

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

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

на тему: **«ВИБІР ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ПРИ РОЗРОБЦІ КАПСУЛ  
З ЕКСТРАКТАМИ ГЛОДУ, КРОПИВИ СОБАЧОЇ ТА МЕЛІСИ»**

**Виконав:** здобувач вищої освіти групи Фм18(4,6)-3а  
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація  
освітньої програми Фармація

Олена ТАТАРЧУК

**Керівник:** доцент закладу вищої освіти кафедри  
заводської технології ліків, д.фарм.н., професор

Інна КОВАЛЕВСЬКА

**Рецензент:** доцент закладу вищої освіти кафедри  
технології фармацевтичних препаратів,

к.фарм.н., доцент Денис ПУЛЯЄВ

**Харків – 2023 рік**

## АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота містить 63 сторінку, 10 таблиць, 6 рисунків, список джерел літератури з 33 найменувань.

Метою роботи є обґрунтування складу лікарського засобу у вигляді капсул з антиангінальною та седативною активністю. Розглянувши етіологію і патогенез захворювань, які супроводжуються стресом як АФІ обрані екстракти глоду, меліси, кропиви собачої. На підставі проведення комплексу фізико-хімічних та технологічних досліджень визначено допоміжні речовини, що входять до складу капсул та встановлено їх раціональний вміст.

*Ключові слова:* склад, технологія, капсули, екстракти глоду, меліси, кропиви собачої

## ANNOTATION

The qualification work contains 51 pages, 10 tables, 6 figures, a list of literature sources from 33 titles.

The purpose of the work is to substantiate the composition of the medicinal product in the form of capsules with antianginal and sedative activity. Having considered the etiology and pathogenesis of diseases that are accompanied by stress, extracts of hawthorn, lemon balm, and nettle were selected as APIs. On the basis of a complex of physico-chemical and technological studies, auxiliary substances included in the capsules were determined and their rational content was established.

*Key words:* composition, technology, capsules, hawthorn extracts, lemon balm, nettle

## ЗМІСТ

<b>ВСТУП</b>	5
<b>РОЗДІЛ 1 ВПЛИВ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН НА ПОКРАЩЕННЯ РОЗЧИНЕННЯ ТА БІОДОСТУПНОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ</b>	7
1.1. Класифікація допоміжних речовин згідно ІРЕС	7
1.2 Роль багатофункціональних допоміжних речовин при фармацевтичній розробці	8
1.3 Вплив на розчинність АФІ допоміжних речовин	
1.4 Допоміжні речовини, які додаються до твердих пероральних лікарських форм для покращення розчинності та/або розчинення ліків	8 11
Висновки розділу 1	33
<b>РОЗДІЛ 2 ОБҐРУНТУВАННЯ ВВЕДЕННЯ ДО СКЛАДУ ЕКСТРАКТІВ МЕЛІСИ, ГЛОДУ КРОПИВИ СОБАЧОЇ</b>	35
2.1 Властивості активних компонентів та допоміжних речовин за нормативною документацією	27
Висновки розділу 2	49
<b>РОЗДІЛ 3 ВИЗНАЧЕННЯ СКЛАДУ ГРАНУЛЯТУ</b>	50
3.1 Визначення фізико-хімічних і технологічних властивостей сухих екстрактів меліси, глоду, кропиви собачої	50
3.2 Визначення впливу допоміжних речовин на технологічні властивості маси для капсулювання із сухими екстрактами глоду, меліси та кропиви собачої	57
Висновки до розділу 3	60
<b>ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ</b>	61
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ</b>	51
<b>ДОДАТКИ</b>	55

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АОА – антиоксидантна активність

АФІ – активна фармацевтична інгредієнт

БАР – біологічно активна речовина

БАД – біологічно активна добавка

БКС – біофармацевтична класифікаційна система

ВР – допоміжні речовини

ГПМЦ – гідроксипропілметилцелюлоза

ДФУ – Державна Фармакопея України

ІХС – ішемічна хвороба серця

ЛЗ – лікарський засіб

ЛП – лікарський препарат

ЛРС - лікарська рослинна сировина

ЛФ – лікарська форма

МКБ-10 – Міжнародна класифікація хвороб 10-го перегляду

МНН – Міжнародне непатентоване найменування

ПВС – полівініловий спирт

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Багато активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) виявляють погану розчинність і низькі швидкості розчинення у водному середовищі, такому як просвітні рідини шлунково-кишкового тракту. Біодоступність цих сполук при пероральному прийомі зазвичай дуже низька внаслідок їх поганої розчинності. Щоб покращити біодоступність цих погано розчинних лікарських засобів, застосовували стратегії композицій як засіб покращення їх розчинності у воді та швидкості розчинення. Що стосується підходів до рецептури, до складу можна включити допоміжні речовини, щоб сприяти процесу розчинення лікарського засобу, або можна сформулювати спеціальні лікарські форми, які покращують швидкість розчинення за допомогою різних механізмів. У цьому документі наведено огляд вибраних допоміжних речовин (наприклад, підлужнювачів, поверхнево-активні речовини та цукри), які можна використовувати в композиціях для підвищення швидкості розчинення, а також у спеціалізованих лікарських формах, таких як самоемульгуючі системи доставки, і способи складання, такі як комплекси включення та тверді дисперсії.

**Мета дослідження.** Метою роботи є визначення допоміжних речовин при розробці капсул з екстрактами глоду, кропиви собачої та меліси.

**Завдання дослідження:**

1. Провести скринінг АФІ для подальшого включення у склад лікарського засобу з антиангінальною та седативною активностями.
2. Провести визначення фізико-хімічних, технологічних властивостей екстрактів глоду, кропиви собачої та меліси, визначити допоміжні речовини для одержання суміші з обраними АФІ.
3. Розробити склад та технологію отримання вмісту капсул з обраними АФІ.

**Об'єкт дослідження** – екстракти глоду, кропиви собачої та меліси, наповнювачі, зв'язувальні речовини, коригенти смаку, запаху, гранулят, капсули.

**Предмет дослідження** – вибір активних компонентів та допоміжних речовин до складу капсул з антиангінальною та седативною активностями; проведення комплексу фізико-хімічних та технологічних досліджень з метою розробки складу і технології лікарського засобу у вигляді капсул.

**Методи дослідження.** В процесі роботи проведено: аналіз даних літератури, мікроскопічний аналіз, фармакотехнологічні випробування зразків з різними наповнювачами та зв'язувальними речовинами, фізико-хімічні дослідження, статистичний аналіз.

**Апробація результатів дослідження і публікації.** Результати проведених досліджень були обговорені у роботі VII міжнародної науково-практичної конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії», яка відбулася 24-25 листопада 2022 року у Національному фармацевтичному університеті (м. Харків) в онлайн режимі.

**Структура та обсяг кваліфікаційної роботи.** Кваліфікаційна робота складається зі вступу, основної частини, загальних висновків і списку використаних джерел літератури. Основна частина містить 63 сторінку, бібліографія включає 34 джерела літератури.

## РОЗДІЛ 1

### ВПЛИВ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН НА ПОКРАЩЕННЯ РОЗЧИНЕННЯ ТА БІОДОСТУПНОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Фармакологічно активні сполуки або лікарські засоби (також звані активними фармацевтичними інгредієнтами; АФІ) зазвичай не призначаються пацієнтам окремо як окремі сполуки, а складаються у ретельно розроблені лікарські форми. Фармацевтичні лікарські форми забезпечують платформу для повторюваного точного дозування, якості, ефективності, безпеки, стабільності, а також високого рівня сприйняття пацієнтами та відповідності [ 1]. Спочатку лікарські форми виготовляли шляхом простого додавання фармакологічно інертних речовин (також званих допоміжними речовинами) до АРІ для створення необхідного об'єму прийнятної одиниці дозування. Проте прогрес у фармацевтичних технологіях призвів до вибору та виробництва допоміжних речовин, які виконують специфічні функції, окрім простого створення об'єму, такі як допомога у виробництві лікарської форми та оптимізація доставки ліків із нових лікарських форм. Насправді функції допоміжних речовин у лікарських формах пов'язані з усіма різними аспектами кінцевого продукту, включаючи його технологічність, стабільність АФІ, однорідність дози, ефективну доставку АФІ в системний кровотік після введення, а також прийнятну органолептику. властивостей для максимального комплаєнсу пацієнтом [ 2 ].

#### 1.1. Класифікація допоміжних речовин згідно ІРЕС

Фармацевтичні допоміжні речовини зазвичай входять до складу лікарських форм у більших кількостях, ніж АФІ, і можуть становити близько 90% від загальної маси/об'єму лікарських засобів [ 2 , 3 ]. Міжнародна рада з фармацевтичних допоміжних речовин (ІРЕС) класифікувала фармацевтичні допоміжні речовини на основі даних про безпеку на два класи, а саме «нові хімічні допоміжні речовини» та «встановлені допоміжні речовини». Останній

клас підрозділяється на наступні підкласи: «існуючі хімічні допоміжні речовини», «існуючі хімічні допоміжні речовини — перше введення людям» і «нові модифікації або комбінації існуючих допоміжних речовин». Ці різні класи фармацевтичних ексципієнтів мають різні вимоги щодо оцінки безпеки [ 1]. Усвідомлення важливості якості та безпеки допоміжних речовин, особливо у педіатричних пацієнтів, було посилено смертю 84 дітей у 2008 році через включення гліцерину, забрудненого діетиленгліколем, до зубних порошків [ 4 ]. Отже, оновлення нормативних вимог до фармацевтичних допоміжних речовин постійно вводяться в усьому світі для забезпечення безпеки пацієнтів [ 5 ].

Клас допоміжних речовин «нові хімічні допоміжні речовини» можна підрозділити на «модифіковані допоміжні речовини» (тобто існуючі допоміжні речовини, які модифіковані щодо чистоти та/або фізичних властивостей, таких як розмір частинок), «допоміжні речовини, що піддаються обробці» (тобто, два або більше існуючих допоміжних речовин, які утворені в нову допоміжну речовину з фізичними властивостями, які не можуть бути отримані простою фізичною сумішшю та виробляються за допомогою таких процесів, як сушіння розпиленням) та «нові допоміжні речовини» (тобто нові хімічні речовини, що використовуються вперше у лікарському продукті, який може містити відомі допоміжні речовини, хімічно модифіковані) [ 6 ].

## 1.2. Роль багатофункціональних допоміжних речовин при фармацевтичній розробці

З прогресом у розробці нових систем доставки ліків потрібні більш складні допоміжні речовини для надання певних властивостей кінцевому продукту. Термін «багатофункціональні допоміжні речовини» відноситься до допоміжних речовин (які, наприклад, можуть бути спільно оброблені), які виконують кілька ролей у лікарській формі або системі доставки ліків, наприклад, матеріал наповнювача, що підлягає прямому стисненню, який також функціонує як зв'язуючий та/або дезінтегруючий засіб. Термін «допоміжні речовини високої функціональності» відноситься до однієї



допоміжної речовини, яка забезпечує додаткові функції інноваційним системам доставки ліків для покращення загальної ефективності продукту зі значними економічними перевагами. Прикладом високофункціональної допоміжної речовини є така, яка може забезпечити кращий потік.

### 1.3 Вплив на розчинність АФІ допоміжних речовин

Підраховано, що приблизно 40% ліків, які зараз відпускаються пацієнтам в аптеках, демонструють відносно погану розчинність у воді. Крім того, повідомляється, що приблизно 90% нещодавно відкритих терапевтичних сполук, які знаходяться на стадії розробки, також демонструють погану розчинність у воді. Для цих препаратів потрібні функціональні допоміжні речовини, щоб допомогти подолати їхні погані фізико-хімічні властивості. Спеціальні допоміжні речовини використовуються для виробництва лікарських форм, які можуть зменшити кількість доз шляхом зміни швидкості вивільнення ліків або покращити доставку ліків шляхом націлювання на вивільнення ліків у певній області шлунково-кишкового тракту, де всмоктування ліків є найвищим. Функціональні допоміжні речовини також використовуються для зміни формули існуючих ліків з метою виробництва більш ефективних продуктів, які є економічно ефективнішими [6, 8].

Розчинність у воді та проникність мембрани були визначені як два ключових фактори, що впливають на біодоступність лікарського засобу, як зазначено в системі біофармацевтичної класифікації (BCS). Як згадувалося раніше, багато перспективних нових ліків демонструють погану розчинність, а деякі також демонструють погану проникність мембрани [9]. Як правило, препарат, який демонструє розчинність у воді нижче 0,1 мг на мл, ймовірно, матиме обмежену біодоступність, і швидкість його всмоктування буде регулюватися швидкістю розчинення [10].

Погана розчинність у воді і, як наслідок, також низька швидкість розчинення є основною проблемою, особливо при системній доставці перорально введених БКС класів II і IV. Фізико-хімічні методи, які застосовувалися для покращення розчинності цих лікарських засобів,

включають утворення проліків, утворення солей, співосадження, випаровування розчинника та зменшення розміру (або мікронізацію). Стратегії складання, які досліджувалися з тією ж метою, включають екструзію/грануляцію з розплаву, утворення твердих дисперсій та утворення комплексів включення. Крім того, такі допоміжні речовини, як поверхнево-активні речовини, полімери, супердезінтегранти та багатофункціональні наповнювачі, були включені до лікарських форм для підвищення уявної розчинності ліків [ 11 , 12 ].

На рис. 1.1 представлена схема різних класів функціональних допоміжних речовин і методик із застосуванням функціональних допоміжних речовин, які покращують або розчинність/розчинність, і/або проникнення/поглинання через мембрану, а отже також біодоступність слабозрозчинних АФІ.

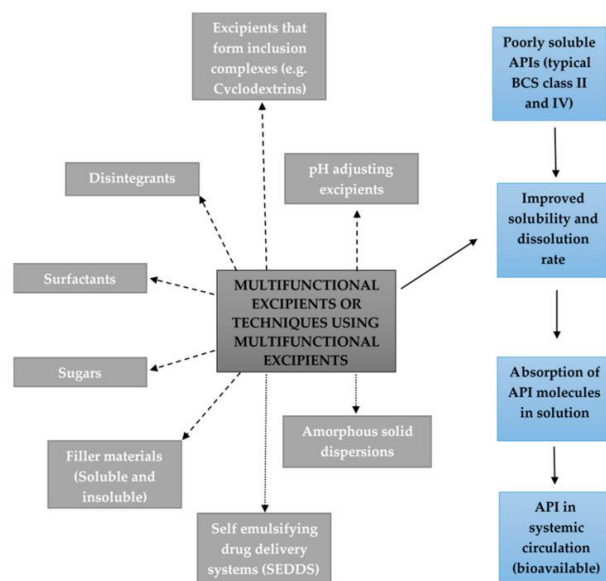


Рисунок 1.1. Різні класи функціональних допоміжних речовин і методики з використанням функціональних допоміжних речовин, які впливають на розчинність/розчинність і/або проникнення/поглинання через мембрану та, як наслідок, біодоступність важкорозчинних активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ).

2. Допоміжні речовини, які додаються до твердих пероральних лікарських форм для покращення розчинності та/або розчинення ліків

Термін «комплексоутворення» або «комплексоутворення» означає зв'язування двох або більше окремих молекул з утворенням комбінованого хімічного продукту, який діє як єдина хімічна одиниця. Однією з найбільш часто використовуваних реакцій комплексоутворення у фармацевтичних науках є комплексоутворення молекул ліків з молекулами циклодекстрину. Циклодекстрин виробляється шляхом ферментативної реакції з крохмалем з утворенням кристалічної та негігроскопічної конусоподібної молекули, яка має ідеальні властивості для комплексоутворення з певними молекулами АРІ. Молекули циклодекстрину утворюють комплекси включення з гідрофобними, неполярними молекулами, розміщуючи їх у гідрофобній порожнині конуса.

Циклодекстрини (ЦД) характеризуються тороїдальною формою з ліпофільним центром і гідрофільною зовнішньою поверхнею. Існує три природних циклодекстрини, а саме  $\alpha$ -циклодекстрин ( $\alpha$ -ЦД),  $\beta$ -циклодекстрин ( $\beta$ -ЦД) і  $\gamma$ -циклодекстрин ( $\gamma$ -ЦД), які містять шість, сім і вісім одиниць глюкози відповідно. Найбільш частим застосуванням утворення комплексів включення між циклодекстрином і АРІ є підвищення уявної розчинності у воді АФІ (зокрема тих, що належать до BSC класу II і IV). Інші застосування комплексоутворення включають покращення стабільності лікарського засобу, мінімізацію несприятливих або побічних ефектів лікарського засобу та покращення органолептичних властивостей, таких як смак і запах. Однак важливо зазначити, що не всі утворення комплексів включення завжди забезпечують збільшення розчинності та/або поглинання АФІ.

Циклодекстрини широко використовуються як допоміжні речовини, що модифікують розчинність у різних пероральних лікарських формах. Ці лікарські форми включають звичайні таблетки з негайним вивільненням, таблетки, що розпадаються, шипучі таблетки та лікарські форми з модифікованим вивільненням, включаючи системи доставки ліків із повільним або пролонгованим вивільненням. Циклодекстринам часто надають перевагу перед органічними розчинниками як засобу для підвищення

розчинності та розчинення через їх безпеку та через те, що вони добре переносяться. Крім того, прогрес у генній інженерії, технології та технологічні інновації призвів до виробництва  $\alpha$ -ЦД,  $\beta$ -ЦД, а також  $\beta$ -ЦД як фармацевтичний експіцієнт в економічно та комерційно прийнятних масштабах. Однак через відносно низьку розчинність, а також нефротоксичність  $\beta$ -ЦД, він не підходить для парентерального введення. Отже, були розроблені більш розчинні та менш токсичні похідні циклодекстину, які включають гідроксипропіл- $\beta$ -циклодекстрин (HP- $\beta$ -ЦД) і сульфобутиловий  $\beta$ -циклодекстрин (SBE- $\beta$ -ЦД) [ 16 ].

