених фізико-хімічних та фармако-технологічних досліджень нами розроблено оптимальний склад таблеток на основі рослинної субстанції АШТЕГ та допоміжних речовин під умовною назвою «Астрокард».

## ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Аргументовано розробку, наведено оптимальний склад та проведено технологічні дослідження таблеток кардіопротекторної дії з астрагалом шерстистоквітковим.

2. Проведено аналіз та структуризовано інформацію, що була отримана з сучасних наукових джерел, щодо поширення та летальності серцево-судинних захворювань в Україні та світі загалом. Були визначені чинники, які впливають на епідеміологічну обстановку у галузі ССЗ, включаючи встановлення основних клінічних проявів ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда, стенокардії, дистонії нейро-циркуляторного типу та кардіоневрозів із судинними спазмами та їхні наслідки, які можуть сприяти розвитку інших патологічних процесів та ускладнень. Також було визначено місце та значення рослинних препаратів у лікуванні захворювань серцево-судинної системи.

3. Узагальнена інформація щодо різновидів, хімічного складу та фармакологічних властивостей рослин, що входять до роду Fabaceae (бобові). Особливий акцент було зроблено на *Astragalus dasyanthus*, який містить флавоноїди, гідроксикислоти, вітаміни та мікроелементи. Здійснено узагальнення наукової літератури. Були визначені потенційні можливості використання цього виду рослин для створення фітопрепаратів із широким спектром фармакологічної активності, зокрема з акцентом на кардіопротекторний ефект.

4. Проаналізована та узагальнена інформація, яка була здобута з останніх наукових джерел, щодо поширення та летальності серцево-судинних захворювань в Україні та в світі загалом. Визначено фактори, які впливають на епідеміологічну ситуацію у галузі ССЗ, включаючи основні клінічні прояви ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда, стенокардії, дистонії нейро-циркуляторного типу та кардіоневрозів із судинними спазмами та їхні наслідки, які можуть сприяти розвитку інших патологічних процесів та



ускладнень. Також було визначено місце та значення рослинних препаратів у лікуванні захворювань серцево-судинної системи.

5. Проаналізовано об'єкти дослідження, зокрема екстракт астрагалу шерстистоквіткового та допоміжні речовини, які мають обґрунтоване використання. Подано інформаційний матеріал відповідно до методів, застосованих у ході реалізації запланованих досліджень.

6. Проведено дослідження, які підтверджують показники якості та стабільності лікарської форми, визначено сухий залишок, рН в одержаних субстанції АШТЕГ. Визначено однорідність, вологопоглинання, пресування гранул, вивчено стійкість до роздавлювання та розпадання таблеток.

