

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
факультет по подготовке иностранных граждан
кафедра аптечной технологии лекарств**

КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

**по теме: «БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ТВЕРДОЙ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ»**

Выполнил: соискатель высшего образования 5 курса,
группы Фм17 (5,0д)и-10
специальности 226 Фармация, промышленная фармация
образовательной программы Фармация
Жавад ТИЙДРИНИ

Руководители: доцент заведения высшего образования
кафедры аптечной технологии лекарств, к.фарм.н., доцент
Татьяна КОВАЛЕВА

доцент заведения высшего образования кафедры аптечной
технологии лекарств, к.фарм.н., доцент **Екатерина РОМАСЬ**

Рецензент: доцент заведения высшего образования кафедры
заводской технологии лекарств, к.фарм.н., доцент
Наталья ГЕРБИНА

Харьков – 2022 г.

АННОТАЦИЯ

Квалификационная работа посвящена биофармацевтическим исследованиям твердой лекарственной формы церебропротекторного действия.

Квалификационная работа состоит из следующих структурных единиц: введение, обзор литературы, экспериментальная часть, общие выводы, список использованных литературных источников, изложенные на 58 страницах, включает 3 таблиц, 5 рисунков, 58 источников литературы. *Ключевые слова:* когнитивная функция головного мозга, гранулы, церебропротекторное действие

ANNOTATION

The qualification work is devoted to biopharmaceutical studies of a solid dosage form of cerebroprotective action.

The qualifying work consists of the following structural units: introduction, literature review, experimental part, general conclusions, list of used literary sources, set out on 58 pages, includes 3 tables, 5 figures, 58 literature sources. *Keywords:* cognitive function of the brain, granules, cerebroprotective effect

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВСТУПЛЕНИЕ.....	5
РАЗДЕЛ 1. ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ ГРАНУЛ ЭКСТЕМПОРАЛЬНОГО ПРОИЗВОДСТВА ЦЕРЕБРО- ПРОТЕКТОРНОЙ НАПРАВЛЕННОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НА ОСНОВЕ АРГИНИНА И БАКОПЫ МОНЬЕ (VASCORA MONNIERI).	9
1.1. Когнитивные функции головного мозга. Причины нарушений. Возможные пути восстановления.....	9
1.2. Современные направления фармакотерапии нарушений когнитивной функции головного мозга.....	15
1.2.1. Алгоритм использования фармакотерапевтических средств при когнитивной патологии	20
1.2.2. Перспективы применения аминокислот в составе комплексной фармакотерапии когнитивных патологий.....	27
1.2.3. Бакопа Монье (Vascora monnieri) и перспективы использования при разработке экстемпоральных гранул.....	29
1.3. Биофармацевтические аспекты гранулированных лекарственных форм.....	33
ВЫВОДЫ.....	35
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	
РАЗДЕЛ 2. ОБОСНОВАНИЕ ОБЩЕЙ КОНЦЕПЦИИ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	36
2.1. Объекты исследований.....	36
2.2. Методы исследований	38
ВЫВОДЫ.....	43
РАЗДЕЛ 3. РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ СТАНДАРТИЗАЦИИ ЭКСТЕМПОРАЛЬНЫХ ГРАНУЛ ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНОГО	

ДЕЙСТВИЯ НА ОСНОВЕ АРГИНИНА И ЭКСТРАКТА БАКОПЫ МОНЬЕ	44
3.1. Теоретическое и экспериментальное обоснование выбора активных фармацевтических ингредиентов и вспомогательных веществ в составе гранул с экстрактом бакопы Монье и аргинином.....	44
3.2. Рационализация технологии изготовления гранул церебропротекторного действия на основе экстракта Бакопа Монье и аргинина.....	49
3.3. Изучение стабильности и разработка методов стандартизации гранул церебропротекторного действия.....	51
ВЫВОДЫ.....	56
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ.....	57
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	58

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АФИ – активный фармацевтический ингредиент

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДФУ – Державная фармакопея Украины

ЕС – Европейский Союз

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЛВ – лекарственное вещество

ЛП – лекарственный препарат

ЛС – лекарственное средство

ЛФ – лекарственная форма

МЗО – Министерство здравоохранения

НТД – нормативно-техническая документация

ООН – Организация объединенных наций

ТЛФ – твердые лекарственные формы

ВСТУПЛЕНИЕ

Актуальность темы. Перспективы проведения научных исследований в рамках создания новых лекарственных препаратов церебропротекторного действия, подтверждаются наблюдающейся тенденцией роста патологий когнитивных функций головного мозга не только среди населения Украины (согласно статистическим данным последних пяти лет), но и населения планеты в целом. Следствием роста перечисленных патологий является повышение спроса на лекарственные средства указанной фармакологической группы. Церебропротекторы (нейропротекторы, ноотропы) — группа психотропных препаратов, воздействующих на высшие функции мозга и повышающих его устойчивость к негативному воздействию окружающей среды и высокого уровня социального напряжения: чрезмерным нагрузкам, интоксикации, травмам или гипоксии, постоянным стрессовым ситуациям, волнению, эмоциональным перегрузкам.

Указанные средства повышают память, интеллект, усиливают познавательную деятельность, за счет способности оказывать влияние на структуры нервной системы и улучшать микроциркуляцию в головном мозге. Препараты данной группы проявляют нейропротекторное, мембраностабилизирующее, антиоксидантное, противогипоксическое, мягкое успокаивающее и миорелаксирующее фармакологические эффекты.

Аминокислота аргинин выбрана в качестве активного фармацевтического ингредиента в состав разрабатываемого препарата за счет способности принимать участие в функционировании всех систем организма: сердечно-сосудистая система - релаксация кровеносных сосудов мозга, сетчатки глаза, сердца, легких, почек, кишечника, кавернозной ткани, мышц сердца; дыхательная система, пищеварительный и урологический тракты - релаксация гладкомышечной ткани трахеи, желудка, кишечника, мочевого пузыря, матки; центральная и периферическая нервные системы - нейромодулирующая активность, которая определяет долговременное

потенцирование, формирование памяти, восприятие боли, зрительный анализ и др.

Перспективным компонентом природного происхождения в составе нового экстемпорального препарата является Бакопа Монье (лат. *Vasora monnieri*), вид рода (лат. *Scutellaria*) травянистых многолетних растений, принадлежащих семейству Яснотковые (лат. *Lamiaceae*) благодаря наличию широкого спектра фармакологических эффектов. Известны противоопухолевая, антиоксидантная, психотропная активность данного растения. Также экспериментально подтверждено наличие гипотензивного, антивирусного и противовоспалительного эффекта, способность уменьшать ломкость мелких сосудов, стабилизируя артериальное давление, активизируя обменные процессы и мозговое кровообращение. Также установлен противосудорожный эффект, способность снижать возбудимость центральной нервной системы, уменьшать напряжение при физическом и психическом переутомлении. Витамин В5 (пантотеновая кислота), содержащийся в растении способствует заживлению ран, участвует в процессе регенерации клеток. Подтверждено миорелаксантное и антиоксическое, желчегонное, гепатопротекторное действие.

Цель исследования. Разработка биофармацевтических методов исследования твердой лекарственной формы церебропротекторного действия.

Задачи исследования. Для достижения поставленной цели необходимым было решить следующие задачи:

- проанализировать современные источники литературы о этиопатогенезе, профилактике и лечении снижения умственной активности;
- на основании данных литературы и собственных исследований обосновать рациональность использования аминокислоты аргинин и экстракта бакопа Монье в качестве активных фармацевтических ингредиентов в составе препарата;
- обосновать выбор гранулированной лекарственной формы

- изучить физико-химические и фармако-технологические свойства гранул на основе аргинина и экстракта бакопа Монье;
- изучить стабильность и разработать методики стандартизации разработанного препарата церебропротекторного действия.

Предмет исследования. Исследование стабильности и разработка методов стандартизации твердой лекарственной формы церебропротекторного действия на основе аминокислоты аргинин и экстракта бакопа Монье (*Vasora monnieri*).

Объекты исследования. В рамках проведенной работы объектами исследования являются номенклатура фармацевтического рынка ноотропных лекарственных препаратов, статистика когнитивных нарушений среди населения Украины и мира в целом, аминокислота аргинин и экстракт бакопа Монье (*Vasora monnieri*) в качестве АФИ в составе разрабатываемого препарата, экстемпоральные гранулы церебропротекторного действия на основе аминокислоты аргинин и экстракта бакопа Монье (*Vasora monnieri*).

Методы исследования. В рамках проведенной работы проведен анализ современных источников литературы, также были использованы аналитические, маркетинговые, физико-химические и фармако-технологические методы исследований, статистическая обработка полученных результатов.

Практическое значение полученных результатов. Разработка лекарственных препаратов с различной терапевтической активностью, в том числе и перечисленными эффектами, на основе компонентов природного и растительного происхождения является перспективным направлением и позволяет не только обеспечить достаточный уровень проявления эффекта, но и свести к минимуму возможные проявления побочных эффектов препарата на различные органы и системы организма пациента (системные и местные аллергические реакции на синтетические вещества, снижение иммунной защиты, появление гиповитаминоза).

Научная новизна. Впервые осуществляется экспериментальная разработка нового церебропротекторного препарата на основе бакопа Монье (Bacopa monnieri), что является актуальным вопросом современной медицинской и фармацевтической отрасли.