Існують приклади сприятливого впливу циклодекстринів, як функціональних допоміжних речовин на АФІ, які включають підвищену розчинність карбамазепіну за допомогою комплексоутворення з HP- $\beta$ -ЦД. Комплекс HP- $\beta$ -ЦД з карбамазепіном готували в присутності 0,1 % гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ). Утворений комплекс підвищував розчинність карбамазепіну до 95 разів порівняно з одним препаратом. Крім того, утворення комплексу карбамазепіну з HP- $\beta$ -ЦД призвело до 1,5-кратного збільшення біодоступності карбамазепіну у собак породи бигль порівняно з комерційно доступною таблеткою карбамазепіну з негайним вивільненням. Склад, що містить HP- $\beta$ -ЦД, показав максимальну концентрацію в плазмі ( $C_{max}$ )  $4951,04 \pm 1585,21$  нг/мл і площу під кривою ( $AUC_{0-\infty}$ )  $8597,85 \pm 2786,18$  нг·год/мл порівняно з  $C_{max}$   $3577,99 \pm 1444,90$  нг/мл і  $AUC_{0-\infty}$   $6000,65 \pm 2227,61$  нг·год/мл для комерційно доступної форми. Поліпшення біодоступності пояснюється збільшенням швидкості розчинення препарату, що містить комплекс HP- $\beta$ -циклодекстрин.

Показано, що таблетки, які розпадаються в ротовій порожнині (ODT), що містять комплекс включення еслікарбазепін і  $\beta$ -ЦД, який був виготовлений за допомогою технології твердої дисперсії показали 100% розчинення протягом 60 хвилин порівняно з 72% розчиненням для комерційно доступної композиції таблетки. У дослідженні *in vivo* на кроликах препарат ODT продемонстрував покращену біодоступність порівняно з комерційно

доступним препаратом, що характеризувалося  $T_{max}$  2 години,  $C_{max}$  6661,34 нг/мл і  $AUC_{0-\infty}$  49887,9 нг/мл·h порівняно з  $T_{max}$  4 год,  $C_{max}$  2534,39 нг/мл і  $AUC_{0-\infty}$  23684,7 нг/мл·год для комерційної форми [ 21 ].

Тверді пероральні лікарські форми, незалежно від механізму вивільнення ліків, мають пройти процес розпаду. Включення розпушувача у тверді пероральні лікарські форми зазвичай сприяє швидшому та/або інтенсивнішому розчиненню порівняно з композицією, яка не містить розпушувача. Таким чином, розпушувач є важливим компонентом у твердих пероральних лікарських формах для забезпечення максимальної фармацевтичної доступності та, як наслідок, прийнятної біодоступності препарату.

Механізми, за допомогою яких розпушувачі розщеплюють лікарські форми на більш дрібні частини, включають набухання, виділення тепла внаслідок посилення взаємодії між частинками, екзотермічну вологу, відштовхування частинок і відновлення деформації частинок. Механізм набухання полягає в тому, що частинки дезінтегратора набухають і розширюються під впливом вологи. Це призведе до відштовхування сусідніх частинок, що призведе до розширення лікарської форми, що призведе до її розпаду. Важливо забезпечити достатню кількість порожнеч у лікарській формі при складанні препарату з дезінтегратором, що набухає, щоб дозволити достатній кількості вологи, щоб увійти в лікарську форму, щоб ініціювати процес набухання [ 23 ].

У порівняльному дослідженні крохмалю та натрію кроскармелози допоміжні речовини були досліджені як супер розпушувачі у складі таблеток ірбесартану (препарат VCS класу II), що швидко розпадаються, отриманих за допомогою вологого гранулювання. Концентрації ірбесартану та інших допоміжних речовин підтримувалися постійними, єдиними змінними були концентрація крохмалю та натрію кроскармелози. Ці два розпушувача були досліджені при концентраціях 2,5%, 5% і 10% мас./мас. у таблетках. Пероральні лікарські форми ірбесартану забезпечували відстрочену та

пролонговану фармакологічну дію через його погану розчинність у кишкових рідинах. Для цього препарату існує потреба у швидкій гіпотензивній дії, і цю потребу може задовольнити таблетка, що швидко розпадається, що забезпечує швидко високу концентрацію препарату в шлунково-кишковому тракті. Склад таблеток, що містить 5% мас./мас. крохмалю як розпушувача, забезпечив ступінь розчинення 97,5% порівняно з препаратом чистого ірбесартану, який досягав лише 43,4% розчинення через 60 хв. Включення крохмалю призвело до 2,25-кратного збільшення ступеня розчинення ірбесартану та 1,17-кратного вищого ступеня розчинення, ніж у комерційно доступного продукту ірбесартану. Композиція, що містить кроскармелозу натрію як супердезінтегрант, забезпечила ступінь розчинення 97,9%. Ця швидкість розчинення у 2,26 рази вища, ніж у чистої форми ірбесартану, і в 1,18 рази вища, ніж у продукту, який зараз є на ринку.

В іншому дослідженні валсартан був у формі таблетки, що швидко розпадається, використовуючи натрій крохмальгліколят і кросповідон у різних концентраціях. Згідно з останніми дослідженнями, валсартан виявився перспективним лікарським засобом для лікування педіатричної гіпертензії, особливо у пацієнтів, які страждають або на діабет, або на ниркову недостатність [ 26 ]. У результатах, отриманих у цьому дослідженні, було показано, що всі композиції таблеток, які містять найвищий відсоток супердезінтегранта (5% мас./мас. ), можуть розпадатися протягом 2 хв. Результати розчинення показали, що і крохмальгліколят натрію (5% мас./мас.), і кросповідон (5% мас./мас. ) показали найвищий відсоток розчинення, а також найшвидшу початкову швидкість розчинення. Результати антигіпертензивної активності *in vivo* композицій таблеток узгоджувалися з результатами розпаду та розчинення, що вказує на те, що композиції таблеток, які містять 5% мас./мас. крохмальгліколят натрію та 5% мас./мас. кросповідону, показали найкращі результати зниження артеріального тиску. Композиції в таблетках знижували артеріальний тиск на 60 і 20 мм рт.ст., відповідно, для композиції, що містила 5 % мас . /мас. натрію крохмальгліколят протягом першої години

після перорального прийому. Еталонний препарат пероральної суспензії спромігся знизити артеріальний тиск лише на 10 мм рт. ст. протягом 3 годин оцінки *in vivo*. Таблетки, що швидко розпадаються, виявляли антигіпертензивний ефект через 15 хвилин після прийому, тоді як пероральна суспензія виявляла перші ознаки антигіпертензивної дії через 60 хвилин після перорального прийому. Ранній розпад і вивільнення активного інгредієнта з композицій таблеток, що швидко розпадаються, сприяли ранньому початку дії та, швидше за все, були опосередковані швидшим і ефективнішим всмоктуванням валсартану [ 25 ].

Відомо, що розпад твердої пероральної лікарської форми та розчинення активного інгредієнта після процесу розпаду має вирішальне значення та може бути етапом, що обмежує швидкість всмоктування лікарського засобу. Було доведено, що включення розпушувачів у тверді пероральні лікарські форми підвищує швидкість розпаду твердих пероральних лікарських форм і, отже, підвищує відсоток розчинення, біодоступність і фармакологічний ефект певних активних інгредієнтів.

Для розчинення слабо кислих і основних лікарських речовин особливе значення має рН прикордонного шару (або застійного дифузійного шару) на поверхні твердих частинок ліків [ 27 ]. Швидкість розчинення слабо кислих і основних лікарських засобів можна підвищити шляхом включення допоміжних речовин, що регулюють рН, до складу, який здатний змінювати рН застійного дифузійного шару або мікросередовища. Допоміжні речовини, що регулюють рН, змішують з іншими інгредієнтами твердої пероральної лікарської форми перед пресуванням у таблетки або наповненням оболонки капсули. При розпаді лікарської форми ці допоміжні речовини розчиняються в рідинах шлунково-кишкового тракту. Потім ці допоміжні речовини викликають коригування рН застійного дифузійного шару завдяки забезпеченню  $H^+$  або  $OH^-$  іони (залежно від того, чи потрібно зменшити або збільшити рН), що сприяє розчиненню активного інгредієнта, змушуючи його молекули більше існувати в іонізованому стані [ 28 , 29 , 30 ].

Приклади допоміжних речовин, що регулюють рН, які можна використовувати для покращення швидкості розчинення слабких основних лікарських засобів, включають органічні кислоти (наприклад, лимонну кислоту, винну кислоту та вугільну кислоту). Після розпаду твердої лікарської форми органічна кислота розчиняється в навколишньому шлунковому соку та знижує рН застійного дифузійного шару, що оточує кожен частинку ліків, створюючи бажане середовище для розчинення та, як наслідок, абсорбції лужних ліків. Кислотні препарати, з іншого боку, демонструватимуть кращу розчинність, а також швидкість розчинення в лужному мікросередовищі, оскільки вони будуть існувати більше в іонізованому стані [ 28 , 29 , 30 ].

У дослідженні, яке вивчало вплив бікарбонату натрію ( $\text{NaHCO}_3$ ) і карбонату кальцію ( $\text{CaCO}_3$ ) на фармакокінетику парацетамолу після перорального введення людям, було показано, що включення  $\text{NaHCO}_3$  (630 мг) у таблетки призвело до швидше всмоктування парацетамолу, про що свідчить нижче значення  $T_{\text{max}}$  і вище значення  $C_{\text{max}}$ . Крім того, включення  $\text{NaHCO}_3$  також зменшило варіабельність поглинання. Збільшення всмоктування парацетамолу при включенні  $\text{NaHCO}_3$  у композиціях для таблеток частково пояснюється збільшенням швидкості розчинення *in vivo*. Однак цікаво відзначити, що цей ефект не спостерігався при включенні  $\text{CaCO}_3$ , і причина цього поки що не виявлена. В іншому дослідженні поєднання  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (залужнювач) і полоксамер 407 (полімер, який використовується у складі наноемульгуючої твердої дисперсії) з ацеклофенаком (погано розчинний у воді слабо кислий препарат) призвели до збільшення швидкості розчинення препарату *in vitro*. Збільшення швидкості розчинення пояснюється поєднанням трьох механізмів, а саме модуляції рН мікросередовища, зміни кристалічності препарату та забезпечення більш сприятливого середовища для формування наноемульсії. У подальшому дослідженні, також з використанням ацеклофенаку як модельного препарату, було показано, що включення  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  у складі двошарових таблеток призвело до покращеної розчинності та вищої концентрації в плазмі порівняно з контрольною композицією у собак породи



бігль. Крім того, було показано, що включення  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  покращує безпеку ліків *in vivo* (зменшує шлунково-кишкові кровотечі). Цей покращений профіль безпеки пояснюється впливом на рН мікросередовища та зменшенням розміру частинок препарату.

Впровадження твердої дисперсії у складі лікарської форми вважається одним із найефективніших способів покращення розчинності АФІ у воді та, як наслідок, його біодоступності. Тверда дисперсія описує дисперсію одного або кількох активних інгредієнтів у матеріалі матриці-носія. У більшості випадків матриця складається з полімеру, і приклади включають PVP (полівінілпіролідон), НРМС (гідроксипропілметилцелюлоза), НРМСР (фталат гідроксипропілметилцелюлози), хітозан, СМС (карбоксиметилцелюлоза), альгінат натрію та гліколят крохмалю натрію. Система твердої дисперсії містить потенційну енергію, яка доступна для сприяння максимальному вивільненню ліків. Після досягнення певної ділянки в шлунково-кишковому тракті людини, сприятливої для розчинення та всмоктування ліків завдяки певним сприятливим властивостям навколишнього середовища, з дисперсії буде виділятися максимальна концентрація препарату. Тверді дисперсії можна приготувати за допомогою таких методів, як розпилювальна сушка, сублімаційна сушка, спільне осадження, методи плавлення, екструзія гарячого розплаву та надкритичне осадження рідиною тощо.

При складанні аморфної твердої дисперсії препарат диспергують в полімерній матриці в аморфному стані. Дослідження показали, що аморфна тверда дисперсія активного інгредієнта підвищує розчинність і біодоступність порівняно з кристалічним станом того самого препарату. Показано, що аморфні частинки ліків мають вищу вільну енергію Гіббса порівняно з кристалічною формою, що збільшило розчинність препарату. Біодоступність представленого на ринку продукту Tasigna<sup>®</sup> Nilotinib є відносно низькою і становить приблизно 30%, що також характеризується значною варіабельністю. Тверду дисперсію нілотинібу готували за допомогою сушіння розпиленням. Нілотиніб був молекулярно диспергований у Soluplus<sup>®</sup>, графт-

сополімер на основі поліетиленгліколю, полівінілацетату та полівінілакапролактаму у співвідношенні 1:7. Ця тверда дисперсія продемонструвала значне збільшення розчинності препарату. Чи призведе збільшення розчинності цього препарату до відповідного збільшення біодоступності, слід досліджувати шляхом подальших досліджень *in vivo*.

У недавньому клінічному дослідженні препарату позаконазол тверда дисперсія була створена за допомогою екструзії гарячого розплаву для диспергування позаконазолу в матриці гідроксипропілметилцелюлози (HPMC) ацетатсукцинату (HPMC-AS). Ацетат сукцинат гідроксипропілметилцелюлози (HPMC) є полімером, що демонструє рН-чутливі реакції в шлунково-кишковому тракті людини. Результати показали, що диспергування позаконазолу в HPMC-AS викликає перенасичення препаратом у всьому шлунково-кишковому тракті та профіль всмоктування, який менше залежить від рН шлунка, у стані їжі або натще у здорових людей. Це дослідження показало, що композиція з уповільненим вивільненням забезпечує більш достатнє вивільнення посаконазолу порівняно з пероральним розчином посаконазолу. Це дослідження показало, що абсорбція посаконазолу натщесерце значно покращилася, а також спостерігалось подальше всмоктування в шлунково-кишковому тракті завдяки уповільненому вивільненню посаконазолу.

У дослідженні, проведеному з дутастеридом (інгібітор 5- $\alpha$ -редуктази), комерційно доступним як Avodart ®, активний інгредієнт був розроблений у вигляді твердої дисперсії. Тверду дисперсію готували методом випарювання розчинника за допомогою вакуумного ексикатора. Гідрофільні наповнювачі також були включені для посилення розчинення ліків. Порошкоподібна дисперсія дутастериду в поєднанні з поліетиленгліколь-1000-сукцинатом токоферолу, лаурилсульфатом натрію та мікрокристалічною целюлозою виявилася успішною комбінацією для покращення його розчинення, а також його біодоступності. Токоферол поліетиленгліколь-100-сукцинат є похідним вітаміну Е і використовувався як солюбілізуючий агент для посилення

розчинення ліків. Лаурилсульфат натрію був включений як поверхнево-активна речовина для підвищення змочування твердої пероральної лікарської форми, а мікрокристалічна целюлоза була включена як носій для інгібування перекристалізації дутастериду. Середовище-носій також забезпечувало стабільне середовище для активного інгредієнта та інших ексципієнтів. Тверда дисперсія дутастериду виявилася успішною, і було відзначено значне збільшення відсотка розчинення на 10–20%. Відсоток біодоступності також збільшився порівняно з Аводартом® у вигляді м'яких капсул.

Куркумін, екстракт, отриманий з *Curcuma longa*, нещодавно привернув увагу завдяки фармакологічній активності, яку виявляє ця природна сполука. Згідно з останніми дослідженнями, куркумін забезпечує антиангіогенні, антимікробні, протизапальні, антиоксидантні та протиракові властивості. Куркумін можна віднести до IV класу BCS через його гідрофобні властивості та низьку розчинність у воді. У спробі поліпшити розчинність і проникність мембрани куркуміну була виготовлена аморфна тверда дисперсія з використанням хитозану як матриця-носій. Цей олігосахарид забезпечував низьку в'язкість гідрофільного середовища, а також підвищував можливість покращення проникності мембрани шляхом відкриття щільних утворень у шлунково-кишковому епітелії. Отримані результати довели, що використання цього олігосахариду значною мірою пояснює розчинність і проникність куркуміну. Вивчаючи результати цього дослідження, стало очевидно, що розчинність аморфної твердої дисперсії з куркуміном і олігосахаридом Chitosan® виявила результати солубілізації 97,85–101,21 мкг/мл порівняно з 60,62 мкг/мл, досягнутим для звичайного куркуміну. Результати видимої проникності через біологічні мембрани показали збільшення в 1,72-4,44 рази порівняно з показниками звичайного куркуміну. Хітозан виявився успішною матрицею-носієм для приготування аморфної твердої дисперсії для забезпечення більш ефективної доставки куркуміну.

Солубілізація АФІ у шлунково-кишкових рідинах після перорального введення вважається фундаментальним кроком для оптимальної проникності

та біодоступності. Крім того, не всі АФІ та допоміжні речовини, що використовуються в композиціях таблеток, мають хороші властивості змочування водою, і функціональні допоміжні речовини необхідні для підвищення їх змочування.

Поверхнево-активні речовини включені в тверді пероральні лікарські форми для зменшення енергетичного бар'єру між середовищем розчинення та АРІ, що забезпечить ефективніше змочування. Поверхнево-активні речовини є амфифільними речовинами, які містять у своїй молекулярній структурі як гідрофобні (неполярні), так і гідрофільні (полярні) функціональні групи.