7. На основі отриманих результатів фармако-технологічних випробувань таблеток на основі АШТЕГ було обґрунтовано та експериментально розроблено склад лікарського засобу: АШТЕГ – 280 мг; МКЦ – 250 мг; картопляного крохмалю – 50 мг; кросповідону XL 10 – 80 мг; колоїдного діоксиду кремнію – 10 мг. Представлена технологія отримання таблеток з АШТЕГ методом вологого гранулювання.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Gross M. Flavonoids and Cardiovascular Disease. *Pharmaceutical Biology*. 2004. Vol. 42. P. 21–35.
2. Boland T. A., Lee V. H., Bleck T. P. Stress-induced cardiomyopathy. *Crit. Care Med*. 2015. Vol. 43, № 3. P. 686–693.
3. European Pharmacopoeia / European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care. 8th ed. Strasbourg, 2014. 3655 p.
4. Nascimento B. R., Brant L. C., Moraes D. N., Ribeiro A. L. Global health and cardiovascular disease. *Heart*. 2014. Vol. 100. P. 1743–1749.
5. Ozipek M., Donmez A.A., Calis I., Brun R., Ruedi P., Tasdemir D. Leishmanicidal cycloartane-type triterpene glycosides from *Astragalus oleifolius*. *Phytochemistry*. 2005. 66 (10);
6. Radwan M.M., El-Sebakhy N.A., Asaad A.M., Toaima S.M., Kingston D.G. Kahiricosides II–V, cycloartane glycosides from an Egyptian collection of *Astragalus kahiricus*. *Phytochemistry*. 2004. 65 (21);
7. Rawlins E. A. Bentley's Text book of Pharmaceutics. All India Travellers Booksellers Publishers & Distributors Elsevier. 2004. 725 p.
8. Sambamurthy K. *Pharmaceutical Engineering*. New Delhi: New Age International (P.) Ltd., 2007. 500 p.
9. Natural Medicines Comprehensive Database, Consumer Edition, “Astragalus”, last reviewed on December 17, 2012, accessed January 13, 2014
10. The Effects of Flavonoids in Cardiovascular Diseases / L. Ciumărnean et al. *Molecules*. 2020. Vol. 25, P. 4320.
11. National Center for Complementary and Alternative Medicine, “Astragalus”, last updated, april 2012. Accessed January 13, 2014
12. Townsend N. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *European Heart Journal*. 2016. Vol. 37, № 42. P. 3232–3245.
13. Wang A. R., Dean S. A., Grebe S. K., Hood I. C. Fatal catecholamine-induced cardiotoxicity associated with pheochromocytoma: Report of a postpartum

- case and review of the literature. Acad. Forensic Pathol. 2016. Vol. 6, № 2. P. 315-324.
14. Wei X., Zhang J., Li J., Chen S. Astragalus mongholicus and Polygonum multiflorum's protective function against cyclophosphamide inhibitory effect on thymus. Am. J. Chin. Med. 2004. 32 (5).
15. Li M, Wang W, Xue J, et al. Meta-analysis of the clinical value of Astragalus membranaceus in diabetic nephropathy. Journal of Ethnopharmacology. 2011;133(2):412-419.
16. Артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність : діагностика, клініка, лікування / Ю. М. Мостовой, і. С. Чекман, а. Г. Степанюк, Л. В. Бурдейна. Вінниця : ДП «ДКФ», 2012. 240 с.
17. Астрагал. Фармацевтична енциклопедія. Режим доступу: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2899/astragal>
18. Барчук О. З., Грошовий Т. а., Заліська О. М., Шалата В. Я. Вивчення впливу допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеток екстракту чорниці листя, екстракту козлятника трави та таурину, отриманих методом прямого пресування. Фармацевтичний часопис. 2018. № 1. С. 47–56.
19. Белей Н. М., Марценюк В. П., Белей С. Я., Грошовий Т. а. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 14. Фармацевтичний часопис. 2014. № 2. С. 123–129.
20. Васенда М. М. Сучасний стан виробництва фітопрепаратів. Фармацевтичний часопис. 2013. № 4. С. 143–147.
21. Гандзюк В. а., Дячук Д. Д., Кондратюк Н. Ю. Динаміка захворюваності та смертності внаслідок хвороб системи кровообігу в Україні (регіональний аспект). Вісник проблем біології і медицини. 2017. № 2. С. 319–323.