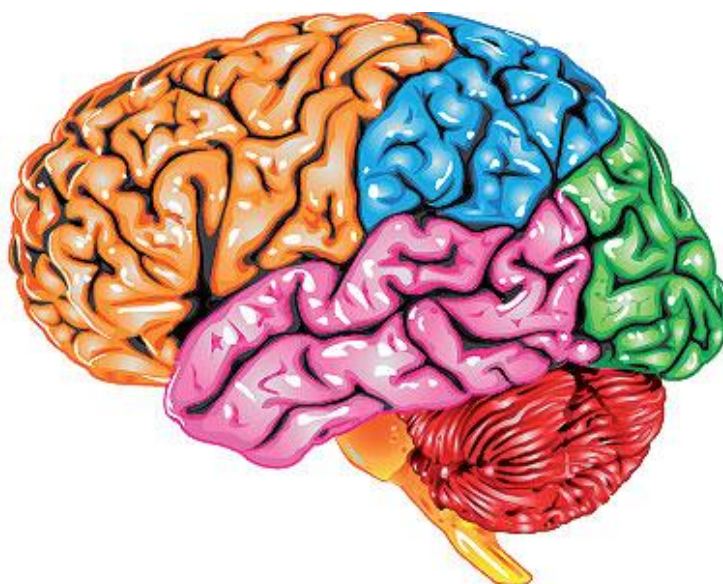
Структура и размер квалификационной работы. Квалификационная работа состоит из следующих структурных единиц: введение, обзор литературы, экспериментальная часть, общие выводы, список использованных литературных источников, приложения, изложенные на 58 страницах, включает 3 таблиц, 5 рисунков, 58 источников литературы.

РАЗДЕЛ 1. ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ ГРАНУЛ ЭКСТЕМПОРАЛЬНОГО ПРОИЗВОДСТВА ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНОЙ НАПРАВЛЕННОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НА ОСНОВЕ АРГИНИНА И БАКОПА МОНЬЕ (VASCORA MONNIERI)

1.1. Когнитивные функции головного мозга. Причины нарушений. Возможные пути восстановления.

Умственная активность в том или ином мозговом ритме проявляется круглосуточно, в течение дня и ночи, но если ставится цель улучшения именно высших когнитивных функций (аналитического и абстрактного мышления, памяти и др.), то тогда нужно решить две задачи:

- Защитить мозг от диффузных и возрастных изменений, деменций, «голодания» (химического, кислородного), воспалений и непосредственных поражений локальных участков мозга.
- Научить (натренировать) мозг решать любые интеллектуальные задачи путём повышения его нейропластичности и отработки мыслительных навыков.



Проявления мозговой активности

Мозговая активность проявляется электрическими колебаниями – ритмами головного мозга, среди которых выявляют порядка 8 типов колебаний – от альфа- до тау-ритма.

- Альфа-ритм регистрируется в состоянии покоя и при расслабленном бодрствовании. Как только увеличивается функциональная активность головного мозга, альфа-колебания начинают затухать вплоть до исчезновения.
- Бета-волны «отвечают» за высшие когнитивные функции, память, внимание. Угасают при двигательной активации или тактильной стимуляции.
- Гама-ритм фиксируется при решении интеллектуальных задач, требующих полного сосредоточения внимания.
- Дельта-ритм регулирует восстановительные процессы мозга (во время сна). Чрезмерное усиление дельта-волн почти всегда связано с нарушениями внимания, памяти и других когнитивных функций.
- Тета-волны проявляются в момент перехода расслабленного бодрствования в сонливость.
- Капа-ритм, возникая в височных областях, проявляется при подавлении альфа-ритмов в других областях мозга в процессе умственной деятельности. Мю-колебания наблюдаются только у 10-15 % людей. Возникает при повышенной активности мозга и психическом напряжении.
- Тау-ритм становится ответом на блокаду звуковых сигналов. Здравица. Ритмы головного мозга. Чтобы оценить состояние человека и его умственную активность, необходимо учитывать соотношение ритмов [25, 48].

Так снижение альфа-колебаний при закрытых глазах с одновременным увеличением бета-активности может говорить о психоэмоциональном

напряжении и тревожности. Снижение альфа-активности при закрытых глазах с повышением тета-ритмов становится признаком депрессии [28, 56].

Изменения, связанные с нарушениями активности головного мозга.

Деменции.

Приобретённое слабоумие (деменции) проявляется в виде устойчивого снижения познавательного интереса и способности к приобретению новых знаний, ухудшения долговременной и кратковременной памяти, ослаблении абстрактного мышления. В молодости причиной этого, в основном, становятся различные зависимости. В старости чаще всего распространены деменции сосудистого типа, атрофического (болезни Альцгеймера, Пика) и смешанные. Состояние сердечно-сосудистой системы тоже прямо отражается на деятельности мозга. Так, например, при аритмиях могут возникать различные осложнения, которые деструктивно влияют на сердечный выброс, артериальное давление и, как следствие, – на кровоснабжение мозга. Как правило, причиной сосудистых деменций становится атеросклероз мозговых сосудов, что позволяет отсрочить ухудшение функционирования мозга путём применения сосудосберегающей терапии. В 2013 году исследователи индийского медицинского института обнаружили, что использование в быту двух языков откладывает деменцию на 4,5 года (в среднем) по сравнению с теми, кто использует в общении только один язык. Однако лучшей профилактикой всё-таки остаются препараты, улучшающие состояние сосудов, а лучшей терапией – противодementные средства. С учётом того, что одной из причин деменций являются дефицитные состояния (например, витаминов В12, В9, В3, тиамин), то особую роль в профилактике играет витаминосодержащее питание и применения вспомогательных препаратов, компенсирующих недостаток необходимых веществ (витаминных комплексов, БАДов и др.) [33, 47].

Диффузные изменения

Диффузные изменения (то есть, такие, у которых сложно определить чёткую локализацию патологического источника, и поэтому патология воспринимается как проблема мозга в целом) проявляются комплексом симптомов и дезорганизацией биоэлектрической активности головного мозга.

Следствием и признаками диффузных изменений биоэлектрической активности головного мозга становятся: нарушение работоспособности человека, снижение умственной активности мозга, памяти и внимания, психологические трансформации в сторону снижения самооценки, ограничения круга интересов и др.

Диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга обнаруживаются с помощью ЭЭГ. Кроме этого, ЭЭГ потенциально может демонстрировать и ряд других патологий, к которым относится, например, эпилептическая активность. При эпилепсии возникает характерный электрографический феномен – зависимость между электроэнцефалографическими паттернами и типами регистрируемых припадков.

Паттерны, наиболее изученные в эпилептологии, – это: ФОВ (фокальные острые волны), ФПР (фотопароксизмальная реакция), генерализованные спайк волны. У всех них есть свой список характерных отклонений (например, судорожные проявления при ФОВ и ФПР). Травма головы Но ЭЭГ-диагностика связана с рядом сложностей, потому что результаты ЭЭГ практически здоровых людей могут демонстрировать значительные изменения, и в то же время, отсутствие изменений ЭЭГ могут наблюдаться у людей с патологиями. Электрическая активность мозга выявляет признаки последствий черепно-мозговых травм с диффузным аксональным повреждением мозга. В этом случае ЭЭГ характеризуется устойчивыми или переходящими изменениями подкоркового и/или стволового характеров [11, 34].

Способ увеличить мозговую активность с помощью смены образа мышления

Существуют специальные приёмы и упражнения, с помощью которых можно повысить активность мозга и его возможности. Однако чтобы умственная активность была стабильно высокой, нужно применять эти приемы не время от времени, а систематически, связав их с образом жизни.

Смена привычных локаций, изменение привычной обстановки или внесение нового в повседневные процессы способно увеличивать нейропластичность – умение мозга создавать новые нейронные сети и связывать их со сформированными ранее в единую систему. Это позволяет мозгу «взглянуть» на любую задачу по-новому, подключив к решению прежде незадействованные системы. Для увеличения числа связей рекомендуется менять устоявшиеся маршруты, пробовать новую еду в новых кафе и ресторанах, вставать с другой ноги, чистить зубы попеременно правой и левой рукой и вносить прочие изменения в привычную жизнь.

Нейропластичность – это многоуровневое проявление способности мозга восстанавливать функции, которое наблюдается как на клеточном уровне, так и в масштабах всего мозга, где происходит переназначение «ролей» и отделов, ответственных за процессы. В том числе, это свойство мозга активно используется в развитии памяти и научении. Блуждающее сознание [5, 29, 44].

Физическая активность. При работе над одной задачей при очевидном алгоритме решения целесообразно сосредоточиться на нём. Но если решение неочевидно или если в процессе интеллектуальной деятельности возник эффект многозадачности, который стопорит процесс, рекомендуют отвлечься и позволить своему сознанию поблуждать. Это позволяет мозгу не только отдохнуть, но и суметь «поискать» решение в тех нейронных сетях, которые при узком сосредоточении оказывались на периферии.