Поверхнево-активні речовини здатні утворювати міцели вище критичної концентрації міцел (СМС) у водних рідинах, таких як рідини в шлунково-кишковому тракті. Ці міцели можуть збільшити розчинність погано розчинних у воді активних інгредієнтів шляхом включення цих молекул у ліпофільні ядра міцел.

Аніонні поверхнево-активні речовини також відомі як амфифільні поверхнево-активні речовини, оскільки вони містять у своїй структурі як полярні, так і неполярні функціональні хімічні групи (наприклад, лаурилсульфат натрію (SLS)). Інші поверхнево-активні речовини включають катіонні поверхнево-активні речовини, які зазвичай використовуються як дезінфікуючі засоби (наприклад, цетримід), неіонні поверхнево-активні речовини (наприклад, алкілбетаїн) і амфотерні/цвіттеріонні поверхнево-активні речовини (наприклад, полісорбати). Поверхнево-активні речовини, які найчастіше використовуються в твердих пероральних лікарських формах, це SLS, полуксамери та d- $\alpha$ -токоферол поліетиленгліколь сукцинат.

У дослідженні було показано, що додавання 5% мас./об концентрації SLS значно збільшило швидкість розчинення целекоксибу, і протягом перших 20 хвилин тесту на розчинення відбувалося втричі швидше. Лаурилсульфат натрію продемонстрував здатність підвищувати розчинність таких лікарських засобів, як трамадолу гідрохлорид, метокарбамол, діазепам, алпразолам,

габапентин, буспірон і ацетамінофен. Підвищена розчинність активного інгредієнта відбувалася лише тоді, коли було досягнуто СМС.

Згідно з дослідженням додавання до складу d- $\alpha$  токоферол поліетиленгліколь сукцинату (TPGS), що містить протираковий препарат паклітаксел, як було доведено, значно підвищує розчинність і біодоступність цього препарату. Розчинність паклітакселу у воді різко зросла після досягнення СМС (0,2 мг/мл) TPGS, і вона зросла в 38 разів при поєднанні з 5 мг/мл TPGS. Коли комбінацію паклітаксел-TPGS вводили пероральне щурам, було виявлено значне збільшення всмоктування препарату. AUC паклітакселу збільшилася в 1,5 рази при одночасному застосуванні з TPGS. Солубілізація паклітакселу призвела до вищої концентрації лікарського засобу, доступного в місці всмоктування, що призвело до загального збільшення біодоступності паклітакселу.

У дослідженні було вивчено вплив солубілізації різних поверхнево-активних речовин на протизапальний препарат ібупрофен. У цьому дослідженні неіонні поверхнево-активні речовини (Tween® 20, 40, 60 і 80) та аніонні поверхнево-активні речовини (додецилсульфат натрію та лаурилетокси (3) сульфат натрію) додавали до окремих розчинів ібупрофену. Постійну концентрацію кожної поверхнево-активної речовини додавали до відповідних розчинів ібупрофену, і аналізували силу взаємодії поверхнево-активних речовин з ібупрофеном за допомогою термодинамічної обробки. Було очевидно, що всі поверхнево-активні речовини, проаналізовані в цьому дослідженні, показали підвищену розчинність ібупрофену через солубілізацію. Що стосується неіоногенних поверхнево-активних речовин, то з результатів цього дослідження стало ясно, що підвищена солубілізація ібупрофену відбулася із збільшенням кількості іонів вуглецю, виявлених у гідрофобних ланцюгах полісорбатів (Tween®). Поверхнево-активні речовини додецилсульфат натрію, лаурилетокси сульфат натрію та Твін® 80 виявив підвищену розчинність у воді приблизно в 200 разів. Поверхнево-активна речовина, яка показала найбільше збільшення розчинності ібупрофену, була

Tween ® 80, і цей полісорбат також був єдиним у цьому дослідженні, що містить подвійний зв'язок у гідрофобному ланцюзі.

Самоемульгуючі системи доставки ліків (SEDDS) представляють собою тип системи доставки ліків на основі ліпідів, які емульгуються в шлунково-кишковому тракті, і їх можна розділити на три групи щодо розміру крапель емульсії після утворення емульсії в шлунково-кишковому тракті. SEDDS — це емульсійні системи доставки, що складаються з розмірів крапель  $>300$  нм, тоді як SMEDDS (самомікоремульгуюча система доставки ліків) складається з крапель розміром  $<250$  нм, а SNEDDS (самонаноемульгуюча система доставки ліків) складається з крапель розміром  $<100$  нм. SEDDS складається з ізотропної суміші ліпідів/олій, поверхнево-активні речовини, суповерхнево-активні речовини та співрозчинники. У більшості композицій поверхнево-активна речовина є водорозчинною, тоді як доповерхнево-активна речовина є ліпідорозчинною. SEDDS зазвичай вводять перорально у формі м'яких желатинових капсул або спресованих таблеток. Після найменшого збовтування лікарської форми в шлунково-кишковому тракті після введення в шлунково-кишковому тракті почнеться ефект самоемульгування. Розробка SEDDS є відносно новою галуззю, і досі існують невирішені проблеми щодо методу його виробництва та оптимальної комбінації допоміжних речовин. Тому зараз проводяться дослідження щодо S-SEDDS (тверда самоемульгуюча система доставки ліків) для створення більш фізико-хімічно стабільної та життєздатної лікарської форми для перорального введення. У більшості композицій поверхнево-активна речовина є водорозчинною, тоді як доповерхнево-активна речовина є ліпідорозчинною. SEDDS зазвичай вводять перорально у формі м'яких желатинових капсул або спресованих таблеток. Після найменшого збовтування лікарської форми в шлунково-кишковому тракті після введення в шлунково-кишковому тракті почнеться ефект самоемульгування.

Згідно даних літератури ліпофільний BCS препарат класу II набуметон досліджувався для можливого включення в SNEDDS. Спочатку були

приготовлені різні зразки, включаючи різні концентрації препарату, Tween® 80 (поверхнево-активна речовина), поліетиленгліколь 400 (доповерхнево-активна речовина), капріол-90 (масло/ліпід) і водну фазу деіонізованої води. Набуметон (40% мас./мас. ) розчиняли в капріолі-90, після чого суміш Tween® 80 і поліетиленгліколь 400 (PEG 400) додавали до масляної фази в малих контрольованих кількостях, додаючи по краплях водний розчин деіонізованої води в умовах безперервного завихрення, поки не стали помітними стабільні SNEDDS. Відповідно до отриманих результатів було визначено, що один склад має розмір краплі 55,06 нм ( $\pm 5,67$  нм). Ця композиція містила 40 % мас./мас. набуметону, 22 % мас./мас. капріолу-90 (масло), 16 % мас./мас. Tween® 80 і 4 % мас. PEG 400. Що стосується результатів дослідження розчинення *in vitro*, то цей SNEDDS виявив загалом 95,61% вивільнення препарату, з яких 66% вивільнилося протягом перших 4 годин тесту на розчинення. Була виготовлена суспензія, що містить комерційно доступну таблетку набуметону. Ця суспензія показала 48,53% вивільнення ліків, що означає, що композиція SNEDDS забезпечила 1,97-кратне збільшення вивільнення ліків протягом 4 годин. Оцінку біодоступності *in vivo* проводили на щурах лінії Wistar (масою 200–250 г). Результати біодоступності *in vivo* узгоджувалися з результатами розчинення, які показали, що значення  $C_{max}$  45,38 нг/мл можна було досягти за допомогою композиції SNEDDS, у той час як лише 23,95 нг/мл було отримано для комерційної суспензії таблетки, виявивши 1,89 -кратне збільшення  $C_{max}$  для SNEDDS.

Інший приклад успішного впровадження системи доставки ліків на основі ліпідів у формі SMEDDS з симвастатином, був розроблений та оцінений у порівнянні з комерційним продуктом Zocor®. Симвастатин має гідрофобні властивості та погано розчиняється у шлунково-кишковому тракті людини, що призводить до відносно низької біодоступності. Різні композиції SMEDDS готували шляхом розчинення симвастатину в неповерхнево-активній речовині. Після цього поверхнево-активну речовину та масляну фазу змішували разом. Суміш поверхнево-активної речовини та масляної фази

додавали по краплях до суміші, що містить симвастатин і ко-поверхнево-активну речовину, і під час процесу змішування застосовували вортекс для забезпечення адекватного змішування. Було підготовлено п'ять композицій SMEDDS, які склалися з різних концентрацій капріолу 90 (масло), лаурогіколю 90 (масло), карбітолу (доповерхнево-активна речовина), PEG 400 (доповерхнево-активна речовина), поліпропіленгіколю (доповерхнево-активна речовина), кремофор EL (поверхнево-активна речовина) і деіонізована вода. Вивільнення ліків *in vitro* оцінювали за допомогою методу USP 2 з буферним середовищем при pH 6,8. Оцінку *in vitro* проводили за допомогою перорального введення композицій SMEDDS собакам породи бігль. Результати як *in vivo*, так і *in vitro* для композиції з найменшим середнім розміром краплі 33 нм виявили набагато більше вивільнення препарату, ніж комерційна таблетка, і виявили  $C_{max}$  35,35 нг/мл порівняно з комерційним продуктом, що демонструє  $C_{max}$  18,19 нг/мл. Ця композиція показала відносний відсоток біодоступності 159%.

Цукор і допоміжні речовини, що містять цукор, протягом багатьох років використовуються як багатофункціональні допоміжні речовини в таблетках прямого пресування, а також в інших твердих пероральних лікарських формах. Найбільш часто використовувані допоміжні речовини типу цукру включають сахарозу прямого пресування (95% сахарози та 5% сорбіту), ефіри сахарози, лаурат сахарози (неіонна поверхнево-активна речовина), кристалічну мальтозу, маніт і глюкозу. Спочатку допоміжні речовини на основі сахарози використовувалися для маскування смаку, але в даний час вони також використовуються для додаткових цілей, таких як пресування таблеток, гідрофільні/гідрофобні подвійні властивості та включення в наносуспензії та наночастинки у вигляді ефірів сахарози.

У дослідженні щодо створення твердої дисперсії, що містить лаурат сахарози та гемфіброзил, тверда дисперсія була утворена за допомогою технології плавлення. Це дослідження включало оцінку токсичності, щоб довести, що поверхнево-активна речовина на основі сахарози не має таких же



токсичних ефектів, як багато інших поверхнево-активних речовин. Дія різних концентрацій (1%, 5%, 10% і 15% мас./мас) лаурату сахарози досліджували на розчинення препарату. Результати розчинення показали, що оптимальне вивільнення гемфіброзилу відбувалося з використанням лаурату сахарози в концентраціях 5–10%, отримуючи 100% вивільнення гемфіброзилу протягом 10 хвилин порівняно з 30% вивільненням, досягнутим через 10 хвилин із суспензії гемфіброзилу. Ці результати довели значне збільшення розчинення гемфіброзилу лауратом сахарози. Оцінка цитотоксичності лаурату сахарози на клітинах Caco-2 показала, що концентрації лаурату сахарози, які сприяли найкращому розчиненню гемфіброзилу (5% і 10% мас./мас. ), були нетоксичними.

Манітол виробляється за допомогою процесу каталітичного гідрування природних цукрів глюкози або фруктози. Ця функціональна допоміжна речовина добре розчиняється у воді, не гігроскопічна, нетоксична та мало чутлива до нагрівання. Манітол загальноновизнаний як безпечний, і ця допоміжна речовина часто використовується у фармацевтичному виробництві твердих лікарських форм. Манітол складається з високопористих частинок з відносно великою площею поверхні. Об'єднання АРІ з манітом створює високопористу порошкову суміш з покращеною змочуваністю водою та швидкістю розчинення. Нещодавні дослідження показали, що введення маніту в складі за допомогою фізичних сумішей, методів плавлення або методів замішування може значно збільшити швидкість розчинення АФІ.

У дослідженні, проведеному Yadav et al. [ 57], маніт, складений з кетопрофеном трьома різними методами (тобто технікою розплаву, фізичною сумішшю та методом замішування), виявив збільшення швидкості розчинення кетопрофену, яка прямо корелювала з концентрацією доданого маніту. Композиції кетопрофен : маніт у співвідношеннях 1:1, 1:3 і 1:5 були зроблені для кожного з трьох методів, утворюючи загалом дев'ять композицій. З результатів цього дослідження стало зрозуміло, що всі співвідношення 1:5 (кетопрофен : маніт) продемонстрували найкращі результати щодо

вивільнення препарату через 30 хвилин у середовищі рН 1,2. Три зразка, що містять маніт, перевершували суспензію чистого кетопрофену щонайменше на 51% у всіх трьох способах приготування. Найвищий ступінь розчинення через 30 хвилин становив 72,28% для кетопрофену, приготовленого за допомогою методу змішування. Метод плавлення та метод фізичної суміші призвели до вивільнення препарату 66,34% та 63,76% відповідно. За даними літератури, покращені результати розчинення були отримані завдяки вищого змочування порошкової суміші, а також завдяки меншому розміру частинок, отриманих після дисперсії лікарського засобу в маніті, створюючи більшу площу контактної поверхні. Внесок зменшення розміру частинок у розчинення також підтверджено дослідженням щодо лікарського засобу мелоксикаму, де розмір частинок мелоксикаму змінювався та диспергувався в манітолі. Результати цього дослідження показали збільшення вивільнення препарату з меншими розмірами частинок мелоксикаму та збільшенням концентрації маніту. Кілька досліджень показали, що маніт може підвищити швидкість розчинення гідрофобних препаратів за допомогою більш ніж одного механізму, наприклад, притягувані молекул води до лікарської форми завдяки кращого змочування лікарської форми, що також спричиняє збільшення швидкості розчинення активного інгредієнта.

Наповнювач — це допоміжна речовина, яка зазвичай використовується у твердих пероральних лікарських формах для забезпечення достатньої маси та об'єму. Багатофункціональні наповнювачі тепер використовуються в твердих пероральних лікарських формах для виконання більш ніж однієї функції. Існують дві основні групи фармацевтичних наповнювачів, а саме водорозчинні та нерозчинні у воді наповнювачі. Наповнювачі для оральних твердих лікарських форм вибираються так, щоб допомогти досягти найкращого можливого профілю вивільнення ліків із лікарської форми в середовищі шлунково-кишкового тракту людини.

МКЦ (мікрокристалічна целюлоза) є одним із найбільш часто використовуваних наповнювачів у фармацевтичній промисловості для

виробництва таблеток і кульок, що стискаються прямо. МКЦ — це очищена целюлоза, яка частково деполімеризована і одержується з волокнистого рослинного матеріалу (наприклад, деревини). У недавньому дослідженні антиоксидант кверцетин поєднали з МКЦ за допомогою технології кристалізації, яка називається кристалізацією в псевдозрідженому шарі. МКЦ поміщали в киплячий шар, а потім додавали ацетон певних концентрацій. Потім частинки кверцетину диспергували на поверхні частинок МКЦ після зневоднення. Випробування розчинення *in vitro* проводили протягом 2 годин у 0,1 М НСІ, щоб показати рН шлунку 1,2. Антиоксидантну дію препаратів кверцетину оцінювали *in vitro* за допомогою аналізу поглинання DPPH (2,2-дифеніл-1-пікрілгідразил). Знижене значення абсорбції DPPH вказує на посилення антиоксидантної дії кверцетину. Розчинення значно збільшилося порівняно з контрольною композицією кверцетину. Найефективніша композиція показала більш ніж подвійне вивільнення препарату (34,8%) лише через 5 хвилин порівняно з контрольною композицією кверцетину (15,6%). Загальне вивільнення препарату через 2 години становило 76,2% для найефективнішої композиції та 56,4% для контрольної композиції кверцетину. Оцінка антиоксидантів *in vitro* виявила постійне збільшення інгібіторного ефекту, причому значення були значно вищими, ніж контрольна композиція кверцетину через 20, 60 і 120 хвилин. Дисперсія частинок кверцетину на поверхні МКЦ зменшила розмір частинок лікарського засобу в усій суміші, тим самим збільшуючи площу поверхні, доступну для контакту із середовищем розчинення, і таким чином збільшуючи розчинення лікарського засобу, а також антиоксидантний ефект для контрольної композиції кверцетину. Оцінка антиоксидантів *in vitro* виявила постійне збільшення інгібіторного ефекту, причому значення були значно вищими, ніж контрольна композиція кверцетину через 20, 60 і 120 хвилин.

Прикладом водорозчинного наповнювача, який широко використовується у фармацевтичній промисловості протягом багатьох років, є лактоза. Найпоширенішими формами лактози, що використовуються в

твердих пероральних лікарських формах, є моногідрат кристалічної альфа-лактози, бета-лактоза (кристалічна безводна лактоза) і аморфна лактоза. Поглинання середовища розчинення в лікарській формі є важливим для досягнення оптимального розчинення та біодоступності активного інгредієнта всередині лікарської форми. Створення твердої пероральної лікарської форми з розчинним у воді розчинником, який притягує воду до лікарської форми, може сприяти підвищенню швидкості розчинення гідрофобних/погано розчинних у воді АФІ.