22. Горяча Л. М., Симоненко Н. а., Галузінська Л. В., Шпичак О. С., Кисличенко В. С. Дослідження кардіопротекторної дії пастернаку посівного трави екстракту густого. Український біофармацевтичний журнал. 2020. № 4 (65). С. 46–50.
23. Гурєєва С. М., Демчук М. Б., Грошовий Т. а. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують в лікарських засобах, що зареєстровані на території України. Фармацевтичний часопис. 2014. № 2. С. 34–40.
24. Денис а. і. Дослідження впливу кількісних факторів на фармако-технологічні властивості таблеток екстракту листя тополі китайської Фармацевтичний часопис. 2012. № 3. С. 64–66.
25. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
26. Кисличенко О. а. Фармакогностичне вивчення рослин для розробки лікарських засобів для лікування серцево-судинних захворювань : дис. ... д-ра фармацевт. наук: 22 – Охорона здоров'я; 15.00.02. Харків, 2020. 665 с.
27. Козак і. В., Мельник О. а., Белей Н. М., Грошовий Т. а. Вплив природи допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеток екстракту шкірки лимона. Фармацевтичний часопис. 2011. № 4. С. 59–63.
28. Куриленко Ю. Є. Науково-методичні підходи до оцінки технологій охорони здоров'я з фармацевтичної допомоги хворим на серцево-судинні захворювання : дис. ... д-ра філософії: 226-Фармація, 22 – Охорона здоров'я. Харків, 2019. 340 с.
29. Кухтенко О. С. Методологічні, технологічні, біофармацевтичні аспекти розробки складних екстрактів та лікарських засобів на їх основі : дис. ... д-ра фармацевт. наук: 15.00.01. Харків, 2019. 552 с.

30. Логойда Л. С., Вронська Л. В., Грошовий Т. а. Вивчення впливу допоміжних речовин на основні показники таблеток, що містять рослинні екстракти та гліцин. актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2011. Вип. XXIV, № 3. С. 52–55.
31. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т. а. Грошовий та ін. Тернопіль : ТДМУ «Укрмедкнига», 2008. 368 с.
32. Мацюк О. Д., Вишневська Л. і., Бугай а. В. Огляд асортименту екстрактів лікарських на фармацевтичному ринку України. Соціальна фармація в охороні здоров'я. 2021. Т. 7, № 3. С. 31–40.
33. Попова Н. В., Литвененко В. И. Лекарственные растения мировой флоры. Харьков : Диска-плюс, 2016. 540 с.
34. Практикум з ідентифікації лікарської рослинної сировини : навч. посіб. / В. М. Ковальов та ін. ; за ред. В. М. Ковальова, С. М. Марчишин. Тернопіль : ТДМУ, 2014. 264 с.
35. Саханда і. В. Маркетинговий аналіз рослинної сировини, що входить до складу лікарських препаратів для лікування захворювань серцево-судинної системи. Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології : зб. наук. пр. Харків : Вид-во НФаУ, 2016. С. 502–505.
36. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / за ред. В. М. Коваленка, М. і. Лутая, Ю. М. Сіренка, О. С. Сичова. 2-ге вид., перероб. та допов. Київ : МОРіОН, 2016. 192 с.
37. Симоненко Н. а., Подгайна М. В., Немченко а. С., Шпичак О. С. аналіз економічної доступності окремих груп кардіологічних препаратів в Україні за 2016–2020 роки. Фармацевтичний часопис. 2021. № 2 (58). С. 79–86.
38. Симоненко Н. а., Подгайна М. В., Немченко а. С., Шпичак О. С. Ретроспективний аналіз фармацевтичного ринку кардіологічних препаратів в Україні за 2016–2020 роки. Фармацевтичний журнал. 2021. Т. 76. № 3. С. 14–24.

39. Чубка М. Б., Вронська Л. В., Грошовий Т. а. алгоритм розробки складу і технології твердих капсул із комплексним густим екстрактом та ефірними оліями. Фармацевтичний часопис. 2014. № 1. С. 47–51.
40. Фітотерапія в кардіології: навч. посібник / Ю. І. Корнієвський, О. В. Крайдашенко,
41. М. П. Красько, Н. Ю. Богуславська, В. Г. Корнієвська. - Запоріжжя : Вид-во ЗДМУ, 2017. – 470 с.

# **ДОДАТКИ**

Міністерство охорони здоров'я України  
Національний фармацевтичний університет  
Кафедра аптечної технології ліків  
Кафедра заводської технології ліків

## Сертифікат №295

Даний сертифікат засвідчує, що

**Ніколаєнко А.Р.**

брав(ла) участь у III Міжнародній науково-практичній конференції

**"ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ТА ПРИКЛАДНІ ДОСЛІДЖЕННЯ У ГАЛУЗІ  
ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ", ПРИСВЯЧЕНІ 100-РІЧЧЮ З ДНЯ  
НАРОДЖЕННЯ Д. П. САЛА**

24 листопада 2023 р., м. Харків, Україна

Проректор з науково-педагогічної  
роботи НФаУ, проф.