Интеллектуалы часто считают физическую активность пустой тратой времени. Но результаты различных экспериментов показали прямую

зависимость интеллектуальных возможностей и регулярных разноплановых физических нагрузок. Так в среднем на 10% выше показатели сообразительности зафиксированы у тех детей и взрослых, которые несколько раз в неделю занимались физкультурой – как минимум совершали длительные пешие прогулки. Танцы как способ улучшить мозговую активность хорошо показали себя в борьбе со слабоумием. Частично это связано с неизбежным подключением во время тренировок различных отделов и участков мозга, с изменением ритмов, формированием навыка быстрого принятия решения. Частично – с улучшением кровообращения во время физических нагрузок. Способ активизации мозговой активности с помощью препаратов [7, 36, 55].

Способ стимуляции мозга путём изменения рациона

Как увеличить активность мозга с помощью питания? Существует традиционный и парадоксальный способы. Традиционный способ связан с употреблением в пищу «продуктов для мозга». К таким традиционно относятся: Омега-3-содержащие продукты – жирная рыба, льняное семя и масло, орехи, зародыши пшеницы и других злаковых, антиоксидантные продукты – печень (витамин А и цинк), овощи (витамин С), кисломолочные продукты (глутатион), вино и др. кофе в сочетании с зелёным чаем – в таком сочетании, высокая умственная активность может сохраняться весь день без негативных последствий.

Парадоксальный способ предполагает применение кратковременного голодания. Это экстремальный способ, рассчитанный на тактические необходимости, который основывается на идее учёных Йельской медицинской школы. По их мнению, умственная активность становится высокой, если мозг будет «думать», что организм нуждается в еде, и от такой активности зависит, получит ли он питание. Эта эволюционная зависимость была подтверждена опытами на голодных мышах, которые демонстрировали большую сообразительность, чем их сытые собратья [22, 41].

1.2. Современные направления фармакотерапии нарушений когнитивной функции головного мозга.

Память — одна из важнейших функций центральной нервной системы, способность откладывать, хранить и воспроизводить нужную информацию. Нарушение памяти бывает одним из симптомов неврологической или нейропсихической патологии, а может быть и единственным критерием заболевания.

Память бывает *кратковременной* и *долговременной*. *Кратковременная память* откладывает увиденную, услышанную информацию на несколько минут, чаще без осмысления содержания. *Долговременная память* анализирует полученную информацию, структурирует ее и откладывает на неопределенный срок.

Причины нарушения памяти у детей и взрослых могут быть различны.

Причины нарушения памяти у детей: частые простудные заболевания, анемии, черепно-мозговые травмы, стрессовые ситуации, употребление алкоголя, синдром гиперактивности и дефицита внимания, врожденная умственная отсталость (например, при синдроме Дауна).

Причины нарушения памяти у взрослых:

- Острые нарушения мозгового кровообращения (ишемические и геморрагические инсульты)
- Хронические нарушения мозгового кровообращения — дисциркуляторная энцефалопатия, чаще всего являющаяся следствием атеросклеротического поражения сосудов и гипертонической болезни, когда мозг хронически недополучает кислород. Дисциркуляторная энцефалопатия является одной из самых частых причин снижения памяти у взрослых.
- Черепно-мозговые травмы

- Дисфункция вегетативной нервной системы. Характеризуется нарушением регуляции сердечно-сосудистой, а также дыхательной и пищеварительной систем. Может быть составной частью эндокринных нарушений. Встречается чаще у молодых и требует консультации невролога и эндокринолога.
- Стрессовые ситуации
- Опухоли головного мозга
- Вертебро-базиллярная недостаточность (ухудшение функций мозга по причине снижения кровотока в позвоночных и базилярной артериях)
- Психические заболевания (шизофрения, эпилепсия, депрессия)
- Болезнь Альцгеймера
- Алкоголизм и наркомания
- Нарушения памяти при интоксикациях и метаболических нарушениях, гормональных нарушениях [1, 2, 19, 22, 27, 37, 42, 58].

Снижение памяти или гипомнезия часто сочетается с так называемым астеническим синдромом, для которого характерна повышенная утомляемость, нервозность, перепады артериального давления, головные боли. Астенический синдром, как правило, встречается при гипертонической болезни, черепно-мозговых травмах, вегетативных дисфункциях и психических заболеваниях, а также при наркомании и алкоголизме.

При амнезии из памяти выпадают некоторые фрагменты событий. Выделяют несколько видов амнезии:

1. *Ретроградная амнезия* — нарушение памяти, при котором из памяти выпадает фрагмент события, произошедшего до травмы (чаще это происходит после ЧМТ)
2. *Антероградная амнезия* — нарушение памяти, при котором человек не помнит то событие, которое произошло после травмы, до травмы события в памяти сохраняются. (это происходит также после черепно-мозговой травмы)

3. *Фиксационная амнезия* — плохая память на текущие события
4. *Тотальная амнезия* — человек не помнит ничего, стирается даже информация о себе.
5. *Прогрессирующая амнезия* — потеря памяти, с которой невозможно справиться, от настоящего к прошлому (встречается при болезни Альцгеймера) [8, 12, 29, 48, 53].

Гипермнезия — нарушение памяти, при котором человек с легкостью надолго запоминает большое количество информации, рассматривается как вариант нормы, если нет других симптомов, свидетельствующих о психическом заболевании (например, эпилепсии) или данных об употреблении психоактивных веществ.

Снижение концентрации внимания

К нарушениям памяти и внимания также относится неспособность сосредотачиваться на конкретных объектах:

1. *Неустойчивость внимания* или отвлекаемость, когда человек не может сконцентрироваться на обсуждаемой теме (часто сочетается со снижением памяти, встречается у детей при синдроме гиперактивности и дефицита внимания, в юношеском возрасте, при шизофрении (гебефрении- одной из форм шизофрении))
2. *Ригидность* — замедленность переключения с одной темы на другую (наблюдается у больных эпилепсией)
3. *Недостаточная концентрация внимания* (может быть особенностью темперамента и поведения)

При всех видах нарушений памяти необходимо обратиться к врачу терапевту (неврологу, психиатру, нейрохирургу) для постановки точного диагноза. Врач выясняет не было ли у больного черепно-мозговой травмы, давно ли наблюдаются нарушения памяти, какими заболеваниями болеет

пациент (гипертоническая болезнь, сахарный диабет), не употребляет ли алкоголь и наркотики.

Врач может назначить общий анализ крови, анализ биохимических показателей крови и анализы крови на гормоны для исключения нарушений памяти как следствия интоксикации, метаболических и гормональных нарушений; а также МРТ, КТ, ПЭТ (позитронно-эмиссионная томография), при которых можно увидеть опухоль головного мозга, гидроцефалию, отличить сосудистое поражение головного мозга от дегенеративного. УЗИ и дуплексное сканирование сосудов головы и шеи, необходимы для оценки состояния сосудов головы и шеи, можно также сделать отдельно МРТ сосудов головы и шеи. ЭЭГ необходима для диагностики эпилепсии [2, 26].

Лечение нарушений памяти

Нарушение памяти бывает одним из симптомов неврологической или нейропсихической патологии, а может быть и единственным критерием заболевания.

После установления диагноза врач приступает к лечению основного заболевания и коррекции когнитивных нарушений.

Учитывая их этиопатогенез, терапия должна быть направлена на лежащие в основе сосудистой мозговой недостаточности патологические процессы: артериальная гипертензия, атеросклероз магистральных артерий головы, заболевания сердца.

Таким образом, препаратами выбора фармакотерапии когнитивных нарушений являются: антиагреганты, гиполипидемические средства, ноотропы. Классификация ноотропов представлена на рис.1.1.



Рис. 1.1. Классификация ноотропных препаратов

Ингибиторы фосфодиэстеразы оказывают сосудорасширяющий эффект, который обусловлен увеличением в гладкомышечных клетках сосудистой стенки цАМФ (специального фермента), что приводит к расслаблению и увеличению их просвета.

Блокаторы кальциевых каналов оказывают сосудорасширяющий эффект благодаря уменьшению содержания кальция внутри гладкомышечных клеток сосудистой стенки.

Блокаторы α₂-адренорецепторов – устраняют сосудосуживающий эффект адреналина и норадреналина.

Антиоксиданты – замедляют процессы окисления, имеющих место при ишемии головного мозга.

Нейропептиды – содержат аминокислоты (белки), необходимые для улучшения работы головного мозга.

Пирацетам (Ноотропил) – повышает устойчивость мозговой ткани к гипоксии, улучшает память, настроение у больных и здоровых людей за счет

нормализации нейромедиаторов (биологически активных химических веществ, с помощью которых происходит передача нервных импульсов).

Экстракт Гинкго-Билоба (Билобил, Гинко) относится к препаратам, улучшающим мозговое и периферическое кровообращение.

Если речь идет о дисфункции вегетативной нервной системы, при которой также имеет место нарушения со стороны нервной системы, обусловленной недостаточным усвоением кислорода головным мозгом, то могут также использоваться ноотропные препараты, а также, при необходимости седативные и антидепрессанты. При артериальной гипотензии возможно применение таких растительных препаратов как настойка женьшеня, китайского лимонника, шлемника. А также рекомендована физиотерапия и массаж. При дисфункции вегетативной нервной системы необходима также консультация эндокринолога, чтобы исключить возможную патологию щитовидной железы.

Терапия ноотропными препаратами используется при любом нарушении памяти с учетом коррекции основного заболевания [1, 2, 14, 33].