Існують дані літератури, що лактозу використовували як носій для нанодисперсії, що містить бікалутамід. Бікалутамід — це лікарський засіб класу II за BCS, який погано розчиняється в шлунково-кишкових рідинах, що призводить до низької розчинності та біодоступності. Було показано, що малий розмір частинок цього препарату викликав агломерацію порошкових сумішей, і найкраще зберігати цей препарат диспергованим у носії. Нанодисперсії були створені за допомогою методу рідкого осадження, диспергуючи частинки бікалутаміду на поверхні лактози, створюючи велику площу контактної поверхні для оптимальної розчинності. Інші зразки містили різні функціональні допоміжні речовини, також розроблені для покращеного розчинення. Усі препарати, що містять функціональні допоміжні речовини, показали посилене розчинення та вивільнення ліків із нанодисперсій. Усі склади продемонстрували рівне або більше ніж 50% вивільнення ліків протягом перших 10 хвилин, але дисперсія, складена з використанням лактози як носія, показала 94% вивільнення ліків протягом 10 хвилин і 99% вивільнення протягом 2 годин. Також було розроблено композицію МКЦ-бікалутамід, яка показує менше 50% вивільнення препарату протягом 10 хвилин і лише 85% вивільнення через 2 години. Контрольна композиція бікалутаміду вивільняла лише 30% через 10 хвилин і 78% через 2 години. Експериментальні склади порівнювали з референтним препаратом на ринку Casodex. Експериментальні зразки порівнювали з референтним препаратом на ринку (Casodex®), який показав 60% вивільнення препарату через 10 хв.

Комбінація лактози та бікалутаміду показала не тільки швидше вивільнення АРІ, але й загальний вищий відсоток вивільнення протягом 2-годинного періоду оцінювання. Ключ до успіху в цьому дослідженні був опосередкований більш дрібними частинками погано розчинного у воді препарату, диспергованим на частинках водорозчинного носія, що притягує воду до складу.

Короткий перелік допоміжних речовин, які були досліджені та використані у лікарських формах для покращення розчинності та швидкості розчинення лікарських засобів, наведено у табл. 1.1.

**Характеристика допоміжних речовин, які використовуються в різних типах лікарських форм для покращення розчинності та швидкості розчинення ліків**

Допоміжна речовина	Підрозділ допоміжних речовин	Приклад препарату	In Vitro/ In Vivo	Тип лікарської форми
циклодекстрини	β-циклодекстрин	Еслікарбазепін	in vitro + in vivo	Таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині (тверда дисперсія)
	HP(2-гідроксипропіл)-β-циклодекстрин	Карбамазепін, Напроксен	in vitro + in vivo	Таблетки негайного вивільнення/ таблетки, вкриті кишковорозчинною оболонкою
дезінтегранти	Кроскармелоза натрію та крохмаль	Ірбесартан	in vitro + in vivo	Швидко розпадається таблетка прямого пресування
	Натрію крохмальгліколят і кросповідон	Валсартан	in vitro + in vivo	Таблетки прямого пресування, що швидко розпадаються
допоміжні речовини, що регулюють рН	Лимонна кислота	Кетоконазол	in vitro + in vivo	Фізсуміш (гранули)
	Винна кислота	Кетоконазол	in vitro +	Фізсуміш (гранули)

Допоміжна речовина	Підрозділ допоміжних речовин	Приклад препарату	In Vitro/ In Vivo	Тип лікарської форми
			in vivo	
	Гідрокарбонат натрію	Парацетамол	in vitro + in vivo	Матрична таблетка 3 контрольованим вивільненням
	Кальцію карбонат	Парацетамол	in vitro + in vivo	Матрична таблетка 3 контрольованим вивільненням
	ді-карбонат натрію	Ацеклофенак	in vitro + in vivo	Матрична таблетка 3 контрольованим вивільненням
	ді-карбонат натрію	Ацеклофенак	in vitro + in vivo	Наноемультуючі тверді дисперсії на основі GUC (Gelucire 44/14)
Тверді дисперсії	Токоферолу поліетиленгліколь-1000-сукцинат	Дутастерид	in vitro + in vivo	Фізична суміш (тверда дисперсія)
	Прищеплений сополімер на основі поліетиленгліколю, полівінілацетату та полівінілакапролактаму	нілотиніб	в пробірці	Інкапсульована фізична суміш (суміш, висушена розпиленням)
	Гідроксипропілметилцелюлоза ацетат сукцинат	Позаконазол	in vitro + in vivo	Таблетка 3 уповільненим вивільненням

Допоміжна речовина	Підрозділ допоміжних речовин	Приклад препарату	In Vitro/ In Vivo	Тип лікарської форми
	Хітозан	Куркумін	in vitro + in vivo	Аморфна тверда дисперсія
ПАР	Лаурилсульфат натрію	Целекоксиб, трамадол, метокарбамол, діазепам, алпразолам, буспірон, габапентин ацетамінофен	в пробі рці	Таблетка прямого пресування
	Tween 20, Tween 40, Tween 60, Tween 80, додecilсульфат натрію лаурилетокси сульфат натрію	Ібупрофен	в пробі рці	Розчин для перорального застосування
	D-α-токоферол поліетиленгліколь 1000 сукцинат	Паклітаксел	in vitro + in vivo	Пероральна суміш
	D-α-токоферол поліетиленгліколь 1000 сукцинат	Дутастерид	in vitro + in vivo	Фізична суміш (тверда дисперсія)
SNEDDS	Capryol-90, Tween 80 і PEG-400	Набуметон	in vitro + in vivo	Усні СНЕДДС
SMEDDS	капріол 90, лаурогліколь 90, карбітол, ПЕГ 400,	Симвастатин	in vitro +	Оральний SMEDDS



Допоміжна речовина	Підрозділ допоміжних речовин	Приклад препарату	In Vitro/ In Vivo	Тип лікарської форми
	поліпропіленгліколь і кремофор EL		in vivo	
Мукоадгезивний/ мукопроникаючий полімер	Хітозан	Телмісарта н	in vitro + in vivo	Оральні кокристали
	Хітозан	Карведило л	in vitro + in vivo	Оральні наночастинки
цукри	Лаурат сахарози	Гемфіброзил	в пробі рці	Тверда дисперсія для перорального застосування
	Манітол	Кетопрофе н	in vitro + in vivo	Оральні кокристали
	Манітол	Мелоксика м	in vitro + in vivo	Оральні кокристали
Розчинні та нерозчинні наповнювачі	МКЦ	кверцетин	in vitro + in vivo	Оральні кокристали
	Лактоза	бікалутамі д	в пробі рці	Оральна нанодисперсія

### Висновки розділу 1

Для покращення розчинення погано розчинного АФІ у оральній лікарській формі можна застосувати різні підходи, починаючи від включення функціональних наповнювачів і закінчуючи такими методами, як приготування твердих дисперсій та мікронізація частинок АФІ. Приклади

допоміжних речовин, які можуть збільшити розчинність і швидкість розчинення АРІ, включають циклодекстрини, дезінтегранти, допоміжні речовини, що регулюють рН, природні полімери, поверхнево-активні речовини, суповерхнево-активні речовини, масла/ліпіди та цукри.

Встановлено, що різні класи функціональних допоміжних речовин мають певний і сприятливий вплив на розчинність/розчинність і, як наслідок, біодоступність слабозчинних АФІ. Для певних груп допоміжних речовин, таких як супердезінтегранти та допоміжні речовини, що регулюють рН, дослідження *in vivo* та клінічні дослідження здаються обмеженими. Крім того, у більшості досліджень використовувався лише один, погано розчинний АФІ як типова сполука.

Визначення правильного способу отримання препарату та використання відповідної допоміжної речовини щодо АФІ може призвести до відповідного фармакологічного ефекту за допомогою введення нижчої дози, що може мати значні наслідки для зменшення побічних ефектів.

## РОЗДІЛ 2

### ОБҐРУНТУВАННЯ ВВЕДЕННЯ ДО СКЛАДУ ЕКСТРАКТІВ МЕЛІСИ, ГЛОДУ КРОПИВИ СОБАЧОЇ

Меліса лікарська (*Melissa officinalis* L.; LB) — це багаторічна трава, яка росте в Середземноморському регіоні та південно-центральної Європі, а також успішно культивується в кількох країнах, таких як сільськогосподарські дослідницькі організації на Тайвані. Меліса широко використовується як кулінарна, ароматична та лікарська рослина, в останньому випадку як у традиційній, так і в альтернативній медицині.

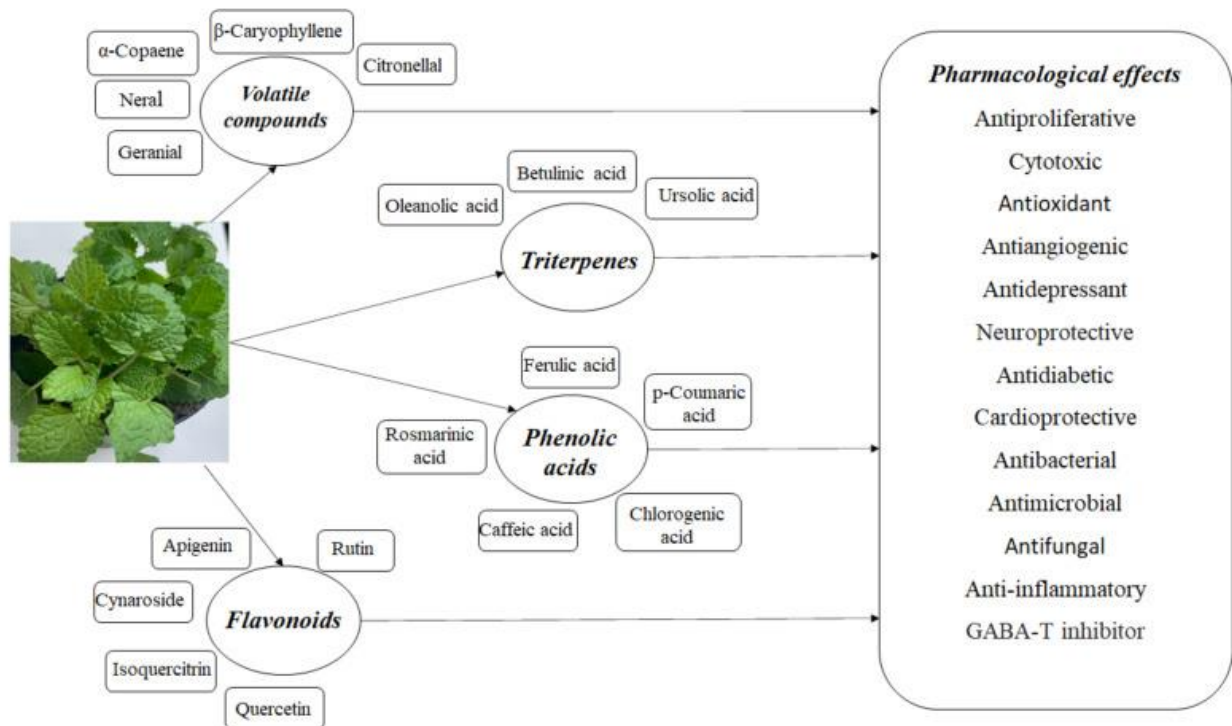


Рисунок 2.1 Склад меліси лікарської та її фармакологічна дія

Основними активними сполуками, присутніми в мелісі, є флавоноїди, такі як галлова кислота, катехін, хлорогенова кислота, кавава кислота,

еллагова кислота, епікатехін, рутин і кверцетин, які мають протимікробну та сильну антиоксидантну дію (рис. 2.1). Основними діючими речовинами меліси лікарської є фітонциди (гераніал, нерал, цитронелал і гераніол), тритерпени (урсолова кислота і олеанолова кислота), фенольні сполуки (розмаринова кислота, кавова кислота і протокатехінова кислота) і флавоноїди (кверцетин, рамноцитрин, лютеолін). Ефірна олія зазвичай вважається відповідальним терапевтичним проказником для більшості біологічних дій.

Ефірна олія меліси лікарської, отримана зі свіжих або висушених квіток, листя та гілок цієї рослини шляхом дистиляції водяною парою або хімічної екстракції, характеризується свіжим лимонним запахом і світло-жовтим кольором.

Ефірна олія, отримана з листя меліси лікарської, важлива завдяки своїм фармакологічним ефектам і одержується в невеликих кількостях, на відміну від інших рослин родини губоцвітих. Основний і допоміжний компоненти ефірної олії висушеного листя меліси лікарської є леткими сполуками, які містяться в різних концентраціях (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

**Компоненти ефірної олії, отриманої з висушеного листя меліси лікарської**

Назва компонента	Концентрація компонентів ефірної олії, %
(E)-Каріофілен	1.06–6.8
Каріофілен оксид	1,3–43,55
Цитронелаль	0,4–20,3
Гераніальна (цитральна А)	6.22–51.21
Геранілацетат	0,5–19,3
Нераль (цитраль Б)	4.28–35.02
$\alpha$ -кадинол	5.64
$\alpha$ -копайн	0,1–7,02
$\beta$ -каріофілен	1.3–29.14
(2E)-Нонен-1-ал	0,2
(E)-Неролідол	0,2
(E)- $\alpha$ -бергамотен	1.24

Назва компонента	Концентрація компонентів ефірної олії, %
(E)- $\beta$ -іонон	0,9
(E)- $\beta$ -Оцимен	0,1–0,5
(EE)-геранілліналоол	1,59
(Z)- $\beta$ -Оцимен	0,1
1,2-бензолдикарбонова кислота, бутил-2-метилопропіловий ефір	0,6
1,8-дегідро-цинеол	0,1
14-Гідрокси-9-епі-(E)-каріофілен	0,2
1-октен-3-ол	0,2–0,3
3,5-гептадісенал,2-етіліден-6-метил	0,4
3-октанон	0,2
6-Метил-5-гептен-2-ол	0,2–1,7
Бензол ацетальдегід	0,3
Камфен	0,38–1,38
Камфора	0,1–0,4
Карвакрол	0,3–1
Каріофіленол	0,5–2,23
цис-2Н-3а-метил-октагідро-інден-2-он	4,7
Цис-Хризантенол	0,7–1,7
Цис-розовий оксид	0,1–0,2
Цитронелол	0,4–1,88
Цитронеллилацетат	0,1
Дигідроцитронеллолу ацетат	0,3
Гераніол	0,6–0,7
Гермакрен Д	0,2–2,0
Епоксид гумулену II	0,2–1,29
iso Aromadendren epoxide	0,46
Ізогераніальний	1,4–2,0
Ізоментол	2,4
Ліналоол	0,3–0,5
Ліналоол + транс-сабінен гідрат	0,5–0,8
Ментол	0,3
Метилцитронеллат	0,5–2,78
Метилевгенол	0,1
Метилгеранат	0,2–0,4
Мірцен	0,1–0,3

Назва компонента	Концентрація компонентів ефірної олії, %
н-ейкозан	0,6
Нерол	0,2
Нерилацетат	0,1
н-генейкозан	0,4
н-нонанал	0,1–0,4
пара-Мента-1(7),8-дієн	0,1
р-цимен	0,1
Фітол	3.64
Епоксид розфурану	0,6–0,7
Сабінене	0,4
Тимол	0,1–3,1
т-Мууролол	0,59
транс-лимоненоксид	0,6
транс-пара-Мента-1(7),8-дієн-2-ол	2.3
Транс-Роуз оксид	0,1
Валентний	0,1
$\alpha$ -гумулен	0,2–2,6
$\alpha$ -калакорен	0,76
$\alpha$ -Кубебене	0,42–1,23
$\beta$ -кубебен	0,1
$\beta$ -пінену оксид	1.1
$\beta$ -сесквіфелландрен	0,97
$\gamma$ -кадинен	0,76–1,77
$\gamma$ -Терпінен	0,3–0,5

Цитрусовий аромат меліси лікарської зумовлений наявністю ізомерів цитралю, а також меншої кількості цитронелалу та геранілацетату. Цитраль є ациклічним монотерпеновим альдегідом, який складається з рацемічної суміші двох ізомерів: гераніалу (транс-цитраль або цитраль А) і нералю (цис-цитраль або цитраль В); це основна сполука в ефірній олії меліси лікарської, підвиду лікарської. У дослідженні, проведеному на рослинах сімейства *Lamiaceae* виявлено найвищий вміст гераніалу (23,3%), потім нералю (16,0%) і каріофіленоксиду (15,8%) у *Melissa officinalis*.

Меліса лікарська вважається лікарською рослиною завдяки численним фармакологічним ефектам, пов'язаним з її хімічним складом (табл. 2.2).