Інна ВЛАДИМИРОВА

III Міжнародна науково-практична конференція  
«ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ТА ПРИКЛАДНІ  
ДОСЛІДЖЕННЯ У ГАЛУЗІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ  
ТЕХНОЛОГІЇ», присвячена 100-річчю з дня  
народження Д. П. Сала





МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА АПТЕЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ  
КАФЕДРА ЗАВОДСЬКОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ



**Матеріали**

**III міжнародної науково-практичної конференції**

*Proceedings of the III International Scientific and Practical Conference*

**ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ТА ПРИКЛАДНІ  
ДОСЛІДЖЕННЯ У ГАЛУЗІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ  
ТЕХНОЛОГІЇ, ПРИСВЯЧЕНА 100-  
РІЧЧЮ З ДНЯ НАРОДЖЕННЯ Д. П. САЛА**

**FUNDAMENTAL AND APPLIED RESEARCH IN THE  
FIELD OF PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY,  
DEDICATED TO THE 100TH ANNIVERSARY OF THE  
BIRTHDAY OF D. P. SALO**

24 листопада 2023 р.

*November 24, 2023*

Харків, Україна

*Kharkiv, Ukraine*

УДК:615.014.2:615.2

**Редакційна колегія:** проф. Котвіцька А. А., проф. Владимірова І. М., проф. Вишневська Л. І., проф. Рубан О. А., проф. Ковалевська І. В., проф. Семченко К. В., доц. Марченко М. В., доц. Ковальова Т. М., ас. Пономаренко Т. О.

**Відповідальні секретарі :** проф. Ковалевська І. В., проф. Семченко К. В.

Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології: Збірник наукових матеріалів III Міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої 100-річчю з Дня народження Д. П. Сала (м. Харків, 13 жовтня 2022 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2023.- С. 522 (Серія «Наука»)

Збірник містить матеріали III Міжнародної науково-практичної конференції «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології», присвяченої 100-річчю з Дня народження Д. П. Сала.

Розглянуті теоретичні аспекти та перспективи розробки лікарських препаратів, висвітлені напрямки наукової роботи спеціалістів фармацевтичної галузі, що стосуються питань сучасної технології створення лікарських препаратів, контролю їх якості, організаційно-економічних аспектів діяльності фармацевтичних підприємств, маркетингових досліджень сучасного фармацевтичного ринку, фармакологічних досліджень біологічно активних речовин.

Для широкого кола наукових, науково-педагогічних і практичних працівників, що займаються питаннями розробки та впровадження сучасних лікарських препаратів.

*Матеріали подаються мовою оригіналу.  
За достовірність матеріалів відповідальність несуть автори.*

УДК:615.014.2:615.2

НФаУ, 2023



їх лікування можна зробити висновок про значну частоту застосування вальпроатів та ламотриджину, що може бути зумовлено також суттєвою кількістю абсансів. Після них за частотою призначень мають бути карбамазепін, окскарбазепін, леветирацетам та топірамат.

Наприкінці дослідження, була розрахована вартість застосування альтернативних методів монотерапії сучасними ПЕП на одного пацієнта. Відповідно до проведених розрахунків вартість застосування окскарбазепіну на рік лікування парціальних нападів із вторинно генералізованими тоніко-клонічними нападами або без них для дорослого пацієнта як монотерапії становить 16 880,55 грн, а однієї дитини - 2 309,97 грн. Вартість застосування можливих альтернативних методів лікування як монотерапії на одного дорослого пацієнта коливатиметься від 1 554,00 грн (карбамазепін) до 16 822,90 грн (топірамат) на один рік лікування. Вартість року лікування однієї дитини у режимі монотерапії коливатиметься від 777,00 грн (карбамазепін) до 4 283,74 грн (топірамат).