1.2.1. Алгоритм использования фармакотерапевтических средств при когнитивной патологии

В рамках изучения существующего ассортимента лекарственных препаратов ноотропного действия для лечения умственного бессилия, нами была проанализирована их номенклатура на фармацевтическом рынке Украины (табл. 1.1).

Таблица 1.1

Номенклатура лекарственных препаратов ноотропного действия, зарегистрированных в Украине

Название	Действующее вещество	Производитель
Аминалон® КВ	Гамма-аминомасляная кислота	ПАО "Киевский витаминный завод", Украина
Бифрен	Фенибут	ООО "Фарма Старт", Украина
Билобил®	Сухой экстракт листьев гинкго билоба	КРКА, д.д., Ново место, Словения
Вазавитал®		ООО "Астрафарм", Украина
Винпоцетин	Винпоцетин	АО "Лекхим-Харьков", Украина
Вицеброл		БИОФАРМ ЛТД, Польша
Енцефабол®	Пиритинол	Мерк КГаА и Ко., Австрия
Кавинтон	Винпоцетин	ОАО "Гедеон Рихтер", Венгрия
Кванил	Цитиколин	КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВД. ЛТД., Индия
Когнифен®	Фенибут	АО "Олайнфарм", Латвия
Мемоплант	Сухой экстракт листьев гинкго билоба	Др. Вильмар Швабе ГмбХ и Ко. КГ, Германия
Меморин		ООО "ДКП" Фармацевтическая фабрика ", Украина
Мемория®	Зверобой, гинкго, болиголов, женьшень, арника	Рихард Биттнер АГ, Австрия
Ноотропил	Пирацетам	Ейсика Фармасьютикалз С.Р.Л, Италия
Ноофен®	Фенибут	АО "Олайнфарм", Латвия
Пирацетам	Пирацетам	ПАО "Галичфарм", Украина

Пирацетам		ПАО "Фармак", Украина
Пирацетам		ПАО "Химфармзавод" Красная звезда ", Украина
Пирацетам-Дарница		ЗАО "Фармацевтическая фирма"Дарница", Украина
Прамистар	Прамирацетам	КОСМО С.п.А., Италия
Танакан®	Сухой экстракт листьев гинкго билоба	Бофур ИПСЕН ИНДУСТРИ, Франция
Фезам®	Пирацетам Циннаризин	Балканфарма-Дупница Ао, Болгария Фармацевтическая И Химическая Индустрия, Здравле Ао, Сербия
Цераксон®		Феррер Интернациональ, С.А., Испания
Цитиколин-Астрафарм	Цитиколин	Ооо "Астрафарм", Украина
Цитиколин-Ново		Общество с Ограниченной Ответственностью "Новофарм-Биосинтез", Украина

В таблице представлены торговые наименования препаратов, являющихся препаратами выбора при фармакотерапии когнитивных расстройств. Наибольшую долю рынка занимают препараты, в состав которых в качестве активного фармацевтического ингредиента входит пирацетам. Значительная часть фармацевтического рынка принадлежит лекарственным средствам растительного происхождения на основе экстракта листьев гинкго билоба (24 %), Цитиколин имеет 16 %, Фенибут и Винпоцетин по 12 %, другие препараты – менее 5 %.

По результатам изучения фармацевтического рынка ноотропных препаратов установлено, что 44 % из них являются продуктами отечественных производителей; зарубежным производителям принадлежит 56 % рынка соответственно. Ассортимент иностранных производителей формируют такие страны, как Австрия, Польша, Венгрия, Индия, Италия, Швейцария, Словения, Испания, Латвия и Сербия.

Полученные статистические данные свидетельствуют о целесообразности создания новых экстенпоральных лекарственных препаратов отечественного производства ноотропного действия, учитывая отсутствие аналогов на фармацевтическом рынке. Наличие в составе разрабатываемых препаратов компонентов растительного происхождения актуальный вопрос современной фармации.

Неоспоримым является наличие ряда преимуществ препаратов растительного происхождения:

- уменьшение токсического действия на организм;
- возможность длительного использования без проявлений побочных реакций;
- экономическая доступность и большая сырьевая база;
- наличие широкого спектра фармакологических эффектов, позволяет успешно использовать лекарственные препараты на растительной основе с целью фармакотерапии и фармакопрофилактики многих патологических состояний [18, 34].

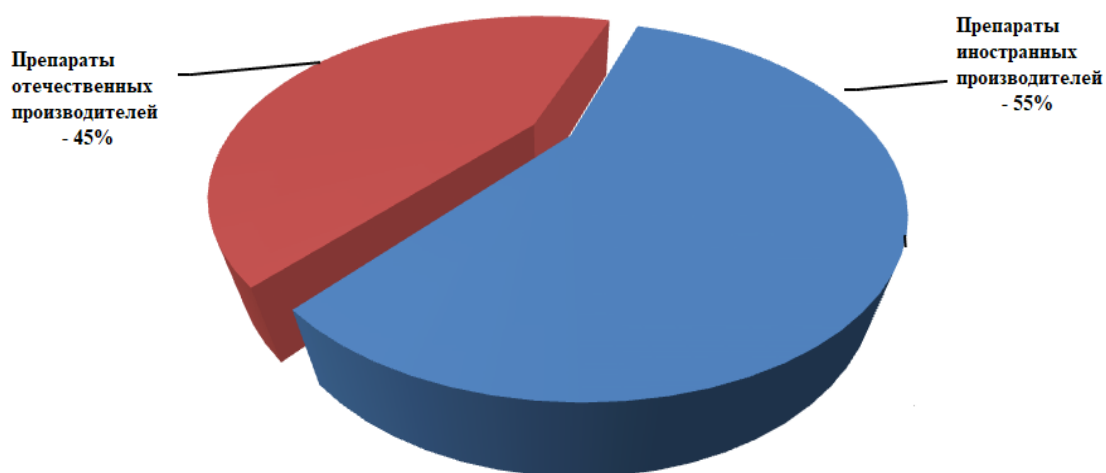


Рис. 1.2 . Анализ ноотропных препаратов по странам-производителем

Поскольку значительная доля рынка ноотропных препаратов принадлежит украинским производителям, структура потребления постепенно смещается в сторону отечественной продукции. В результате украинские фармацевтические компании значительно укрепили свои позиции в рейтинге по объему продаж лекарственных средств в денежном выражении. Тройку лидеров формируют украинские производители: Фармак, Корпорация Артериум и Дарница. Каждый из этих гигантов фарминдустрии занимает около 10% рынка отечественных лекарственных средств [14].

Исследуемая группа препаратов представлена различными лекарственными формами: таблетки, растворы для инъекций, капсулы, капли оральные (рис. 1.3). Это обеспечивает удобство применения и рациональное дозирования для различных категорий пациентов. Анализ данных Таблицы 1 показывает, что таблетки являются самой распространенной лекарственной формой (44 %), что объясняется удобством использования, точностью дозирования, маскировкой неприятных органолептических свойств.

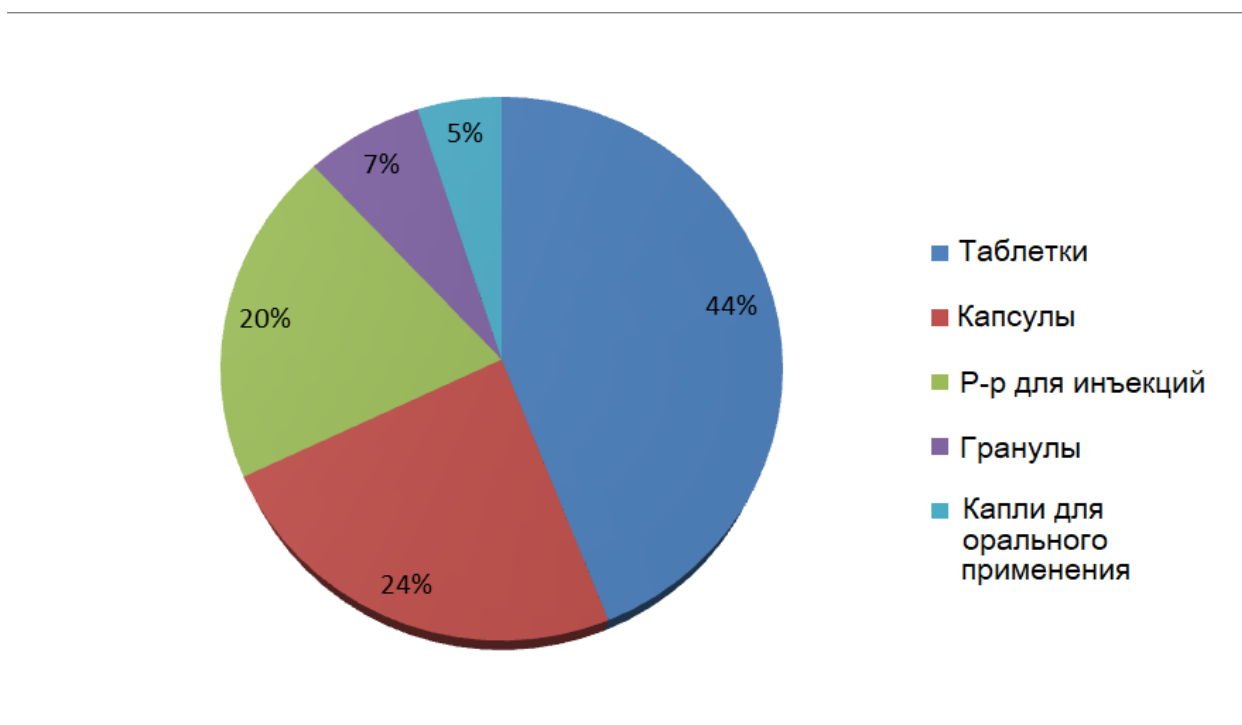


Рис .1.3 . Анализ ноотропных препаратов по лекарственной формой

Очевиден тот факт, что лекарственные препараты ноотропного действия в форме гранул занимают незначительную долю современного фармацевтического рынка Украины. Что следует принять во внимание. А также учесть преимущества указанной лекарственной формы, а именно: такой технологический прием, как гранулирование позволяет достичь обеспечения стабильности действующих веществ, удобство дозирования, быстрое наступление фармакологического эффекта при использовании лекарственного средства в форме гранул, простота осуществления технологического процесса производства гранулированного лекарственного препарата. К тому же, гранулирование позволяет сочетать между собой действующие вещества, избегая их взаимодействия, как следствие, предотвратить протекание нежелательных процессов, связанных с их несовместимостью.