### Фармакологічні ефекти екстрактів меліси лікарської

Ефект	Модел	Дозування або концентрація	Перевірені системи	Результати	Тип екстракту
Антипроліферативний	в пробірці	20, 100, 250 мкг/мл	Клітини раку молочної залози MDA-MB-231 і здорові клітини HaCat	Гальмівна дія на міграцію та проліферацію обох типів клітин	етанольний екстракт
	в пробірці	50%	Лінія клітин раку товстої кишки людини (HCT-116)	50% спиртовий екстракт показав значні відмінності після 72 годин лікування, зменшивши проліферацію клітин до значень, близьких до 40%.	етанольні та водні екстракти
Протипухлинний	в пробірці	Різна концентрація	Лінії пухлинних клітин людини: MCF-7, AGS і NCI-H460	Отримані дані показали, що етаноловий екстракт демонструє найвищий потенціал інгібування росту клітин серед усіх протестованих ліній клітин пухлини людини	етанольні, метанольні, гідрометанольні, гідроетанольні та водні екстракти
Антиоксидант	в пробірці	Різна концентрація	Енцефалічна тканина самців щурів Вістар	Ефективний засіб для профілактики різних неврологічних захворювань, пов'язаних з окисним стресом	етанольні, метанольні та водні екстракти
	в пробірці	1, 2,5, 5 і 10 мг/мл	Аналіз активності	Хороша антиоксидантна активність	ефірне масло



Ефект	Модел	Дозування або концентрація	Перевірені системи	Результати	Тип екстракту
			поглинання радикалів DPPH, тест відбілювання β-каротину та аналіз ABTS		
Антиангіогенний	in vitro, in ovo	50 мкг/мл	Дві лінії клітин раку молочної залози, MCF-7 і MDA-MB-231	Найвищу клітинну інгібіторну активність виявляв 96% спиртовий екстракт	етанольні екстракти та метанольні екстракти
Кардіопротекторний	у природніх умовах	25, 50 і 100 мг/кг маси тіла * (4,23/8,46/16,91 мг/кг маси тіла *)	Щури	Антиоксидантна та кардіопротективна дія проти аритмій, спричинених ішемією та ішемією-реперфузією	спиртовий екстракт листя
Антиноцицептивний антигіперглікемічний	у природніх умовах	0,01, 0,02 і 0,04 мг/день (0,0063/0,0126/0,0252 мг/кг маси тіла *)	Дорослі самці щурів Вістар	Тривале пероральне введення ефірної олії (в ефективній дозі 0,04 мг/день) може пригнічувати хімічну гіпералгезію у щурів з діабетом.	ефірне масло
Анксиолітичний антидепресант	у природніх умовах	50, 75 і 150 мг/кг маси тіла/добу * (3,91/5,86/11,72 мг/кг маси тіла *)	Миші-альбіноси BALB/с	Водно-спиртовий екстракт (75 і 150 мг/кг) значно змінив поведінку, схожу на тривогу та депресію.	водно-спиртовий екстракт
Нейропротекторний	в пробірці	5, 10, 50, 100, 500 мкг/мл	Кортикальна система культури нейронів	Захисний вплив на нейрони головного мозку	масло бальзам

Ефект	Модел	Дозування або концентрація	Перевірені системи	Результати	Тип екстракту
	у природних умовах	50, 100, 200 і 400 мг/кг маси тіла * (8,35/16,71/33,41/66,83 мг/кг маси тіла *)	Самці щурів	Лікування 100 мг/кг олії значно послаблювало підвищену активність каспази-3-подібної протеази	масло бальзам
інгібітор ГАМК-Т	в пробірці	0–4 мг/мл	Мозок щура	Фітохімічна характеристика неочищеного екстракту визначила розмаринову кислоту як основну сполуку, відповідальну за активність (40% інгібування при 100 мкг/мл), оскільки вона становила приблизно 1,5% сухої маси листя	метанольний екстракт
Антикінетопластидні	в пробірці	31,25, 62,5, 125, 250 мкг/мл	<i>T. cruzi</i> , <i>L. brasiliensi</i> , <i>L. infantum</i>	Потенційне джерело натурального продукту, що має дію проти лейшманії та трипаносоми	етанольний екстракт
Знеболювальний	у природних умовах	5, 10, 20 мг/кг маси тіла * (0,87/1,73/3,46 мг/кг маси тіла *)	Самці щурів Вістар	Інtrateкальне введення може значно зменшити біль, спричинений гарячою водою та формаліном, у самців щурів Вістар	водно-спиртовий екстракт
снодійний	у природних умовах	200, 400 і 800 мг/кг маси тіла * (14,81/29,61/59,23 мг/кг маси тіла *)	Самці швейцарських мишей	Екстракти можуть бути корисні при безсонні	водно-спиртові екстракти
Антидіабетичний	у природних	0,0125 мг/добу	db/db миші	Антигіперглікемічний засіб	ефірне масло

Ефект	Модел	Дозування або концентрація	Перевірені системи	Результати	Тип екстракту
	дніх умов				
	у природних умов	0,4%, 0,8% (мас. / мас.)	Оцука Лонг-Еванс Токусіма жирні щури	Ефективна терапевтична стратегія лікування ожиріння та діабету 2 типу	екстракт трав
Анти-Альцгеймера	в пробі рці	8,8 мг/мл	GSK-3B, СК-1δ і BACE-1	Найкраща активність для інгібуючої активності ск-1δ з максимальними значеннями інгібуючої концентрації на половині (IC50) нижче 250 мкг/мл	метанольний екстракт
Спазмолітичний	ex vivo	1, 5, 10, 25 і 50 мг/мл	Різні сегменти шлунково-кишкового тракту мишей	Місце- та дозозалежний вплив на скорочувальну активність шлунково-кишкового тракту	водно-етанольний екстракт листя
Противірусні ліки	в пробі рці	1,5–150 мкг/мл	Клітини RC-37	Висока віруліцидна активність щодо HSV-1	водний екстракт
Противігрибковий	в пробі рці	15,5–2000 мкг/мл	Патогенні для людини гриби	Хороша противігрибкова активність	етанольні екстракти
		0,25–2 мкл/мл	Фітопатогенні гриби яблук		ефірне масло
антибактеріальний	в пробі рці	10 і 15 мг/мл	<i>E. coli</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>S. aureus</i> і <i>S. Typhimurium</i>	Значний антимікробний ефект	ефірне масло

*Leonurus cardiaca* L. (пустирник) – це багаторічна трав'яниста рослина, що походить з Азії та Південно-Східної Європи, яка в наш час широко поширена у всьому світі. Рослина історично використовувалася як кардіотонічний засіб і для лікування гінекологічних захворювань (таких як аменорея, дисменорея, менопаузальна тривога або післяпологова депресія). Склад *L. cardiaca* був представлений на рис. 2.2, що складається з фуранових дитерпенів (лабданів), алкалоїдів (особливий інтерес представляє стахідрин), стеринів, іридоїдів, флавоноїдів, урсолової кислоти, мінералів та інших.

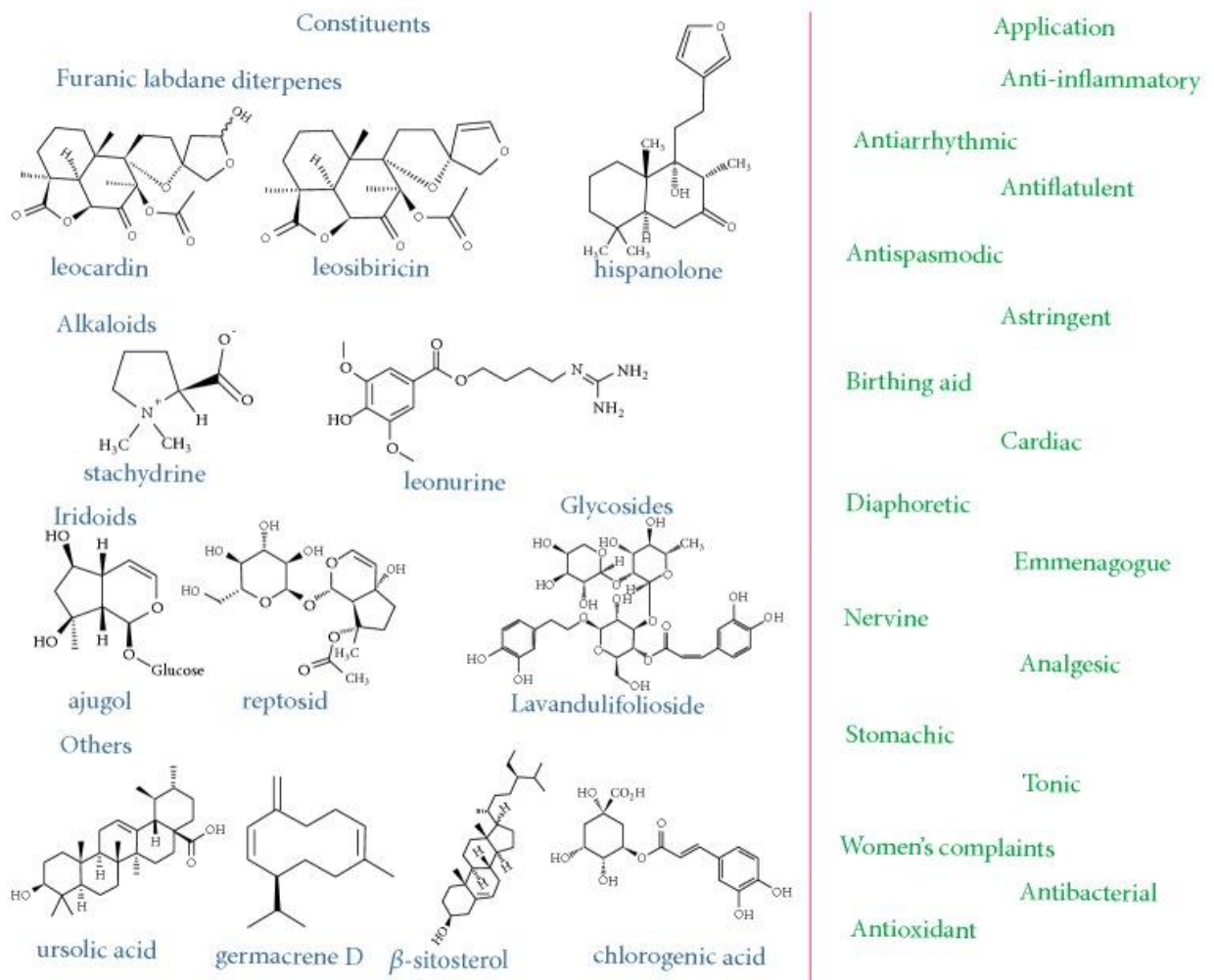


Рисунок 2.2. Склад і застосування *L. cardiaca*

Застосування *L. cardiaca* при серцево-судинних захворюваннях є одним із основних напрямків застосування продуктів кропиви собачої. Відомо про серцеві та електрофізіологічні ефекти кількох типів екстрактів *L. cardiaca* шляхом картування епікардіального потенціалу та оцінки впливу на серцеві іонні струми з використанням різних типів клітинних моделей. Отримані

результати свідчать про те, що екстракт *L. cardiaca* діє як змішаний антагоніст I Ca.L- (кальцієвий струм L-типу), I Kr- (швидкий уповільнений струм випрямлення) та I f (струм, зареєстрований у клітинах синоатріального вузла морських свинок) модулятор, що підтверджує його застосування як антиангінального та антиаритмічного засобу.

Кардіопротекторний потенціал урсолової кислоти (природної пентациклічної тритерпеноїдної карбонової кислоти, яка зазвичай міститься в різних композиціях *L. cardiaca*) встановлений за результатами багатьох досліджень, які показали, що урсолова кислота індукує роз'єднання окисного фосфорилування в серцевих мітохондріях, не впливаючи на швидкість дихання, одночасно пригнічуючи виробництво  $H_2O_2$  в ізольованих мітохондріях залежно від дози. Відокремлення мітохондріального окислення від фосфорилування, часткове інгібування мітохондріального дихального ланцюга та зменшення утворення вільних радикалів у мітохондріях також спостерігали в мітохондріях серця щурів з використанням етанолових екстрактів *L. cardiaca*.

Клінічне випробування, проведене на п'ятдесяти пацієнтах, які отримували 1200 мг екстракту *L. cardiaca* на добу протягом 28 днів, виявили значні зміни систолічного артеріального тиску, діастолічного артеріального тиску, частоти серцевих скорочень і ЕКГ у пацієнтів з артеріальною гіпертензією 1 і 2 стадії, що супроводжувалося поліпшення психоемоційного статусу (тривога, емоційна вагомість, головний біль, порушення сну), особливо помітне у хворих 1 стадії.

Стахідрин (алкалоїд, знайдений у *L. cardiaca*) застосовується для полегшення індукованої гомоцистеїном (Hcy-) ендотеліальної дисфункції через активацію ферментів гуанозинтрифосфатциклогідролази I (GTPCH1) і дигідрофолатредуктази (DHFR), пов'язаної з ядерним фактором еритроїдного 2, пов'язаного з фактором 2 (Nrf2), а також підвищення біодоступності тетрагідробіоптерину (BH4) і оксид азоту (NO), таким чином захищаючи функцію ендотелію.

Глід — напіввічнозелений чагарник або невелике деревце, яке зазвичай має колючки, здебільшого виростають до 5–15 м.

Плоди містять високі рівні численних цінних вторинних метаболітів, включаючи флавоноїди, вітамін С, глікозиди, антоціани, сапоніни, таніни та антиоксидантні рівні і фенольні сполуки (рис. 2.3).

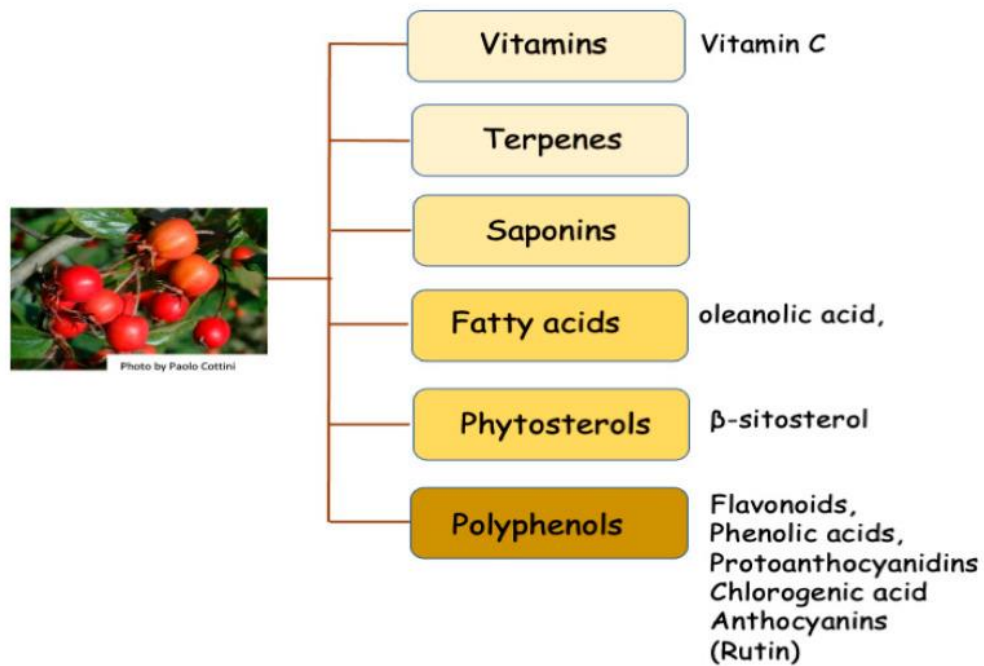


Рисунок 2.3. Основні фітохімічні компоненти глodu

Ця рослина є чудовим джерелом біологічно активних молекул, включаючи різні поліфеноли, такі як проціанідини, епікатехін, гіперозид, ізокверцитрин, хлорогенова кислота, різні тритерпенові кислоти, такі як урсолова кислота та олеанолова кислота, та інші важливі органічні молекули (рис). Паріетальні полісахариди та поліфеноли *S. monogyna* були кількісно оцінені, і сполуки можуть бути використані в різних терапевтичних цілях.

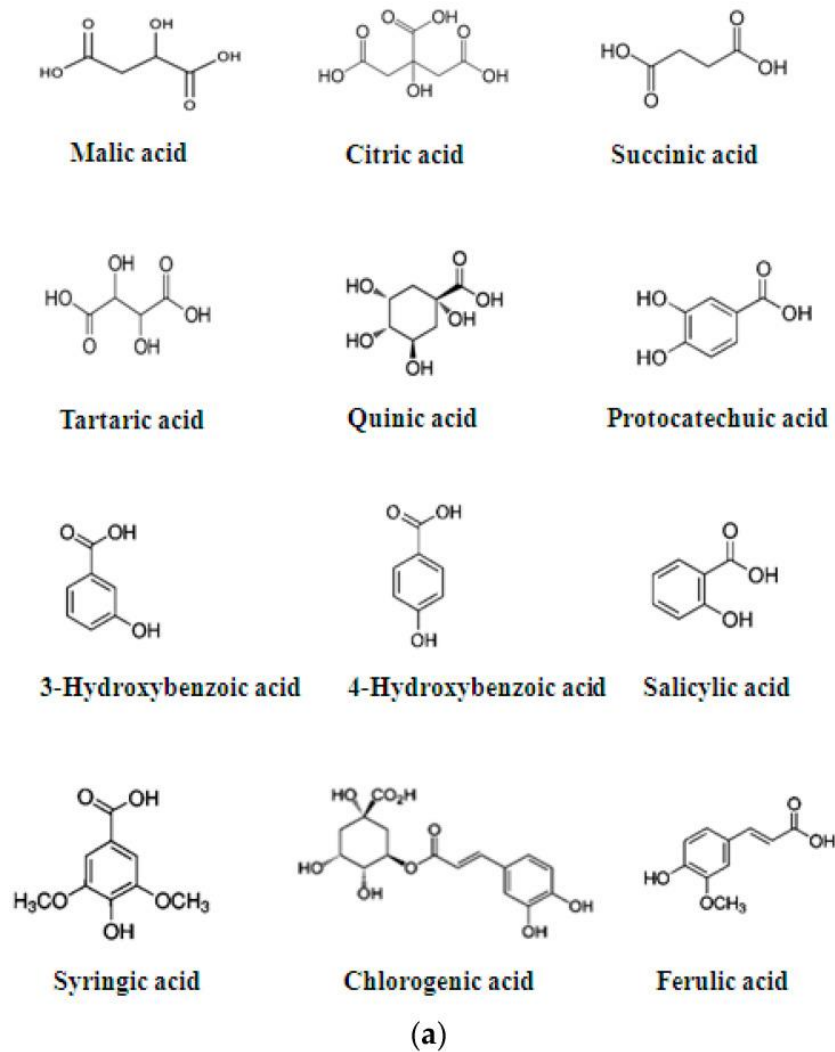


Рисунок 2.4. Хімічна структура кислот, визначена кількісно у плодах, рослинах і квітах *S. monogyna*. Фенольні кислоти

Зелені (незрілі) і червоні (стигли) листя, квіти та ягоди *S. monogyna* багаті біофлавоноїдами. Комбінована суміш листя, ягід і квітів традиційно застосовувалася як в'язучий, спазмолітичний, кардіотонічний, сечогінний, гіпотензивний і протиатеросклеротичний засіб.