Таким чином, найдешевшою опцією лікування у режимі монотерапії як для дорослих, так і для дітей є застосування карбамазепіну. Найдорожчою опцією лікування як монотерапії для дорослих є окскарбазепін, а для дітей – топірамат.

**Висновки.** З огляду на сучасні світові рекомендації лікування епілепсії можна стверджувати про позитивні тенденції у вітчизняній практиці епілептіології. Спостерігається збільшення призначень вальпроатів та нових ПЕП: у достатній кількості топірамату, та у недостатній – леветирацетаму, окскарбазепіну, габапентину та прегабаліну; частка застосування ламотриджину збільшується, що є сприятливим чинником, але місце вказаного препарату серед інших ПЕП, враховуючи спектр типів нападів та сучасні рекомендації, не відповідає запитам сьогодення; поступове зменшення частоти призначень барбітуратів, що є наразі виправданим.

### **АКТУАЛЬНІСТЬ РОЗРОБКИ ТАБЛЕТОК КАРДІОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ З ЕКСТРАКТОМ АСТРАГАЛУ ШЕРСТИСТОКВІТКОВОГО**

*Ніколаєнко А.Р., Ковальов В.В., Олійник С.В.*

**Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна**

**Вступ.** Проаналізувавши дані сучасних інформаційних джерел про актуальність захворюваності та смертності від серцево-судинних патологій в Україні та в світі в цілому, встановлено перспективність створення лікарських засобів для кардіопротекторної дії з рослинної сировини. Перевага надається сировині з широким терапевтичним ефектом, мінімальною побічною дією, низькою токсичністю та можливістю поєднання з іншими лікарськими засобами. Враховуючи ці особливості на увагу заслуговує Астрагал шерстистоквітковий - трав'янистий багаторічник, що належить до родини Fabaceae. Препарати астрагалу виявляють седативну, кардіотонічну та гіпотензивну дію, позитивно впливають на процеси зсідання крові.



**Мета дослідження.** Обґрунтувати актуальність розробки таблеток кардіопротекторної дії з екстрактом астрагалу шерстистоквіткового.

**Метаріали та методи.** Об'єкт дослідження — сировина астрагалу шерстистоквіткового та допоміжні речовини, які входять до складу таблеток. Для обґрунтування актуальності розробки таблеток кардіопротекторної дії з екстрактом астрагалу були використано загальнонаукові методи узагальнення, порівняння, зіставлення, аналіз.

**Результати досліджень.** Використання астрагалу в кардіопротекторних препаратах має низку переваг. Для виготовлення ліків використовують траву рослини, яку заготовляють в період цвітіння до появи на ній борошнистої роси, дуже рідко використовують корінь. Це обумовлено широким хімічним складом надземної частини рослини.

Екстракт астрагалу шерстистоквіткового містить гліциризин, сапоніни, флавоноїди та полісахариди, які мають антиоксидантну та протизапальну дію, це допомагає зменшити запалення в судинах, знизити ризик атеросклерозу, посилити скорочуваність міокарду, зменшити гіпергідратацію. Дослідження показують, що астрагал знижує кров'яний тиск, навантаження на серце, має виражену седативну та позитивну ізотропну дію, що є важливим для людей з гіпертонією та супутніми серцевими захворюваннями. Екстракт астрагалу — суміш висококонцентрованих сполук, отриманих методами екстракції та очищення.

**Висновки.** Розробка таблеток кардіопротекторної дії з екстрактом астрагалу шерстистоквіткового має актуальність в контексті збереження та покращення здоров'я серця та судин.