Что касается классификации ноотропных препаратов по происхождению, наибольшая доля рынка принадлежит синтетическим препаратам (76%); в то время, как природные ЛС имеют лишь 24% (рис. 1.4).

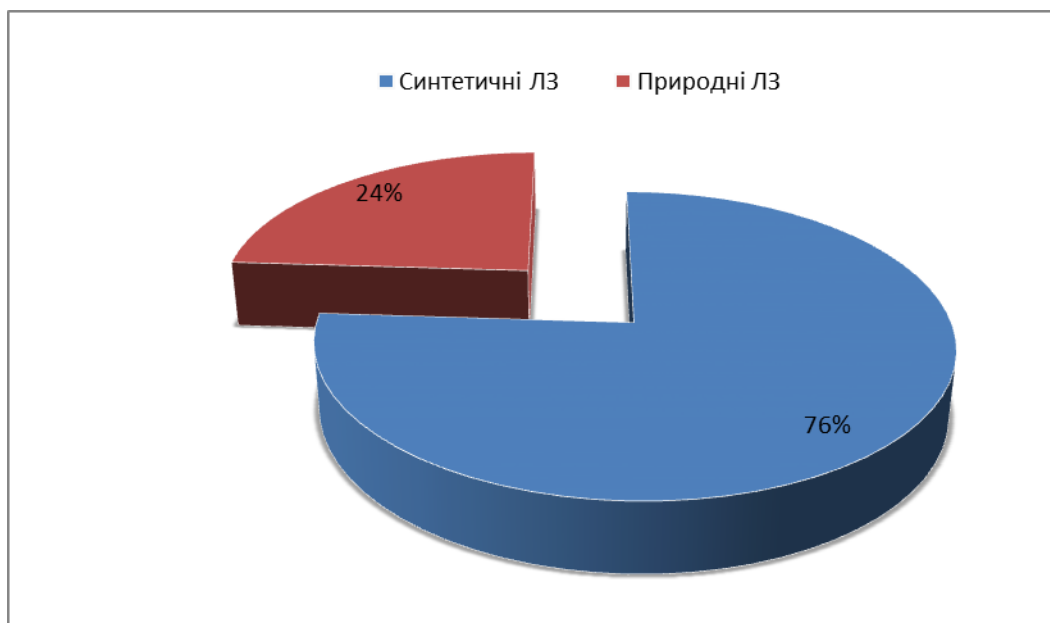


Рис. 1.4 . Анализ ноотропных препаратов по происхождению

Полученные статистические данные свидетельствуют о целесообразности создания новых лекарственных препаратов отечественного производства ноотропного действия, которые в своем составе имели компоненты растительного происхождения.

Неоспоримым является наличие ряда преимуществ препаратов растительного происхождения:

- уменьшение токсического действия на организм;
- возможность длительного использования без проявлений побочных реакций ;
- экономическая доступность и большая сырьевая база;

наличие широкого спектра фармакологических эффектов, позволяет успешно использовать лекарственные препараты на растительной основе с целью фармакотерапии и фармакопрофилактики многих патологических состояний [3, 4, 5, 7, 8, 20].

1.2.2. Перспективы применения аминокислот в составе комплексной фармакотерапии когнитивных патологий

В настоящее время большое внимание в медицинской практике уделяется аминокислотам, которые владеют лечебным действием. Одной из важнейших является аминокислота аргинин (предшественник орнитина, цитруллина, глутамина, глутатион-а-аминомасляной кислоты, спермитина и других соединений).

Аргинин - это условно незаменимая аминокислота. У взрослого и здорового человека аргинин производится организмом в достаточном количестве. В то же время, у детей и подростков, у пожилых и больных людей уровень синтеза аргинина часто недостаточен. Аргинин является одним из ключевых метаболитов в процессах азотистого обмена (орнитиновом цикле млекопитающих и рыб). Аргинин является субстратом Но-синтаз в синтезе оксида азота NO, который является локальным тканевым гормоном с множественными эффектами, - от противовоспалительного к сосудистым эффектам и стимуляции ангиогенеза.

Недостаток аргинина в организме человека приводит к таким явлениям:

- 1) вазоконстрикции (риск развития артериальной гипертензии);
- 2) свободнорадикальному повреждению мембран клеток (в том числе развитию атеросклероза);
- 3) снижению функционирования иммунной системы и противоопухолевой активности организма;
- 4) подавлению сексуальной функции.

Поэтому для заполнения суточной потребности аргинина, достаточной для нормального протекания метаболических процессов в организме, необходимый дополнительное поступление его из экзогенных источников. Аминокислота аргинин принимает участие в функционировании всех систем организма:

1. сердечно-сосудистая система - релаксация кровеносных сосудов мозга, сетчатки глаза, сердца, легких, почек, кишечника, кавернозной ткани, мышц сердца;
2. дыхательная система, пищеварительный и урологический тракты - релаксация гладкомышечной ткани трахеи, желудка, кишечника, мочевого пузыря, матки;
3. центральная и периферическая нервные системы - нейромодулирующая активность, которая определяет долговременное потенцирование, формирование памяти, восприятие боли, зрительный анализ;
4. эндокринная система - регуляция синтеза и секреции гормонов: инсулину, пролактину, тиреоидного и паратиреоидного, гормонов репродуктивного цикла и надпочечников;
5. система гемостаза - регуляция взаимодействия лейкоцитов со стенками сосудов, регуляция активности тромбоцитов;
6. иммунная система - антипатогенные реакции, неспецифическая цитотоксичность, противоопухолевая защита, патогенез токсемий.

Также аргинин владеет замечательным психотропным эффектом и способствует улучшению настроения. Он способствует уменьшению напряженности гладкой мускулатуры артерий, благодаря чему используется для профилактики атеросклероза, улучшения свойств реологий крови.

Аргинин активизирует иммунитет и используется при иммунодефицитных состояниях, в том числе в лечении СПИДа, замедляет рост опухолей, в том числе и много раковых [1, 2, 36, 41].

Аргинин присутствует в рецептуре гепатопротекторов, иммуномодуляторов, кардиологических препаратов, лекарственных препаратов, для ожоговых больных, больных ВИЧ/СНИД, а также в рецептурах средств для парентерального питания в послеоперационный период. В последнее время лекарства с аргинином появились в геронтологии и онкологии.

Также известно, что аргинин принимает участие в синтезе полиаминов (путресцина, спермина, спермидина, агматина и др.), присутствующих во всех клетках в относительно больших, зачастую миллимолярных, концентрациях. Особенно много полиаминов синтезируется клетками предстательной железы и выделяется с семенной жидкостью. Аргинин эффективен для интенсификации сперматогенеза, что используется для лечения бесплодия у мужчин. Аргинин способен увеличить силу и длительность кровенаполнения половых органов, как у мужчин, так и у женщин. Он продлевает время полового акта, усиливает приятные ощущения и делает оргазм более длительным и более глубоким.

Именно поэтому роль аргинина в функционировании репродуктивной системы мужчин является очень большой.

Таким образом, за счет наличия широкого спектра фармакологических свойств аминокислота аргинин является популярным в современной медицине и фармацевтической промышленности за счет чего и избрана нами в качестве действующего вещества при разработке препарата для лечения ряда цереброваскулярных патологий (включая профилактику и лечение инсульта головного мозга) с целью предоставления им ноотропного действия [1,2, 3, 41, 42, 47, 53, 55].

1.2.3. Бакопа Монье (*Vasora monnieri*) и перспективы его использования при разработке экстемпоральных гранул

Бакопа Монье (лат. *Vasora monnieri*), или брахми — многолетнее травянистое ползучее растение, вид рода Бакопа (*Vasora*) семейства Подорожниковые (*Plantaginaceae*). Лекарственное растение, применяемое в аюрведической и гомеопатической медицине для улучшения памяти или как средство, усиливающее мозговую активность.



В

ид назван в честь французского ботаника Луи Гийома Лемонье.