Речовини, виділені з глоду, є біологічно активними сполуками, які мають сильну антиоксидантну дію, поглинають радикали та допомагають протидіяти патологіям, пов'язаним з окисним стресом. Підсумок фармацевтичної діяльності проти різних захворювань і розладів різних органів людини.

Фармакологічні дії та властивості *C. monogyna* включають гіпотензивну, гіполіпідемічну та антиоксидантну активність, інгібування ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), кардіопротекторну дію, проти тривоги та депресії, несприятливі хронотропні та кардіотонічні ефекти, захист від інфаркту міокарда, поглинання вільних радикалів, протизапальна, гастропротекторна та антимікробна активність, інгібування тромбоксану A2 та імунологічної активності (табл. 2.2).

Таблиця 2.3

### Фармакологічна активність препаратів глуду

Метаболічні сполуки або суміші	Тип дії	Тканина	Тип доказів (In Vitro, In Vivo, Традиційна медицина)
Проантоціанідини	Серцево-судинна діяльність	Листя, плоди, квіти	In vitro, традиційна медицина, in vivo
Проантоціанідини	Пригнічення апоптозу	Листя, плоди, квіти	В пробірці
Різні рослинні екстракти	Протизапальну дію	Ягоди, листя	У природних умовах
Різні рослинні екстракти	Мітохондріальна активність міокарда	Квіти, листя	In vitro, in vivo
Різні рослинні екстракти	Мітохондріальна антиоксидантна активність	Квіти, листя	В пробірці
Різні рослинні екстракти	Захист від серцевої недостатності II і III класу	Екстракти квітів і листя	In vitro, in vivo
Різні рослинні екстракти	Захищає від гіпертонії, розладів серця та травлення	Ягоди, квіти і листя	In vitro, in vivo
Різні рослинні екстракти	Розширення периферичних кровоносних судин і коронарних судин	Листя і ягоди	У природних умовах
Різні рослинні екстракти	Гіполіпідемічний, протизапальний, тривожний	Листя і ягоди	У природних умовах
Екстракти фруктів	Антигіперхолестеринемія Гіполіпідемічний і гіпоглікемічний ефекти	Фрукти Фрукти	In vivo In vivo



Метаболічні сполуки або суміші	Тип дії	Тканина	Тип доказів (In Vitro, In Vivo, Традиційна медицина)
Флавоноїди, поліфеноли, фенолкарбонові кислоти	Протимікробна дія	Листя і ягоди, *	In vivo In vitro
Фрукти	Антимікробна дія	Фрукти	У природніх умовах
Екстракти листя	Гепатопротекторні ефекти	Листя	У природніх умовах
Хлорогенова кислота, рутин, епікатехін, вітексин і кверцетин	Захист від фіброзу печінки	Листя	У природніх умовах
$\beta$ -ситостерин-3- <i>O</i> - $\beta$ -D-глюкопіранозид, лупеол, $\beta$ -ситостерин, бетулін, бетулінова кислота, олеанолова кислота та хризин. Різні екстракти	Захист від неврологічних розладів Захисний ефект проти пошкодження мозку пестицидами ( щури <i>Vistar</i> )	Листя різних частин рослини	In vivo In vivo Ex vivo In vitro
Різні екстракти	Протитривожний	Листя, плоди	У природніх умовах
Різні екстракти	Проти дерматиту	Листя, плоди	У природніх умовах
Різні екстракти	Протираковий	Листя, плоди	В пробірці
Різні екстракти	Гастропротекторні ефекти	Листя, плоди	У природніх умовах
Екстракти листя Різні екстракти	Ефекти проти діабету (щури з діабетом)	Листя	In vivo In vivo
Фруктові екстракти Фруктові екстракти	Захист від захворювань нирок. Цитотоксична та генотоксична дія	Фрукти Фрукти	In vivo In vitro

### Висновок до розділу 2

Обґрунтовано вибір діючих речовин у складі лікарського засобу з екстракту меліси, глоду, кропиви собачої. Наведено хімічний склад екстрактів та фармакологічну дію.

## РОЗДІЛ 3

### РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ТВЕРДИХ КАПСУЛ З СУХИМИ ЕКСТРАКТАМИ МЕЛІСИ, ГЛОДУ, КРОПИВИ СОБАЧОЇ

#### 3.1. Визначення фізико-хімічних і технологічних властивостей сухих екстрактів меліси, глоду, кропиви собачої

Визначення форми та розміру частинок екстрактів проводили за допомогою лабораторного мікроскопа «Konus-Academy» при збільшенні у 40 разів. На рис. 3.1–3.3 та у таблиці 3.1 наведені результати дослідження кристалографічних характеристик зразків екстрактів меліси, глоду, кропиви собачої.

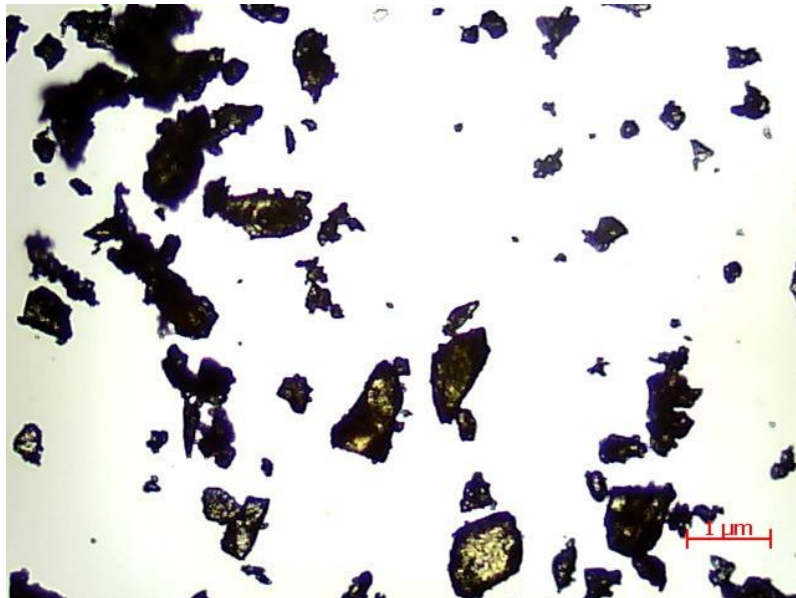


Рисунок 3.1 Фотографія екстракту глоду

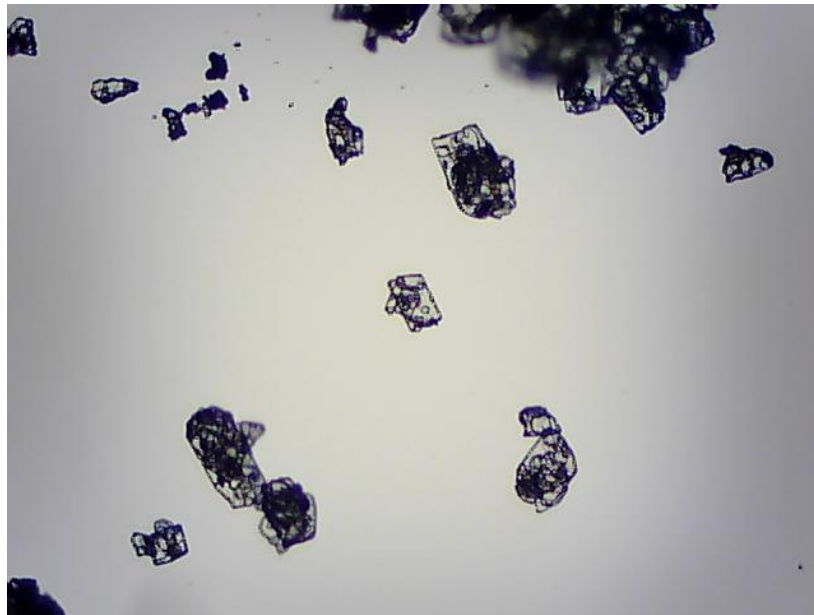


Рисунок 3.2 Фотографія екстракту меліси

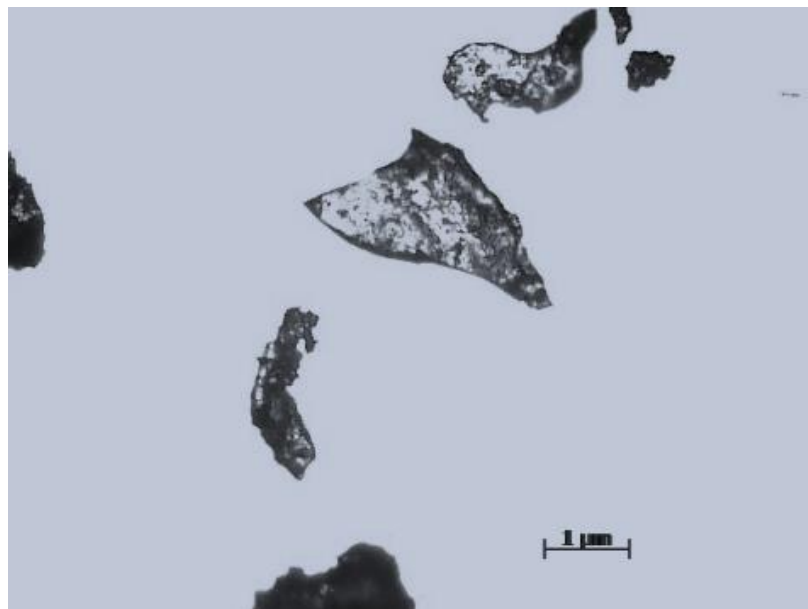


Рисунок 3.3 Фотографія екстракту кропиви собачої

За отриманими результатами, екстракти глуду, меліси та кропиви собачої дуже різні за своєю структурою, розмірами та поверхнею. Зазначені екстракти є полідисперсними субстанціями з нероховатою поверхнею. Фактор форми, який становить 0,30 – 0,61, вказує на їх анізодіаметричну форму. Лінійні розміри частинок екстрактів глуду, меліси та кропиви собачої мають розбіжність від 0,01 до 1,5 мкм.

**Кристалографічні характеристики екстрактів глоду, меліси та кропиви собачої**

Речовина	Форма частинок	Фактор форми
Екстракт глоду	Невизначена з шорсткою поверхнею, нерівномірними краями	$K = 0,32$
Екстракт меліси	Прямокутна з уламками на поверхні	$K = 0,61$
Екстракт кропиви собачої	Трохкутна з уламками на поверхні	$K = 0,50$

На наступному етапі було вивчено фракційний склад сухих екстрактів глоду, меліси та кропиви собачої, який впливає на ведення технологічного процесу та точність дозування.

Для визначення фракційного складу використовували метод ситового аналізу (рис. 3.3). Результати досліджень дозволяють зробити висновок про те, що розподілення частинок екстрактів за розмірами підпорядковується закону нормального розподілення: кількість найбільших і найменших мала, а основна маса має приблизно однакові розміри до 0,5 мм, що разом зі складною формою та нерівномірною поверхнею може вказувати на високий ступінь зчеплення між собою, що в свою чергу негативно впливає на плинність самих порошків. Запобігти цьому можна, якщо застосовувати значну кількість ексципієнтів, що є не завжди доцільним, або збільшення розміру частинок шляхом використання гранулювання [13].

Вміст вологи суттєво впливає на стабільність будь-якого лікарського засобу, характеристики його дисперсної структури, його отримання та на кінцеву якість, особливо якщо його склад містить рослинні компоненти.

З літературних джерел, що сухі екстракти, як правило, є гігроскопічними речовинами. Отже було необхідним визначити вміст води та кінетику її поглинання сухих екстрактів глоду, меліси та кропиви собачої, їх суміші.

Отримані результати досліджень свідчать, що вміст води у сухому екстракті цикорію складає 3,15%, у сухому екстракті бузини – 3,18%. Це відповідає даним нормативної документації на зазначені сухі екстракти.

На рис. 3.4 і 3.5 наведено кінетику поглинання води досліджуваної суміші екстрактів глоду, меліси та кропиви собачої залежно від часу при відносній вологості повітря 100% і 45%.

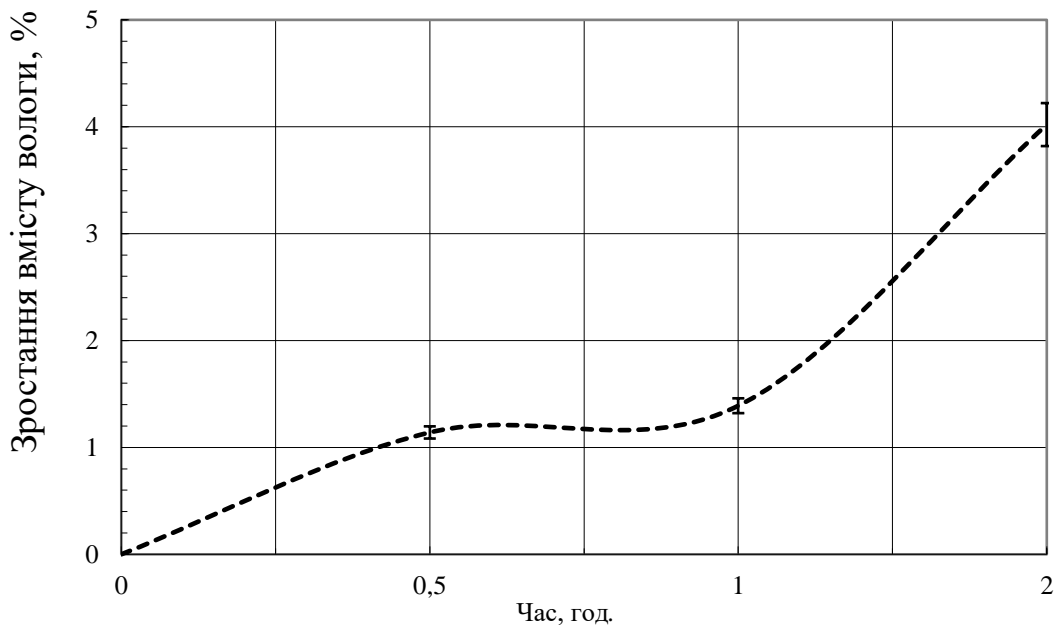


Рисунок 3.4 Поглинання води сумішшю екстрактів глоду, меліси та кропиви собачої при 100% відносній вологості повітря

Як видно з даних рисунка 3.4, при 100% відносній вологості повітря вже через 60 хв зростає вміст води у суміші на 1,5%. Протягом наступних 2-ох годин маса зразку екстрактів збільшується на 4% і суміш змінює свій зовнішній вигляд. Подальше проведення визначення кінетики поглинання води не є доцільним у зв'язку зі втратою первинного вигляду суміші екстрактів глоду, меліси та кропиви собачої.

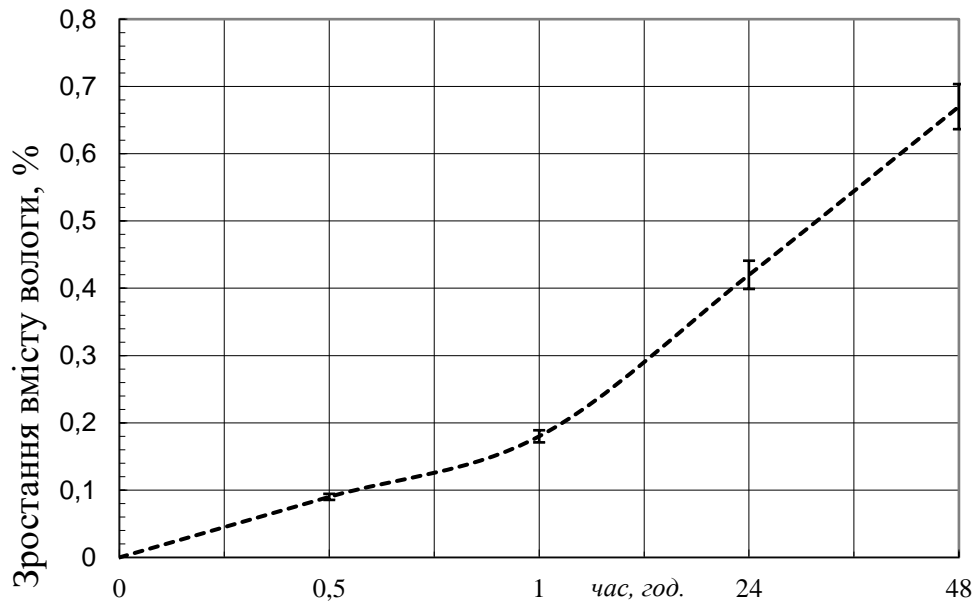


Рисунок 3.5 Поглинання вологи сумішшю екстрактів глуду, меліси та кропиви собачої при 45% відносній вологості повітря

Як видно з отриманих результатів вивчення кінетики вологопоглинання, при 45% вологості повітря відносній вологості повітря (рис. 3.7) вміст вологи зростає повільно. Через 2 доби експерименту він сягає лише 8%. Надалі відбувається зміна зовнішнього вигляду зразку суміші екстрактів глуду, меліси та кропиви собачої.

Відомо, що на процес виробництва твердих лікарських засобів у значній мірі впливають технологічні показники порошків: плинність, насипний об'єм, густина, ущільненість.

За даними літератури існують два основних методи визначення плинності: з використанням нерухомої та віброуючої лійок. Звичайно, у промисловості нерухому лійку використовують для визначення плинності гранулятів, а застосування нерухомої лійки практично неможливо для дрібнодисперсних порошків. Зважаючи на це, для визначення плинності сухих екстрактів глуду, меліси та кропиви собачої був обраний метод рухомої лійки.