#### ДОСЛІДЖЕННЯ РОЗЧИННОСТІ ГРАНУЛ ВУГЛІВНИХ СОРБЕНТІВ

*Носик А. В., Савченко Д. С., Полова Ж. М., Шумейко М. В.*

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ,  
Україна

Засоби детоксикації, які використовуються шляхом морального застосування, для забезпечення сорбційної дії можуть мати різний ступінь розчинності. В залежності від того наскільки цей засіб легко розчиняється може забезпечуватися різна швидкість детоксикуючого ефекту та його повнота. При створенні нових або удосконалення вже існуючих лікарських форм до складу яких входять вуглецеві сорбенти необхідно зважати на їх високу активність при умові гідрофільного середовища. Однак забезпечення гідрофільного середовища у твердих лікарських формах майже виключено, оскільки наявність рідкого середовища перетворює тверду дозовану чи недозовану лікарську форму на препарат зовсім іншими фізико-хімічними та технологічними характеристиками.

Метою нашого дослідження було з'ясування впливу на швидкість розчинення умов висушування та охолодження після висушування гранул та впливу розмірних характеристик та геометричної форми на цей показник.





<b>ВДОСКОНАЛЕННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З COVID-19</b> <i>Негода Т.С., Полова Ж.М., Дацюк Л.С.</i>	365
<b>РОЗРОБКА ОРГАНІЗАЦІЙНО-МЕТОДИЧНОГО ПІДХОДУ ДО ОПТИМІЗАЦІЇ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ БАГАТОПРОФІЛЬНОГО СТАЦІОНАРУ АНТИСЕПТИЧНИМИ ЗАСОБАМИ</b> <i>Негода Т.С., Полова Ж.М., Величко В.В.</i>	366
<b>РОЗРОБКА МЕТОДИЧНИХ ПІДХОДІВ ДО ОПТИМІЗАЦІЇ ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ПРИ ХВОРОБАХ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ</b> <i>Негода Т.С., Полова Ж.М., Волощук А.С.</i>	368
<b>РОЗРОБКА МОДЕЛІ ОПТИМІЗАЦІЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ДОПОМОГИ НЕВРОЛОГІЧНИМ ХВОРИМ НА ЕТАПІ РЕАБІЛІТАЦІЇ</b> <i>Негода Т.С., Полова Ж.М., Фоменко Ю.Ю.</i>	370
<b>МЕТОДОЛОГІЧНІ ПІДХОДИ ДО ВИКОРИСТАННЯ ДИСТАНЦІЙНИХ ОСВІТНИХ ТЕХНОЛОГІЙ У ПРОФЕСІЙНІЙ ПІДГОТОВЦІ ФАХІВЦІВ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ПРОФІЛЮ</b> <i>Негода Т.С., Полова Ж.М., Саєвич В.В.</i>	372
<b>РОЗРОБКА КОНЦЕПЦІЇ МАРКЕТИНГОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ, ЩОДО ОПТИМІЗАЦІЇ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЕФЕКТИВНИМИ ТА ДОСТУПНИМИ ПЕРЕВ'ЯЗУВАЛЬНИМИ ЗАСОБАМИ</b> <i>Негода Т.С., Полова Ж.М., Грицай Д.В.</i>	374
<b>РОЗГЛЯД ПЕРЕЛІКІВ РЕІМБУРСАЦІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, РЕКОМЕНДОВАНИХ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДІВ В УКРАЇНІ ТА РЕФЕРЕНТНИХ КРАЇНАХ</b> <i>А. С. Немченко, А.В. Ляденко</i>	376
<b>СУЧАСНІ ЗАСАДИ ПРОВЕДЕННЯ КЛІНІКО-ЕКОНОМІЧНОГО АНАЛІЗУ ЛІКУВАННЯ ЕПІЛЕПСІЇ В УМОВАХ ФОРМУВАННЯ ДЕРЖАВНОГО ФОРМУЛЯРА</b> <i>Немченко А. С., Комарницька А.Р.</i>	378
<b>АКТУАЛЬНІСТЬ РОЗРОБКИ ТАБЛЕТОК КАРДИОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ З ЕКСТРАКТОМ АСТРАГАЛУ ШЕРСТИСТОКВІТКОВОГО</b> <i>Ніколаєнко А.Р., Ковальов В.В., Олійник С.В.</i>	381
<b>ДОСЛІДЖЕННЯ РОЗЧИННОСТІ ГРАНУЛ ВУГЛІЛЬНИХ СОРБЕНТІВ</b> <i>Носик А. В., Савченко Д. С., Полова Ж. М., Шумейко М. В.</i>	382
<b>ПОШУК ПЕРСПЕКТИВНОЇ ЛІКАРСЬКОЇ СИРОВИНИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВАГІНІТІВ</b> <i>Одерій І.В., Ковалевська І.В.</i>	384