В традиционной медицине сапонины и бакозиды, получаемые из бакопы, используют для восстановления когнитивной деятельности, при расстройствах памяти (болезнь Альцгеймера) и лечении рассеянного внимания[4]. Экстракт бакопы Монье борется с когнитивными расстройствами через повышение холин-ацетилазной активности, высвобождение ацетилхолина и связывание с мускариновым холинергическим рецептором[5].

В литературе есть данные, что при приеме 165 миллиграммов бакопы дважды в день в течение 14 недель у гиперактивных детей повышается внимание[6], при приеме от 300 миллиграммов бакопы Монье в день у взрослых людей происходит улучшение памяти и снижение риска возникновения болезни Альцгеймера[7].

Ботаническое описание. У бакопы Монье тонкие, ползучие, полегающие или стелющиеся стебли, оливково-зеленые, сочные, продолговатые, обратноланцетные, сидячие листья, расположенные на побегах противоположно стеблю. Листья бакопы Монье мелкие, они

достигают в длину всего 5-6 мм и имеют пильчатый край, при измельчении издают характерный «лимонный» аромат. Цветки у бакопы Монье также мелкие, пяти или четырехлепестковые, актиноморфные, пазушные, белые или голубые.

Химический состав. Химический состав растений достаточно изучен. Установлено, что бакопа Монье содержит фенолы, флавоноиды, алкалоиды, стеролы, сапониновые производные – бакозиды (бакогенины, ююбогенины, псевдоююбогенины), сапонины (моннерин, д-маннитол, герсапонин). В брахми обнаружены лютеолин, апигенин, херсапонин, херпестин, кверцетин, глюкозид бета-ситостерин и бетуловая кислота.

Распространение. Бакопу Монье можно встретить в болотистых районах по всей Индии, также растение произрастает в Китае, Непале, Пакистане, Вьетнаме, на Шри-Ланке и Тайване, на Гавайях и в других южных штатах США.

Заготовка сырья. Лекарственным сырьем служат стебли и листья бакопы Монье. Траву брахми срезают с растений не моложе полугодя, оставляя побеги длиной около 5 см. Траву сушат вдали от солнечных лучей. Промышленным путем, получают из свежих побегов экстракт брахми. Сушеные листья перемалывают, получая таким образом порошок брахми. Знаменитое масло брахми получают путем смешивания концентрированного отвара листьев бакопы Монье с базовыми маслами – кокосовым, кунжутным, оливковым и им подобным..

Фармакологические свойства. Бакопа Монье, в аюрведе известная как брахми, стала объектом целого ряда научных исследований. *In vitro* бакопа монье показала антиоксидантную активность. Опыты на животных доказали, что брахми способна увеличить мозговое кровообращение, активировать выработку холинацетилтрансферазы и подавить ацетилхолинэстеразу. В некоторых исследованиях подтвердилось предположение, что бакопа Монье способна защитить от нейродегенеративных заболеваний. Медико-биологические исследования воздействия бакопы Монье на людей с

когнитивными расстройствами личности все еще имеют недостаточную доказательную базу, но ученые уверены в том, что у растения огромный потенциал в этой области.



Бакопа Монье взаимодействует с дофамином и серотонинэргическими системами, но ее основной механизм действия связан со стимуляцией межнейронной передачи. Это происходит за счет увеличения скорости, при которой нервная система может осуществлять передачу путем увеличения роста нервных окончаний, также называемых дендритами.

Лечебные свойства брахми во многом обусловлены химическим составом растения. Так флавоноиды лютеолин, кверцетин и апегинин способны оказывать спазмолитическое, противовоспалительное и капилляроукрепляющее действие. Алкалоид херсапонин имеет кардиотонические свойства и может оказывать седативное воздействие.

Бакопа Монье или же брахми имеет противопоказания. Действие растения изучено недостаточно, чтобы утверждать, что оно безопасно для беременных, кормящих и детей. Поскольку бакопа Монье может замедлять сердечный ритм, ее не рекомендуют принимать больным с брадикардией. Растение увеличивает секрецию желудочно-кишечного тракта и его не

следует употреблять больным с язвами желудка и кишечника. Противопоказана бакопа Монье и лицам с астмой или эмфиземой, заболеваниями щитовидной железы, обструкциями мочевыводящих путей. Среди побочных эффектов, связанных с приемом растения - желудочные спазмы, сухость во рту и тошнота. В ряде экспериментов на мышах бакопа Монье показала обратимые неблагоприятные воздействия на сперматогенез, поэтому траву не следует применять тем, кто желает в ближайшее время зачать ребенка. Перед применением бакопы Монье следует получить консультацию лечащего врача.

Таким образом, использование данного растения в составе гранул церебропротекторного действия является очень актуальным [48, 50].

1.3. Биофармацевтических аспекты гранулированных лекарственных форм.

Гранулы - лекарственная форма, состоящая из твердых, сухих и достаточно прочных частиц порошка. Гранулы предназначены для приема внутрь: для глотания, разжевывания, растворения, диспергирования в воде или в другой жидкости перед применением.

Гранулы могут содержать одно или несколько действующих веществ с наполнителями или без них. При необходимости используют красители и ароматизирующие добавки, разрешенные к применению.

Гранулы могут быть классифицированы как:

- гранулы "шипучие";
- гранулы, покрытые оболочкой
- гранулы с модифицированным высвобождением;
- гранулы кишечнорастворимые.

Гранулы должны выпускаться в упаковке, которая защищает от внешних воздействий и обеспечивает стабильность в течение установленного срока годности. Упаковка с не дозированными гранулами может быть

оснащена дозирующим устройством. Сохраняют гранулы в сухом и, если необходимо, прохладном, защищенном от света месте [7, 8].

Грануляции необходима, чтобы улучшить сыпучесть таблетуемой массы. Это происходит в результате значительного уменьшения суммарной поверхности частиц при их склеивании в гранулы и, следовательно, соответствующего уменьшения трения между ними. Из-за разницы в размерах частиц и значениях удельной плотности веществ, входящих в состав многокомпонентной порошкообразной смеси, возможно возникновение явления, называется расслоением. Этот процесс является достаточно опасным и недопустимым.

В ряде случаев он может стать причиной почти полного выделения компонента с наибольшей удельной плотностью из смеси и тем самым нарушить ее дозировку. Грануляции предотвращает это явление, так как происходит слипание частиц различной величины и удельной плотности. Образующийся гранулят имеет постоянную насыпную массу. Большую роль играет также прочность гранул: прочные гранулы меньше подвержены истиранию и имеют лучшую сыпучесть.

С помощью гранулирования можно повысить устойчивость гигроскопичных веществ, а также способствовать более быстрому растворению и улучшению вкуса некоторых сложных порошков. Гранулы позволяют совместить реагирующие между собой вещества. Все это дает возможность применять их в педиатрии. Выше сказанное стало причиной появления и распространения описанной лекарственной формы [23; 25].

ВЫВОДЫ

1. Показано, что актуальной проблемой фармацевтической науки в настоящее время является разработка рациональных терапевтических лекарственных форм для профилактики и лечения когнитивных патологий, которые являются распространенными среди населения Украины при современных неблагоприятных экологических условиях и эмоциональном перенапряжении.
2. Доказана перспективность использования для создания новых препаратов церебропротекторного действия в форме гранул аминокислоты – аргинин, которая проявляет широкий спектр фармакологического действия и практически безвредна для организма человека, а также компонента природного происхождения – экстракта бакопа Монье (*Bacopa monnieri*).
3. Проанализирован фармацевтический рынок ноотропных препаратов Украины. Установлено, что они представлены в основном препаратами, импортируемыми из других стран, а также синтетическими препаратами, которые имеют большое количество побочных эффектов.
4. Проведенными исследованиями подтверждено, что выбор рациональной лекарственной формы обеспечивает оптимальное фармакологическое действие лекарственных веществ и определяет свойства препаратов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

РАЗДЕЛ 2.

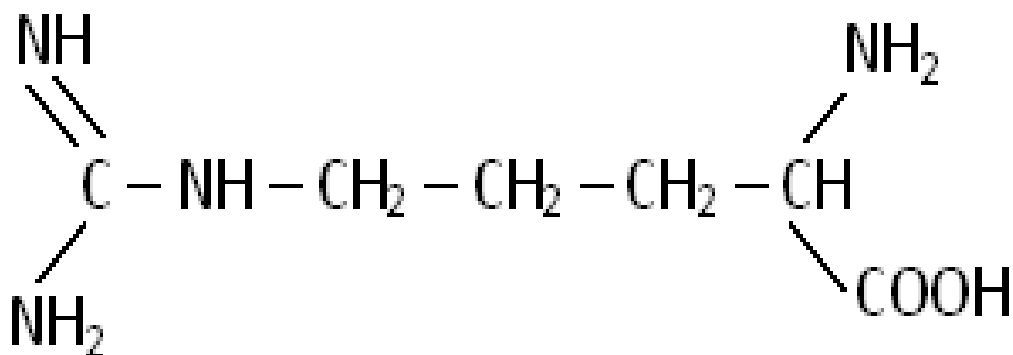
ОБОСНОВАНИЕ ОБЩЕЙ КОНЦЕПЦИИ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1. Объекты исследований

С целью теоретического и экспериментального обоснования состава и технологических параметров производства гранул, стандартизации количественных характеристик компонентов лекарственной формы, исследованию подлежали аргинин, смеси аргинина со вспомогательными веществами, которые обеспечивают основной терапевтический эффект, а также гранулы.