Разом із показником плинності був визначений кут природного відкосу ( $\alpha$ ), величина якого дає уявлення про характер фізичної взаємодії екстрактів та характеризує рівновагу всіх сил, які діють на їх. Для зменшення

погрішності вивчення плинності і кута природного укосу, екстракти глоду, меліси та кропиви собачої висушували до постійного вмісту вологи. Отримані значення плинності та кута укосу наведені у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

**Значення плинності порошків глоду, меліси та кропиви**

Речовина	Плинність, с	Кут $\alpha$ , градус
Екстракт глоду	49,95±1,35	46±2,30
Екстракт меліси	36,3,00±1,33	43±2,15
Екстракт кропиви	41,00±7,50	51±2,55

Примітка: P=95%, n=3.

Із результатів, які наведені у таблиці 3.2 видно, що, жодний зразок сухого екстракту глоду, меліси та кропиви собачої та їх суміші не має задовільних характеристик плинності. Це пояснюється фізико-хімічними властивостями сухих екстрактів глоду, меліси та кропиви собачої, які є лікарської рослинної сировини. Частинки сухих екстрактів глоду, меліси та кропиви собачої мають маленький розмір, тому, між ними додатково починають діяти сили аутогезії – кут укосу при цьому збільшується, а швидкість висипання навпаки зменшується. Незадовільні показники плинності суміші екстрактів глоду, меліси та кропиви собачої пояснюється полідисперсним складом частинок, високим значенням поглинання вологи її рослинними компонентами суміші.

За даними літератури встановлено, що одним із основних показників для визначення технології препарату є здатність до ущільнення, яка вказує наскільки можна ущільнити субстанцію порівняно з її об'ємом при вільному насипанні. Отримані результати фармакотехнологічних випробувань наведені у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

**Технологічні властивості досліджуваних зразків сухих екстрактів  
глоду, меліси та кропиви собачої**

Речовина	Насипна густина, г/мл	Густина після усадки, г/мл	Ущільненість, г/мл
Екстракт глоду	0,53±0,004	0,75±0,030	0,31±0,02
Екстракт меліси	0,45±0,028	0,65±0,032	0,30±0,02
Екстракт кропиви собачої	0,48±0,007	0,66±0,030	0,29± 0,02

Примітка: P=95%, n=3.

Як видно з таблиці, жодний зразок не має задовільних фармакотехнологічних показників. Показники насипної густини сухих екстрактів глоду, меліси та кропиви собачої знаходяться в межах 0,28–0,36; що характерно для субстанцій із поганою плинністю. Суміш сухих екстрактів глоду, меліси та кропиви собачої характеризується поганою плинністю, незадовільною насипною густиною, але їх ущільненість порівняно з кожним окремим екстрактом незначно нижча, що пояснюється її полідисперсним складом.

Отже, проведений комплекс досліджень з визначення показників сухих екстрактів глоду, меліси та кропиви показали необхідність їх покращення шляхом використання допоміжних речовин із групи наповнювачів і ковзних, або застосування методу гранулювання.

### 3.2 Визначення впливу допоміжних речовин на технологічні властивості маси для капсулювання із сухими екстрактами глоду, меліси та кропиви собачої

Для покращення фармакотехнологічних властивостей маси для капсулювання до суміші сухих екстрактів глоду, меліси та кропиви собачої додавали як наповнювачі крохмаль картопляний, лактозу, кальцію гідрофосфат у співвідношенні 1 : 1. Для покращення показників плинності додавали кальцію стеарат у кількості 1% від загальної маси. Результати



технологічних досліджень маси для капсулювання суміші екстрактів та наповнювача наведені у табл. 3.4.

Таблиця 3.4

**Результати досліджень по покращенню технологічних властивостей маси для капсулювання**

Наповнювач	Плинність, с	Кут відкосу, град
Крохмаль картопляний	38,00±0,24	32±0,75
Лактоза безводна	41,00±0,15	34±1,01
Кальцію гідрофосфат двоосновний дигідрат	37,00±0,21	33±0,93

Як видно з даних наведених у табл. 3.4, введення наповнювачів суттєво не покращило плинність зразків. Тому, можна прогнозувати про недоцільність покращення фармакотехнологічних властивостей суміші сухих екстрактів глоду, меліси та кропиви собачої лише за рахунок введення наповнювачів.

Проведений комплекс досліджень показав, що технологічні показники сухих екстрактів не відповідають вимогам до порошкових сумішей, якими можна наповнювати капсули на обладнанні безперервної дії. Отже, подальші дослідження було спрямовано на використання методу вологої грануляції для суміші сухих екстрактів глоду, меліси та кропиви. Полідисперсність сухих екстрактів глоду, меліси та кропиви собачої, внаслідок якої відбувається розшарування маси, сприяла вибору методу вологої грануляції.

Для наступного етапу вибору допоміжних речовин були виготовлені зразки гранул для капсулювання з різними наповнювачами та зволожувачами (табл. 3.5), їх фармакотехнологічні показники у табл. 3.6.

Отримані результати досліджень (табл. 3.6) свідчать, що необхідні технологічні характеристики має склад №1, де як наповнювач використовували кальцію гідрофосфат, а як зволожувач гель метилцелюлози.

Таблиця 3.5

**Склад модельних зразків із сухими екстрактами глоду, меліси та  
кропиви собачої**

№	Наповнювач	Зволожувач
1	Кальцію гідрофосфат двоосновний дигідрат	Розчин метилцелюлози 1,5%
2	Кальцію гідрофосфат двоосновний дигідрат	Клейстер крохмалю картопляного 5%
3	Кальцію гідрофосфат двоосновний дигідрат	Розчин полівінілпіролідону 7%
4	Крохмаль картопляний	Розчин метилцелюлози 1,5%
5	Крохмаль картопляний	Клейстер крохмалю картопляного 5%
6	Крохмаль картопляний	Розчин полівінілпіролідону 7%
7	Лактоза безводна	Розчин метилцелюлози 1,5%
8	Лактоза безводна	Клейстер крохмалю картопляного 5%
9	Лактоза безводна	Розчин полівінілпіролідон 7%

На підставі проведених досліджень з розробки складу гранул для капсулювання із сухими екстрактами глоду, меліси та кропиви собачої визначено раціональний склад твердих капсул корекції імунітету.

**Результати досліджень зразків гранул із сухими екстрактами  
глоду, меліси та кропиви собачої**

№	Показники			
	Плинність, г/с	Насипна густина після усадки, г/см <sup>3</sup>	Час розпадання, хв	Міцність на стирання, %
1	5,26	0,68	4	0,85
2	5,36	0,65	9	0,2
3	4,89	0,72	8	0,11
4	5,01	0,33	4	4,01
5	5,13	0,54	6	1,9
6	4,01	0,63	7	1,89
7	3,06	0,45	2	12
8	4,00	0,71	3	15
9	3,99	0,54	3	9

**Склад твердих капсул з екстрактами глоду, меліси та кропиви**

**собачої**

Екстракт плодів глоду	100 мг
у перерахуванні на суху речовину	
Екстракт меліси	50 мг
у перерахуванні на суху речовину	
Екстракт кропиви собачої	50 мг
у перерахуванні на суху речовину	
Метилцелюлоза у перерахуванні на суху речовину	50 мг
Кальцію гідрофосфату двоосновний дигідрат	245 мг
Кальцію стеарату	5 мг
<b>Маса вмісту твердої капсули</b>	<b>500 мг</b>

### Висновки до розділу 3

1. Вивчено кристалографічні характеристики сухих екстрактів глоду, меліси та кропиви собачої. Встановлено, що субстанції сухих екстрактів є частинками невизначеної форми, які схильні до утворення агломератів.

2. Встановлено вологовміст сухих екстрактів глоду, меліси та кропиви собачої, кінетику поглинання вологи при різній відносній вологості повітря, що дозволило стверджувати про необхідність створення твердої лікарської форми у вигляді твердих капсул.

3. Визначено, що сухі екстракти глоду, меліси та кропиви собачої не мають задовільних показників плинності, показники якої не перевищують 3 г/с та ущільнення. Доведено, що для підвищення значення плинності та ущільнення сухих екстрактів глоду, меліси та кропиви собачої доцільно застосування методу вологого гранулювання.

4. За результатами комплексу досліджень був запропонований склад твердих капсул із сухими екстрактами глоду, меліси та кропиви собачої: як наповнювач був використаний кальцію гідрофосфат двоосновний дигідрат, як зв'язувальна речовина – гель метилцелюлози.

### Загальні висновки

1. Вивчено кристалографічні характеристики сухих екстрактів глоду, меліси та кропиви собачої. Встановлено, що субстанції сухих екстрактів є частинками невизначеної форми, які схильні до утворення агломератів.

2. Встановлено вологовміст сухих екстрактів глоду, меліси та кропиви собачої, кінетику поглинання води при різній відносній вологості повітря, що дозволило стверджувати про необхідність створення твердої лікарської форми у вигляді твердих капсул.

3. Визначено, що сухі екстракти глоду, меліси та кропиви собачої не мають задовільних показників плинності, показники якої не перевищують 3 г/с та ущільнення. Доведено, що для підвищення значення плинності та ущільнення сухих екстрактів глоду, меліси та кропиви собачої доцільно застосування методу вологого гранулювання.

4. За результатами комплексу досліджень був запропонований склад твердих капсул із сухими екстрактами глоду, меліси та кропиви собачої: як наповнювач був використаний кальцію гідрофосфат двоосновний дигідрат, як зв'язувальна речовина – гель метилцелюлози.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Dong Y., Liao J., Yao K., Jiang W., Wang J. Застосування традиційної китайської медицини в лікуванні фібриляції передсердь. *Доказова комплементарна та альтернативна медицина* . 2017 рік; 2017 :11. doi: 10.1155/2017/1381732. 1381732
2. Менкович Н., Шавікін К., Здуніч Г. та ін. Лікарські рослини на півночі Чорногорії: традиційні знання, якість та ресурси. У: Pieroni A., Quave CL, редактори. *Етноботаніка та біокультурне різноманіття на Балканах: перспективи сталого сільського розвитку та примирення* . Нью-Йорк, Нью-Йорк, США: Springer-Verlag; 2014. С. 197–228.
3. Шиков А. Н., Пожарицька О. Н., Макаров В. Г., Вагнер Х., Верпорт Р., Генріх М. Лікарські рослини російської фармакопеї; їх історію та застосування. *Етнофармакологічний журнал* . 2014 рік; 154 (3):481–536. doi: 10.1016/j.jep.2014.04.007.
4. Європейське агентство з лікарських засобів. Звіт про оцінку *Leonurus cardiaca* L., herba. [https://www.ema.europa.eu/documents/herbal-report/final-assessment-report-leonurus-cardiaca-l-herba\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/herbal-report/final-assessment-report-leonurus-cardiaca-l-herba_en.pdf) , 2018.
5. Шиков А. Н., Ціцилін А. Н., Пожарицька О. Н., Макаров В. Г., Генріх М. Традиційне і сучасне вживання в їжу дикорослих рослин, занесених до російської фармакопеї. *Кордони у фармакології* . 2017 рік; 8 :стор. 841. doi: 10.3389/fphar.2017.00841.
6. Rusch C., Hennig L., Rauwald H. 7-Chloro-6-desoxy-garpagide, основний іридоїдний глюкозид з *Leonurus cardiaca* L. (Ph. Eur.) *Planta Medica* . 2010 рік; 76 (12) doi: 10.1055/s-0030-1264533. P235
7. Кухта К., Ортвейн Дж., Савченко А., Бріл Д., Волк Р., Раувальд Х. *Leonurus cardiaca*, L. *Japonicus*, *Leonotis leonurus*: кількісне ВЕРХ та інструментальне визначення чотирнадцяти фенольних сполук за допомогою ВЕРХ. *Планта Медика* . 2012 рік; 78 (11) doi: 10.1055/s-0032-1321210. 1259

8. Kuchta K., Volk RB, Rauwald HW Stachydrine in *Leonurus cardiaca*, *Leonurus japonicus*, *Leonotis leonurus*: виявлення та кількісне визначення за допомогою інструментальних аналізів НPTLC та  $^1\text{H-qNMR}$ . *Die Pharmazie* . 2013 рік; 68 (7):534–540. doi: 10.1691/ph.2013.6527.
9. Kuchta K., Ortwein J., Hennig L., Rauwald HW  $^1\text{H-qNMR}$  для прямого кількісного визначення стахидрину в *Leonurus japonicus* і *L. cardiaca*. *Фітотерапія* . 2014 рік; 96 :8–17. doi: 10.1016/j.fitote.2014.03.023.
10. Азімова С. С., Глушенкова А. І. *Leonurus cardiaca* L. В: Азімова С. С., Глушенкова А. І., Виноградова В. І., ред. *Ліпіди, ліпофільні компоненти та ефірні олії з рослинних джерел*. Лондон, Великобританія: Springer-Verlag; 2012. С. 425–426.
11. Жогова А. А., Перова І. Б., Саміліна І. А., Еллер К. І., Раменська Г. В. Ідентифікація та кількісне визначення основних біологічно активних речовин у траві пустирника методом ВЕРХ–мас-спектрометрії. *Фармацевтичний хімічний журнал* . 2014 рік; 48 (7):461–466. doi: 10.1007/s11094-014-1132-5.
12. Тахмузі С., Годсі М. Оптимальна екстракція полісахаридів з листя пустирника та його антиоксидантна та протимікробна активність. *Вуглеводні полімери* . 2014 рік; 112 :396–403. doi: 10.1016/j.carbpol.2014.06.024.
13. Qi M., Yin L., Xu L. та ін. Діосцин полегшує запальне ураження нирок, спричинене ліпополісахаридом, через сигнальний шлях мікроРНК let-7i/TLR4/MyD88. *Фармакологічні дослідження* . 2016 рік; 111 :509–522. doi: 10.1016/j.phrs.2016.07.016.
14. Rauwald HW, Savtschenko A., Merten A., Rusch C., Appel K., Kuchta K. Аналіз зв'язування рецепторів ГАВАА стандартизованих екстрактів *leonurus cardiaca* та *leonurus japonicus*, а також їх ізольованих компонентів. *Планта Медика* . 2015 рік; 81 (12-13):1103-1110. doi: 10.1055/s-0035-1546234.
15. Ritter M., Melichar K., Strahler S. та ін. Серцеві та електрофізіологічні ефекти первинних та очищених екстрактів з *Leonurus*

cardiaca L. (Ph.Eur.) *Planta Medica* . 2010 рік; 76 (6):572–582. doi: 10.1055/s-0029-1240602.

16. Liobikas J., Majiene D., Trumbeckaite S. та ін. Роз'єднання та антиоксидантні ефекти урсолової кислоти в ізольованих мітохондріях серця щурів. *Журнал натуральних продуктів* . 2011 рік; 74 (7):1640–1644. doi: 10.1021/nr200060p.

17. Bernatoniene J., Kopustinskiene DM, Jakstas V., et al. Вплив екстракту трави *Leonurus cardiaca* та деяких його флавоноїдів на мітохондріальне окисне фосфорилування в серці. *Планта Медика* . 2014 рік; 80 (7):525–532. doi: 10.1055/s-0034-1368426. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

18. Шиков А. Н., Пожарицька О. Н., Макаров В. Г., Демченко Д. В., Ших Е. В. Дія масляного екстракту пустирника серцевого у хворих на артеріальну гіпертензію, що супроводжується тривогою та розладами сну. *Дослідження фітотерапії* . 2011 рік; 25 (4):540–543. doi: 10.1002/ptr.3292.

19. Xie X., Zhang Z., Wang X. та ін. Стахідрин захищає від'єднання eNOS і полегшує ендотеліальну дисфункцію, спричинену гомоцистеїном. *Молекулярна медицина* . 2018 рік; 24 (1) doi: 10.1186/s10020-018-0010-0.

20. Goetz P. Apport de la phytothérapie au traitement des troubles du rythme cardiaque. *Фітотерапія* . 2013 рік; 11 (3): 178–180. doi: 10.1007/s10298-013-0784-8.

21. Goetz P. Synoptique des plantes à effet cardiovasculaire. *Фітотерапія* . 2013 рік; 11 (3): 181–187. doi: 10.1007/s10298-013-0785-7.

22. Зауров Д.Є., Белоліпов І.В., Курмуков А.Г., Содомбеков І.С., Акімалієв А.А., Айзенман С.В. Лікарські рослини Узбекистану і Киргизії. В: Айзенман С.В., Зауров Д.Є., Струве Л., редактори. *Лікарські рослини*



*Середньої Азії: Узбекистан і Киргизстан*. Нью-Йорк, Нью-Йорк, США: Springer-Verlag; 2013. С. 15–273.

23. Бреньо А., Актас М.К. Огляд додаткового та альтернативного медикаментозного лікування аритмій. *Американський журнал кардіології*. 2014 рік; 113 (5): 897–903. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.11.044.

24. Kidd JR Альтернативні ліки для геріатричних ветеринарних пацієнтів. *Ветеринарні клініки Північної Америки - Практика дрібних тварин*. 2012 рік; 42 (4): 809–822. doi: 10.1016/j.cvsm.2012.04.009.

25. Jarić S., Maćukanović-Jocić M., Djurdjević L., et al. Етноботанічне дослідження традиційно використовуваних рослин на горі Сува (південно-східна Сербія) *Journal of Ethnopharmacology*. 2015 рік; 175 :93–108. doi: 10.1016/j.jep.2015.09.002. ]

26. Suroowan S., Mahomoodally F. Загальні фітозасоби, що використовуються проти серцево-судинних захворювань, і їх потенціал викликати побічні ефекти у серцево-судинних пацієнтів. *Клінічна фітонаука*. 2015 рік; 1 (1) doi: 10.1186/s40816-015-0002-3.