**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**

**Анастасії НІКОЛАЄНКО**

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Обґрунтування складу та технологічні дослідження таблеток кардіопротекторної дії з екстрактом астрагалу»  
керівник кваліфікаційної роботи: Володимир КОВАЛЬОВ, к. фарм. н, доцент  
затверджений наказом НФаУ від «23» жовтня 2023 року № 233
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: січень 2024 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: аргументовано актуальність розробки та наведено оптимальний склад таблеток, що володіють кардіопротекторною, седативною, дією, , наведено промислову технологію одержання екстракту густого з трави астрагалу.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): проведено аналіз фармацевтичного ринку таблеток, які містять екстракт астрагалу, дослідили допоміжні речовини цих таблеток. Визначили фармако-технологічні характеристики рослинної субстанції. Дослідили умови екстрагування для оптимального вилучення основних груп біологічно активних речовин. Проведено аналіз і узагальнення досліджень вітчизняних науковців за останні роки стосовно технологічних аспектів створення оптимальних складів і технологій таблетованих лікарських форм з рослинними концентрованими екстрактами. Проведено дослідження, які підтверджують показники якості та стабільності лікарської форми (дослідження розчинності, визначення сухого залишку та значень рН для отриманих зразків АШТЕГ, а також вміст важких металів), дослідити результати однорідності гранул, властивості водопоглинання, пресування, дослідження стійкості до роздавлювання та розпадання.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень):  
таблиць – 6, рисунків – 1.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Володимир КОВАЛЬОВ, доцент закладу вищої освіти кафедри аптечної технології ліків	28.09.2023	28.09.2023
2	Володимир КОВАЛЬОВ, доцент закладу вищої освіти кафедри аптечної технології ліків	17.10.2023	17.10.2023
3	Володимир КОВАЛЬОВ, доцент 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.	<b>виконано</b>
2	Аналіз літературних джерел	жовтень 2023 р.	<b>виконано</b>
3	Проведення експериментальних досліджень	жовтень-листопад 2023 р.	<b>виконано</b>
4	Оформлення роботи	листопад-грудень 2023 р.	<b>виконано</b>
5	Надання готової роботи до комісії	грудень 2023 р.	<b>виконано</b>

Здобувач вищої освіти

\_\_\_\_\_ Анастасія НІКОЛАЄНКО

Керівник кваліфікаційної роботи

\_\_\_\_\_ Володимир КОВАЛЬОВ

**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.	Ніколаєнко Анастасія Романівна	Обґрунтування складу та технологічні дослідження таблеток кардіопротекторної дії з екстрактом астрагалу	Justification of the composition and technological research cardioprotective tablets with astragalus extract	доц. Ковальов В. В.	проф. Шпичак О. С.

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

Вірно: пров. фахівець деканату



Н. В. Фоменко



**ВИСНОВОК**

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

№ 124669 від « 25 » грудня 2023 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Ніколаєнко Анастасії Романівни, 5 курсу, 1а групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Обґрунтування складу та технологічні дослідження таблеток кардіопротекторної дії з екстрактом астрагалу / Justification of the composition and technological research cardioprotective tablets with astragalus extract», 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**

3%

17%

**ВІДГУК**

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

**Анастасії НІКОЛАЄНКО**

**на тему: «Обґрунтування складу та технологічні дослідження таблеток  
кардіопротекторної дії з екстрактом астрагалу».**

**Актуальність теми.** Велике значення для розвитку і впровадження в фармацевтичну практику фітотерапевтичного методу лікування має розробка і дослідження нових препаратів на основі рослинних екстрактів.

**Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.** Під час роботи здобувач вищої освіти проаналізувала дані літератури, дослідила умови екстрагування для оптимального вилучення основних груп біологічно активних речовин. Провела аналіз і узагальнення досліджень, які підтверджують показники якості та стабільності лікарської форми.

**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 Анастасії НІКОЛАЄНКО може бути представлена до захисту в Екзаменаційну комісію Національного фармацевтичного університету на присвоєння освітньо-кваліфікаційного рівня магістра.

Науковий керівник \_\_\_\_\_ Володимир КОВАЛЬОВ

«05» грудня 2023 р.

## РЕЦЕНЗІЯ

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

**Анастасія НІКОЛАЄНКО**

на тему: «Обґрунтування складу та технологічні дослідження таблеток  
кардіопротекторної дії з екстрактом астрагалу».

**Актуальність теми.** Актуальність проблеми захворюваності та смертності від серцево-судинних захворювань в Україні та по всьому світу підкреслює можливість розробки нових лікарських препаратів для покращення захисту серця, використовуючи екстракт астрагалу шерстистоквіткового.

**Теоретичний рівень роботи.** Досліджено умови екстрагування біологічно активних речовин. Встановлено показники якості та стабільності лікарської форми.

**Пропозиції автора з теми дослідження.** Запропоновано схему розробки таблеток з екстрактом астрагалу, узагальнення досліджень, які підтверджують показники якості та стабільності лікарської форми.

**Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.** Під час проведення досліджень в рамках вищої освіти здобувачка проаналізувала наукові дані, обґрунтувала склад, розробила технологію та провела технологічні дослідження таблеток кардіопротекторної дії з астрагалом шерстистоквітковим. Провела аналіз та узагальнення наукових досліджень, що підтверджують показники якості та стабільності лікарської форми.

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

**Загальний висновок і оцінка роботи.** Кваліфікаційна робота Анастасії НІКОЛАЄНКО може бути представлена до захисту в Екзаменаційну комісію Національного фармацевтичного університету на присвоєння освітньо-кваліфікаційного рівня магістра.

Рецензент \_\_\_\_\_ проф. Олег ШПИЧАК

«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 Фм19(4,6з)-01а спеціальності 226 Фармація, промислова фармація Анастасія НІКОЛАЄНКО – з доповіддю на тему «Обґрунтування складу та технологічні дослідження таблеток кардіопротекторної дії з екстрактом астрагалу» (науковий керівник, доц. Володимир КОВАЛЬОВ).

**УХВАЛИЛИ:** Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу.

**Голова**

Завідувачка кафедри, проф. \_\_\_\_\_

**Лілія ВИШНЕВСЬКА**

(підпис)

**Секретар**

доцент \_\_\_\_\_

**Ілона КОНОВАЛЕНКО**

(підпис)

## НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

### ПОДАННЯ ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувачка вищої освіти Анастасія НІКОЛАЄНКО до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Обґрунтування складу та технологічні дослідження таблеток кардіопротекторної дії з екстрактом астрагалу»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету \_\_\_\_\_ / Микола ГОЛІК /

#### Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувачка вищої освіти Анастасія НІКОЛАЄНКО представила кваліфікаційну роботу, яка за об'ємом теоретичних і практичних досліджень повністю відповідає вимогам до оформлення кваліфікаційних робіт.

Керівник кваліфікаційної роботи

Володимир КОВАЛЬОВ

«05» грудня 2023 р.

#### Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувачка вищої освіти Анастасія НІКОЛАЄНКО 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/