Характеристика действующих веществ

Аргинин (ГФУ, 1-е изд. С. 319-320) (S)-2-амино-5-гуанидинопентановая кислота - это кристаллический порошок белого или белого цвета или бесцветные кристаллы. Легко растворим в воде, очень мало растворим в 96% спирте, практически не растворим в эфире. Содержание: не менее 98,5% и не более 101,0%, в пересчете на сухое вещество.



Бакопа Монье (Васора tonnieri) экстракт

Состав: Действующие вещества: 1 флакон содержит экстракт жидкий корневищ с корнями бакопы Монье (Васора tonnieri) (1:5) (экстрагент – этанол 70 %) – 50 мл или 100 мл.

Основные физико-химические свойства: жидкость от ярко-коричневого до коричневого цвета. При хранении допускается выпадение осадка.

Фармакотерапевтическая группа. Снотворные и седативные средства.

Срок годности. 4 года. Хранить в недоступном для детей месте. Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше +25 оС.

Упаковка. По 50 мл или 100 мл у флаконах № 1.

Производитель. ООО «ЕВРАЗИЯ». Украина, 38600, Полтавская область, Котелевский р-н, пгт Котельва, ул. Рыноква, 32.

Характеристика вспомогательных веществ

Аэросил (ГОСТ 14922-77, марка А-380) - коллоидный диоксид кремния, белый с голубым оттенком высокодисперсный микронизированный порошок (размер частиц 4-40 мкм) сферической, или почти сферической формы, с большой удельной поверхностью 50-400 м² / г. Не растворяется в воде, кислотах и разбавленных щелочах, но может связывать воду в количестве до 40% относительно своей массы без потери текучести.

Магния оксид (ДФУ 1-е изд., Доп. 1, с. 390-391) - белый или практически белый аморфный легкий порошок. Практически нерастворимый в воде.

Лактоза моногидрат (ДФУ первый изд., Доп. 2, с. 485-486) - белый или почти белый кристаллический порошок. Медленно растворим в воде, практически нерастворимый в спирте 96%.

2.2. Методы исследований

Для теоретического обоснования состава гранул ноотропного действия были изучены физические, физико-химические и фармако-технологические свойства разработанной лекарственной формы.

Методики оценки показателей качества гранул

Контроль качества гранул проводили согласно требованиям ДФУ.

Гранулы обычно контролируют по следующим показателям качества: описание, идентификация, размер гранул, потеря в массе при высушивании, аэросил, рН, распадаемость, растворение, однородность дозированных единиц или однородность массы / однородность содержания, масса содержимого контейнера и однородность массы доз (для гранул в многодозовых контейнерах), микробиологическая чистота, сопроводительные примеси, количественное определение.

Внешний вид определяли визуально, рассматривая гранулу на белом фоне при дневном освещении.

Распадаемость гранул определяли по методике ДФУ (1-е изд., Доп. 1, п. 2.9.1., Тест А, с. 65.), Используя прибор с корзиной. В каждую из шести трубок помещали гранулы, опускали корзину в сосуд с жидкостью. Как жидкая среда использовали воду очищенную, температура которой 37 ° С. Включали прибор и определяли время, за которое гранулы полностью распались, то есть на нижней сетке корзины не оставалось частиц.

По указанной методике распадаемость гранул должна быть не более 15 мин.

Гранулы растворимые должны распадаться в течение 3 минут, используя как жидкая среда воду Р с температурой от 15 ° С до 25 ° С.

Размер гранул (2.9.12). Определение проводят в соответствии с требованиями статьи «Ситовой анализ», приведенной в ДФУ (первый вид, п. 2.9.12, с.162). Размер гранул должен соответствовать требованиям, указанным в отдельной статье. Обычно он находится в пределах от 0.2 мм до 3 мм.

Аэросил. Определение проводят в соответствии с требованиями статьи «Таблетки». Содержание талька и аэросила не должен превышать требований, указанных в отдельной статье.

Однородность содержания действующего вещества гранул определяли по методике ДФУ (первый изд., Доп. 1., П. 2.9.6., С 71 - 73.) Определяли содержание действующего вещества в каждой из 10 дозированных единиц лекарственного средства, отобранных по статистически обоснованной схеме.

Взвесили точно каждый из 10 отобранных однодозовых контейнеров. Раскрыли, тщательно удалили содержимое каждого контейнера, взвесили точно каждый пустой контейнер и рассчитали массу содержимого. По результатам количественного определения, проведенного в соответствии с отдельной статьи, рассчитали содержание действующего вещества в каждом из контейнеров, считая распределение действующего вещества по массе гранул однородным.

Лекарственное средство выдерживает испытание, если содержание не более в одной единицы выходит за пределы 85-115% и в одной единицы не выходит за пределы 75-125% от среднего содержания лекарственного средства.

Однородность массы гранул определяли по методике ДФУ (первый изд., Доп. 1., П. 2.9.5., С 70 - 71.). Гранулы в однодозовых контейнерах, за исключением гранул, покрытых оболочкой, должны выдерживать испытания на однородность массы для единицы дозированного лекарственного средства.

С этой целью 20 единиц дозированного лекарственного средства или содержание

каждого из 20 контейнеров, в случае однодозовых лекарственных средств в индивидуальных контейнерах, отбирали по статистически обоснованной схеме. Взвесили каждую отдельно и рассчитали среднюю массу.

Растворение гранул проводили по методике, приведенной в ДФУ (1-е изд., Доп. 1, п. 2.9.3., С.66 - 70.). Для проведения теста на растворение использовали прибор с корзиной. В качестве среды растворения использовали воду очищенную, объем среды растворения - 900 - 1000 мл, температура - $37 \pm 0,5$ °С, скорость вращения корзины - 100 об / мин.

Для каждой единицы испытуемого препарата за 45 мин. в раствор должно перейти не менее 75% и не более 115% действующего вещества от ее содержимого, указанного в разделе «Состав».

Фракционный состав гранул оценивали путем ситового анализа, используя комплект сит с различным диаметром и формой отверстий по ДФУ (1-е изд, доп. 2, 2.9.38, с. 177-181).

Текучесть (сыпучесть) позволяет определить способность порошков течь в вертикальном направлении при заданных условиях. Испытания проводили по методике ДФУ (1-е изд, п. 2.9.16, с. 163-164) на вибрационном устройстве модели ВП-12А Мариупольского завода технологических приборов. Навеску порошков взятую с точностью 0,5% помещали в закрытую снизу воронки и после уплотнения в течение 20 секунд, открывали выходное отверстие и определяли время полного истечения образца из лейки.

Текучесть рассчитывали по формуле 2.1:

$$P_c = \frac{m}{t - 20}, \quad (2.1),$$

где: P_c - текучесть, г / с;

m - масса навески, г;

t - время полного истечения образца, с.

Угол естественного откоса определяет текучесть сыпучего материала. Определение этого показателя проводили согласно методике ДФУ (1-е изд., Доп. 3, п. 2.9.36, с. 57-58) после уплотнения и высыпания порошка из воронки прибора ВП-12А.

Насыпной объем это показатель, который отражает способность порошка к заполнению единице объема. Исследования проводились по методике ДФУ (1-е изд., П. 2.9.25, с. 162-163), используя прибор 545-АК-3 Мариупольского завода технологических приборов.

Далее рассчитывали: насыпной объем - объем усадке (V_0 , мл), объем после усадки (V_{1250} , мл или V_{2500} , мл), способность к усадке (разница объемов V_{10} , мл - V_{500} , мл), насыпную плотность - плотность усадке (m/V_0 , г / мл), плотность после усадки (m/V_{1250} , г / мл или m/V_{2500} , г / мл).

Влагосодержание определяли как потерю в массе (выраженную в %) при высушивании. Определение проводили на экспресс-влажномере типа ВТ-500 по методике ДФУ (1-е изд., П. 2.2.32, с. 49-50).

Влагосодержание исследуемого образца рассчитывали по формуле 2.2:

$$X = \frac{P_0 - P}{P_0} \times 100, \quad (2.2)$$

где: X - влагосодержание образца, %;

P_0 - навеска образца до испытания, мг;

P - вес образца после высушивания до постоянной массы, мг.

Влагопоглощение является одним из параметров, определяющим выбор технологии, а также условий хранения препарата. Для проведения исследования использовали эксикаторе диаметром 140 мм, а также бюксы диаметром $29 \pm 0,5$ мм и высотой 35 мм. Испытания проводили при постоянных условиях: температура - 20 °С, влажность воздуха в эксикаторе - 100%. Влажность воздуха поддерживали с помощью дистиллированной воды [52].

Исследуемые субстанции взвешивали с точностью до 0,01 г и помещали в предварительно взвешенные бюксы при легком постукивании. Через определенный промежуток времени проводили взвешивание.

Влагопоглощение в % (X) рассчитывали по формуле 2.3:

$$X = \frac{m_1 - m_n}{m_n} \times 100, \quad (2.3)$$

где: m_1 - масса навески порошка, насыщенного влагой, г;

m_n - масса навески порошка до испытания, г.