27. Wang D., Wang J., Liu Y., Zhao Z., Liu Q. Роль китайських рослинних ліків при ішемічній хворобі серця (ІХС) шляхом регуляції окисного стресу. *Міжнародний журнал кардіології*. 2016 рік; 220 :314–319. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.161.

28. Madrdejós Mora R. Efectos de las plantas medicinales en los pacientes afectados de insuficiencia cardíaca. *FMC - Formación Médica Continuada en Atención Primaria*. 2016 рік; 23 (7):420–429. doi: 10.1016/j.fmc.2016.01.00830.

29. Ярнелл Е. Трави від фібриляції передсердь. *Альтернативні та додаткові методи лікування*. 2017 рік; 23 (3):102–111. doi: 10.1089/act.2017.29114.eya.

30. Orhan ІЕ, Gokbulut А., Senol FS Adonis sp., Convallaria sp., Strophanthus sp., thevetia sp., and Leonurus sp. - кардіотонічні рослини з відомим традиційним використанням і кількома доклінічними та клінічними

дослідженнями. *Сучасний фармацевтичний дизайн*. 2017 рік; 23 (7):1051–1059. doi: 10.2174/1381612822666161010104548.

31. Біанкі І. Фітотерапія в кардіології. У: Фіоранеллі М., редактор. *Інтегративна кардіологія, нове терапевтичне бачення*. Springer International Publishing; 2017. С. 3–1833.

32. Song X., Wang T., Zhang Z. та ін. Леонурин має протизапальний ефект, регулюючи сигнальні шляхи запалення та цитокіни при маститі мишей, спричиненому LPS. *Запалення*. 2014 рік; 38 (1): 79–88. doi: 10.1007/s10753-014-0009-9.

33. Liu Y., Duan C., Chen H. та ін. Інгібування ЦОГ-2/mPGES-1 і 5-LOX у макрофагах леонурином полегшує запалення, спричинене кристалами мононатрієвого урату. *Токсикологія та прикладна фармакологія*. 2018 рік; 351 :1–11. doi: 10.1016/j.taap.2018.05.010.

34. Садовська Б., Мікота Б., Розальський М., Редзіня М., Розальський М. Імуномодулюючий потенціал екстракту *Leonurus cardiaca* щодо ендотеліальних клітин і тромбоцитів. *Журнал вродженого імунітету*. 2017 рік; 23 (3):285–295. doi: 10.1177/1753425917691116.

35. Флемміг Дж., Ноцель І., Арнхольд Дж., Раувальд Х.-В. Екстракти трави *Leonurus cardiaca* L. та їх компоненти сприяють активності лактопероксидази. *Журнал функціональних продуктів харчування*. 2015 рік; 17 :328–339. doi: 10.1016/j.jff.2015.05.039.

36. Мікота Б., Садовська Б., Подседек А., Редзіня М., Розальська Б. Трава *Leonurus cardiaca* L. - похідний екстракт і урсолова кислота як фактори, що впливають на адгезійну здатність *Staphylococcus aureus* у контексті інфекційного ендокардиту. *Acta Biochimica Polonica*. 2014 рік; 61 (2):385–388.

ДОДАТКИ

*Додаток А*



## ВИБІР ДОПОМОЖНИХ РЕЧОВИН ПРИ РОЗРОБЦІ КАПСУЛ З ЕКСТРАКТАМИ ГЛОДУ, КРОПІВНИ СОБАЧОЇ ТА МЕЛІСИ

*Ковалевська І.В., Татарчук О. І.*

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

**Вступ.** Із понад 4100 торгових найменувань лікарських препаратів, представлених на українському ринку, 425 (10,4%) — у формі капсул. Така популярність цієї лікарської форми у виробників, споживачів і лікарів повністю ґрунтується цілою низкою переваг і позитивних характеристик. Різноманітність препаратів у формі капсул, відмінність фізико-хімічних характеристик інкапсульованих речовин вимагає достатньо різномісних підходів до створення препаратів у цій лікарській формі.

Усі параметри якості лікарського засобу певною мірою залежать від використовуваних допоміжних речовин, тому їх оптимальному підбору приділяється досить більше уваги. Склад застосовуваних допоміжних речовин істотно впливає на умови проведення технологічного процесу, структурно-механічні показники і споживчі властивості готового продукту, а отже, — на його вартість.

**Мета дослідження.** Провести огляд літератури щодо вибору допоміжних речовин при розробці капсул з екстрактами глуду, кропиви собачої та меліси.

**Матеріали і методи.** При дослідженні використовували аналітичний метод обробки даних літератури щодо застосування ряски малої для лікування запальних захворювань шкіри.

**Результати та їх обговорення.** Сьогодні представлений великий асортимент допоміжних речовин, що використовуються у виробництві твердих дозованих форм. Залежно від фізико-хімічних властивостей діючих речовин, методу їх отримання, рекомендованих дозувань й деяких інших чинників, застосовують допоміжні речовини, що виконують різні функції: наповнювачі (речовинки), розпушувачі (десінтегранти), антифрикційні (ковзачі, змащувачі) засоби, коректори смаку, регулятори динміки вивільнення діючих речовин, барвники. Проте чіткого розділення допоміжних речовин за їх функцією в лікарській формі немає. Одна й та сама речовина, залежно від способу її застосування, може використовуватися з різною метою. Основа маса лікарських порошків вимагає спеціальної підготовки перед інкапсульованням. Із цією метою використовують метод вологої грануляції. При використанні методу вологої грануляції застосовують наповнювачі, розпушувачі, зв'язуючі, змащувачі та ковзкі речовини. При використанні наповнювачів їх кількість складає від 0,02 до 50% по відношенню до загальної маси суміші.

299

З метою покращення плинності, підвищення точності дозування порошкоподібного матеріалу, забезпечення необхідних технологічних властивостей гранулату використовують зв'язуючі речовини, зволожувачі. При оцінюванні ефективності зв'язуючих речовин параметрами, які визначають міцність гранул, є змочування порошків, утворення пилки зв'язуючої речовини та її деформованість. Зв'язуюча здатність високомолекулярних сполук також визначається молекулярною масою речовини. Найбільш ефективними та міцно зв'язуючими є похідні целюлози, які використовуються для вископружних малосластичних речовин, менш ефективними — похідні крохмалю. При виборі допоміжних речовин важливе значення має їх індеферентність. Багато лікарських засобів за наявності певних допоміжних речовин стають нестійкими і в них відбуваються хімічні зміни.

**Висновок.** Таким чином, для грануляції сумішей, до складу яких входять суші екстракти, можна використовувати допоміжні речовини, які зволожують діючі речовини та не спричиняють до утворення клейкої, смолподібної маси.

Міністерство охорони здоров'я України  
 Ministry of Health of Ukraine  
 Національний фармацевтичний університет  
 National University of Pharmacy  
 Кафедра заводської технології ліків  
 Industrial technology of drugs  
 Кафедра технології ліків  
 Technology of drugs



# СЕРТИФІКАТ

## CERTIFICATE

№ 235

Цим засвідчується, що  
 This is to certify that

**Татарчук О. І.**

брав(ла) участь у роботі VII Міжнародної  
 науково-практичної Інтернет-конференції  
*participated in the VII International scientific and  
 practical Internet conference*

### ТЕХНОЛОГІЧНІ ТА БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ РІЗНОЇ НАПРАВЛЕНОСТІ ДІЇ

**TECHNOLOGICAL AND BIOPHARMACEUTICAL ASPECTS OF THE  
 CREATION OF DRUGS OF DIFFERENT DIRECTIONS OF ACTION**

24-25 листопада 2022 року, м. Харків  
 November 24-25, 2022, Kharkiv

Ректор НаФУ,  
 проф.  
 Rector of NUP,  
 prof.




**Алла КОТВИЦЬКА**

Alla KOTVITSKA



**Національний фармацевтичний університет**

Факультет фармацевтичний

Кафедра заводської технології ліків

Ступінь вищої освіти магістр

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація

Освітня програма Фармація

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

**Завідувачка кафедри**

**заводської технології ліків**

---

Олена РУБАН

«29» вересня 2022 року

**ЗАВДАННЯ  
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ**

**Олени ТАТАРЧУК**

1. Тема кваліфікаційної роботи «Вибір допоміжних речовин при розробці капсул з екстрактами глоду, кропиви собачої та меліси», керівник кваліфікаційної роботи Інна КОВАЛЕВСЬКА, д.фарм.н., професор, затверджений наказом НФаУ від «1» листопада 2022 року № 238.
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи грудень 2022 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: як активний фармацевтичний інгредієнт - сухі екстракти екстрактами глоду, кропиви собачої та меліси, зразки маси для капсулювання, капсули.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): вступ, огляд літератури, об'єкти і методи досліджень, експериментальна частина, висновки.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): 6 таблиць, 7 рисунків.

## 6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Інна КОВАЛЕВСЬКА, доцент закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків	вересень 2022 р.	вересень 2022 р.
2	Інна КОВАЛЕВСЬКА, доцент закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків	жовтень 2022 р.	жовтень 2022 р.
3	Інна КОВАЛЕВСЬКА, доцент закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків	листопад 2022 р.	листопад 2022 р.

7. Дата видачі завдання: «29» вересня 2022 року

## КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1.	Етіопатогенез, причини та класифікація захворювань нервової системи. Сучасні допоміжні речовини. Оформлення розділу 1.	вересень-жовтень 2022 р.	<b>виконано</b>
2.	Характеристика об'єктів та методів дослідження. Оформлення розділу 2.	жовтень-листопад 2022 р.	<b>виконано</b>
3.	Дослідження фармакотехнологічних характеристик сухих екстрактів. Обґрунтування вибору допоміжних речовин у складі капсул. Розробка складу капсул для підвищення стресостійкості. Оформлення розділу 3.	листопад 2022 р.	<b>виконано</b>

Здобувач вищої освіти \_\_\_\_\_

Олена ТАТАРЧУК

Керівник кваліфікаційної роботи \_\_\_\_\_

Інна КОВАЛЕВСЬКА



**ВИТЯГ З НАКАЗУ № 238**  
**по Національному фармацевтичному університету**  
**від 01 листопада 2022 року**

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти заочної форми навчання фармацевтичного факультету НФаУ 2023 року випуску:

<b>№ з/п</b>	<b>Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти</b>	<b>Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)</b>	<b>Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)</b>	<b>Керівник кваліфікаційної роботи</b>	<b>Рецензент кваліфікаційної роботи</b>
1.	Татарчук Олена Іванівна	Вибір допоміжних речовин при розробці капсул з екстрактами глоду, кропиви собачої та меліси	The choice of excipients in the development of capsules with extracts of hawthorn, motherwort and lemon balm	доц. Ковалевська І. В.	доц. Пуляєв Д. С.

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

*Вірно: пров. фахівець деканату*

*Н. В. Фоменко*

—

## ВИСНОВОК

**комісії з академічної доброчесності НФаУ про проведену експертизу  
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі**

### ВИСНОВОК

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

№ 110655 від «23» грудня 2022 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Татарчук Олени Іванівни, \_\_\_\_ курсу, \_\_\_\_\_ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Вибір допоміжних речовин при розробці капсул з екстрактами глоду, кропиви собачої та меліси / The choice of excipients in the development of capsules with extracts of hawthorn, motherwort and lemon balm», 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**

0%

20%

## ВІДГУК

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

**Олени ТАТАРЧУК**

на тему: «Вибір допоміжних речовин при розробці капсул з екстрактами  
глоду, кропиви собачої та меліси»

**Актуальність теми.** Сучасний світ через науково технічний прогрес та збільшення темпу життя наповнений стресовими подразниками. Щодня кожна людина в тій чи іншій мірі попадає під вплив чинників, що спричиняють стрес. Особливо якщо це стосується не тільки особистого життя, а й соціально-професійної життєдіяльності. Особливої уваги в цьому сенсі, на наш погляд, заслуговує військові, майбутні фахівці з аеронавігації. Стесостійкість для даної спеціальності є чи не найважливішою якістю. Тому дану тему вважаємо актуальною. Метою нашої роботи стало наукове обґрунтування складу капсул з сухими екстрактами.

**Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.**

Проведено аналіз даних наукової літератури щодо проведення раціональної фармакотерапії вище зазначеного захворювання, доведена актуальність розробки вітчизняного лікарського засобу у формі капсул. Експериментально обґрунтований склад твердого лікарського засобу з сухими екстрактами.

**Оцінка роботи.** Кваліфікаційна робота виконана на достатньо високому науковому рівні. Результати експериментів статистично оброблені та представлені у роботі у вигляді таблиць та рисунків. Висновки узагальнено, що є логічним завершенням теоретичних та експериментальних досліджень.

**Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту.** Кваліфікаційна робота Олени ТАТАРЧУК відповідає всім вимогам, що висуваються до

кваліфікаційних робіт, і може бути представлена до захисту до Екзаменаційної комісії Національного фармацевтичного університету.

Науковий керівник \_\_\_\_\_ Інна КОВАЛЕВСЬКА

«7» грудня 2022 р.

## РЕЦЕНЗІЯ

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

**Олени ТАТАРЧУК**

**на тему: «Вибір допоміжних речовин при розробці капсул з екстрактами  
глоду, кропиви собачої та меліси».**

**Актуальність теми.** Відповідно до біологічної концепції, стрес – особливий, напружений стан організму, його адаптивна реакція на несприятливі зовнішні впливи. Також, стрес – це сукупність зовнішніх впливів (стрес-чинників), які сприймаються особистістю як надмірні вимоги і створюють загрозу її самоповазі, самооцінці, що викликає відповідну емоційну реакцію різної інтенсивності і включає такі стадії (фази) розвитку стресу: адаптація, активація, тимчасова стабілізація, первинна дезадаптація; вторинна стабілізація, виснаження, зрив.

В той же час відомо, що стрес – це нормальне явище і є одним із обов'язкових станів людини, в залежності від ситуації, в якій вона опинилась. Проблема полягає не в тому, щоб повністю ліквідувати стрес, а в тому, щоб навчитись керувати ним, переводячи його в безпечний стан. Іншими словами, психоемоційний стрес має як негативну, так і позитивну дію на життєдіяльність і професійну роботоздатність (наприклад, досягнення надвисоких результатів в спорті).

**Теоретичний рівень роботи.** Базуючись на літературних даних, автором обґрунтована доцільність створення та застосування у терапії лікарського засобу у формі капсул до складу яких входять сухі екстракти, що дозволить поповнити асортимент вітчизняних препаратів для лікування даної патології.

**Пропозиції автора з теми дослідження.** У якості АФІ автором запропоновано сухі екстракти глоду, кропиви собачої та меліси, які чинить комплексну дію.

Здобувачем вищої освіти запропоновано використовувати у складі капсул метилцелюлозу, кальцію гідрофосфату двоосновний дигідрат..

**Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.**

Наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані у роботі, базуються на експериментальних даних і логічно витікають з отриманих результатів.

**Недоліки роботи.** У тексті зустрічаються граматичні помилки та невдалі вирази.

**Загальний висновок і оцінка роботи.** Кваліфікаційна робота Олени ТАТАРЧУК за результатами досліджень і виконаному об'ємі може бути представлена до захисту до Екзаменаційної комісії НФаУ.

Рецензент

\_\_\_\_\_

доц. Денис ПУЛЯЄВ

«15» грудня 2022 р.

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

**ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ №4**

«21» грудня 2022 року

м. Харків

**засідання кафедри**

заводської технології ліків

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

**ПОРЯДОК ДЕННИЙ:**

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

**СЛУХАЛИ:** здобувачку вищої освіти 5 курсу групи Фм18(4,6)-3а Олену ТАТАРЧУК про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційної роботи на тему: «Вибір допоміжних речовин при розробці капсул з екстрактами глоду, кропиви собачої та меліси». (Керівник: д.фарм.н., професор Інна В'ячеславівна).

В обговоренні кваліфікаційної роботи брали участь проф. Рубан О.А., доц. Криклива І.О., доц. Хохлова Л.М.

**УХВАЛИЛИ:** рекомендувати до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційну роботу здобувачки вищої освіти фармацевтичного факультету групи Фм18(4,6)-3а Олени ТАТАРЧУК «Вибір допоміжних речовин при розробці капсул з екстрактами глоду, кропиви собачої та меліси».

**Голова**

**Завідувачка кафедри ЗТЛ**

**Олена РУБАН**

**Секретар**

**Тетяна ПОНОМАРЕНКО**

## НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

### ПОДАННЯ ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувач вищої освіти Олена ТАТАРЧУК до захисту кваліфікаційної роботи

за галуззю знань 22 Охорона здоров'я

спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація

освітньою програмою Фармація

на тему: «Вибір допоміжних речовин при розробці капсул з екстрактами глоду, кропиви собачої та меліси»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

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

#### Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Олена ТАТАРЧУК в процесі роботи встановила загальні напрямки профілактики та лікування захворювань нервової системи, обґрунтувала доцільність створення та застосування капсул на основі ЛРС. Автором був обґрунтований оптимальний склад капсул з сухими екстрактами глоду, кропиви собачої та меліси. Здобувач вищої освіти Олена ТАТАРЧУК допускається до захисту кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Керівник кваліфікаційної роботи

Інна КОВАЛЕВСЬКА

\_\_\_\_\_ /  
«7» грудня 2022 року

#### Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

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

Завідувачка кафедри  
заводської технології ліків

Олена РУБАН

\_\_\_\_\_ /  
«21» грудня 2022 року



Кваліфікаційну роботу захищено  
у Екзаменаційній комісії

« 10» лютого 2023 р.

З оцінкою \_\_\_\_\_

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

\_\_\_\_\_ /Лена ДАВТЯН/