ВЫВОДЫ

1. Обоснована общая концепция исследований, которая полностью отражает суть и характер проведенной работы и учитывает особенности подхода к разработке состава и технологии гранулированных лекарственных средств.
2. В качестве объектов исследования была выбрана аминокислота аргинин, экстракт бакопа Монье (*Vasora tonnieri*) и вспомогательные вещества.
3. При разработке гранул церебропротекторного действия были использованы общепринятые физические, физико-химические, и фармако-технологические методы исследований.

РАЗДЕЛ 3. РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ СТАНДАРТИЗАЦИИ ЭКСТЕМПОРАЛЬНЫХ ГРАНУЛ ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ НА ОСНОВЕ АРГИНИНА И ЭКСТРАКТА БАКОПА МОНЬЕ (VASCORA MONNIERI)

3.1. Теоретическое и экспериментальное обоснование выбора активных фармацевтических ингредиентов и вспомогательных веществ в составе гранул с экстрактом бакопы Монье (*Vascora monnieri*) и аргинином

При разработке технологии и последующей стандартизации первоначально необходимо теоретическое и экспериментальное обоснование оптимального состава гранулированной лекарственной формы для лечения и профилактики когнитивных патологий. Детального подхода требует научное обоснование выбора действующих и вспомогательных веществ лекарственного препарата. Высокую степень проявления фармакологического эффекта разработанного препарата может обеспечить исключительно рационально выбранная номенклатура и сочетание АФИ и вспомогательных веществ в его составе.

В качестве АФИ в составе разрабатываемого препарата церебропротекторного действия на основе анализа данных литературы были выбраны экстракт бакопа Монье (*Vascora monnieri*) и аргинин за счет наличия большого количества фармакологических эффектов, детально приведенных в разделе 1.

Использование экстракта бакопа Монье (*Vascora monnieri*) в составе препарата церебропротекторного действия обусловлено наличием широкого спектра фармакологических эффектов. Известны противоопухолевая, антиоксидантная, психотропная активность данного растения. Также экспериментально подтверждено наличие гипотензивного, противовирусного и противовоспалительного эффекта, способность уменьшать ломкость мелких

сосудов, стабилизируя артериальное давление, активизируя обменные процессы и мозговое кровообращение. Также установлен противосудорожный эффект, способность снижать возбудимость центральной нервной системы, уменьшать напряжение при физическом и психическом переутомлении. Витамин В5 (пантотеновая кислота), содержащийся в растении способствует заживлению ран, участвует в процессе регенерации клеток. Подтверждено миорелаксантное и антитоксическое, желчегонное, гепатопротекторное действие. Таким образом, разработка нового церебропротекторного препарата на основе бакопа Монье (*Bacopa monnieri*) является актуальным вопросом современной медицинской и фармацевтической отрасли.

Аминокислота аргинин выбрана в качестве активного фармацевтического ингредиента в состав разрабатываемого препарата за счет способности принимать участие в функционировании всех систем организма: сердечно-сосудистая система - релаксация кровеносных сосудов мозга, сетчатки глаза, сердца, легких, почек, кишечника, кавернозной ткани, мышц сердца; дыхательная система, пищеварительный и урологический тракты - релаксация гладкомышечной ткани трахеи, желудка, кишечника, мочевого пузыря, матки; центральная и периферическая нервные системы - нейромодулирующая активность, которая определяет долговременное потенцирование, формирование памяти, восприятие боли, зрительный анализ и др.

После ряда экспериментальных физико-химических и фармако-технологических исследований в состав разрабатываемого препарата были выбраны вспомогательные вещества с целью обеспечения максимального качества выбранной лекарственной формы.

После предварительного экспериментального определения фармако-технологических свойств субстанции L-Аргинина было установлено, что она обладает плохой сыпучестью. Для улучшения технологических свойств необходимо было подобрать вспомогательное вещество, позволяющее

получить однородную сыпучую массу. С этой целью изучали возможность использования крахмала картофельного, лактозы моногидрата, магния оксида и глюкозы в различной концентрации (от 0,5 % до 5 %). Готовили смеси указанных веществ с L-Аргинином в различных соотношениях.

В результате установлено, что наиболее подходящим наполнителем является лактоза моногидрат (FlowLac-100) в соотношении 1:1. Более того, добавление лактозы позволило не только улучшить технологические характеристики смеси для гранулирования, но и органолептические свойства, а именно замаскировать неприятный вкус гранул, обусловленный наличием в их составе горьковатой на вкус аминокислоты L-Аргинин.

Чтобы избежать дополнительных стадий технологического процесса при введении экстракта бакопа Монье (*Vasora tonnierii*) в состав смеси было принято решение использовать его в качестве гранулирующей жидкости. Полученные гранулы показали лучший результат сыпучести, однако наблюдалась выраженная неоднородность формы и размера гранул, о чем также говорят большие колебания между показателями насыпного объема и объема после утряски. Необходимым стало введение в гранулирующую жидкость связывающих веществ.

Нами изучались часто используемые при влажной грануляции водные растворы крахмала (5 %), метилцеллюлозы (3 %), водный и спиртовой растворы поливинилпирролидона (5 %) совместно с экстрактом бакопа Монье (*Vasora tonnierii*). Массу для грануляции готовили, увлажняя смесь L-Аргинина с лактозой перечисленными выше жидкостями до получения пластичной однородной массы.

Ни одна из полученных смесей, за исключением увлажненной спиртовым раствором поливинилпирролидона, не обладала удовлетворительными технологическими свойствами. Все они были вязкими, липкими и провести грануляцию не представлялось возможным.

При попытке уменьшения количества связывающей жидкости масса не формовалась. Мы предположили, что это связано с высокой степенью

способности смеси L-Аргинина и лактозы образовывать водные растворы, а также ее гигроскопичностью. Следовательно, использование водных растворов высокомолекулярных соединений в данном случае нецелесообразно. В результате в качестве связывающей жидкости был выбран 5 % спиртовой раствор поливинилпирролидона (растворитель – этанол 70 %).

С целью предотвращения чрезмерного увлажнения массы в качестве растворителя для получения 5 % раствора поливинилпирролидона, мы использовали этанол 70 % и экстракт бакопа Монье (*Vasora tonnierei*) (экстрагентом в котором также является этанол 70 %) в соотношении 1:9. Использование данного увлажнителя способствовало получению гранул, фармако-технологические показатели которых соответствовали установленным нормам.

Благодаря способности вещества поливинилпирролидона к образованию водорастворимых комплексов, наблюдалось улучшение растворимости гранул и, как следствие, повышение биодоступности действующих веществ.

В целях совершенствования этого процесса целесообразно провести опудривание полученных образцов аэросилом. Адсорбируясь на поверхности гранул, указанная скользящая субстанция позволит уменьшить их шероховатость и тем самым повысить текучесть.

Результаты фармако-технологического исследования гранул церебропротекторного действия на основе аминокислоты аргинин и экстракта бакопа Монье (*Vasora tonnierei*) представлены в таблице 3.1.

Аэросил в составе данного препарата выполняет роль не только антифрикционного вещества, улучшает фармако-технологические параметры гранул, но и в качестве влагорегулятора, что приводит к снижению показателей влагопоглощения и влагосодержания гранул ноотропного действия.

Таблица 3.1

Физико-химические и фармако-технологические свойства гранул

№ п/п	Наименование	Значение
1.	Текучесть, г/с	7,34 ± 0,11
2.	Угол естественного откоса, град.	25,3 ± 1,5
3.	Насыпной объем, (V_0), мл	245,06 ± 4,49
4.	Насыпной объем после усадки, (V_{10}), мл	230,18 ± 2,11
5.	Насыпной объем после усадки, (V_{500}), мл	213,84 ± 3,21
6.	Насыпной объем после усадки, (V_{1250}), мл	248,38 ± 1,13
7.	Способность к усадке, ($V_{10} - V_{500}$), мл	16,34 ± 1,02
8.	Насыпная плотность, (m / V_0), г/ мл	0,40 ± 0,01
9.	Насыпная плотность после усадки (m / V_{1250}), г/мл	0,40 ± 0,01
10.	Влагопоглощение при 90 % отн. вл., 25° С, %	7,69 ± 0,21
11.	Влагосодержание, %	0,61 ± 0,06

Примечание. Количество измерений $n = 5$, $P = 95$ %.

Указанные физико-химические и фармако-технологические свойства гранул удалось получить благодаря сочетанию следующих вспомогательных веществ: магния оксида - в качестве наполнителя; лактозы - как корригент вкуса и дополнительно для улучшения сыпучести; поливинилпирролидон - для повышения прочности и однородности гранул; аэросила - в качестве антифрикционного вещества с целью улучшения текучности и повышения точности дозирования а также в качестве вологорегулятора, который способствует продлению срока годности и положительно влияет на условия его хранения.

Таким образом, нами был разработан следующий состав гранул ноотропного действия на основе аргинина и экстракте бакопа Монье (*Bacopa monnieri*) (расчет представлен на одну дозу):

Состав гранул препарата ноотропного действия на основе аргинина и экстракта бакопа Монье (*Vasora monnieri*)

АФИ	Содержание
Аргинин	0,85 г
Экстракт бакопа Монье (<i>Vasora monnieri</i>)	0,6 мл

Вспомогательные компоненты	Содержание
Магния оксид	0,05 г
Лактоза моногидрат	1,0 г
Поливинилпирролидон	0,05 мл
Аэросил	0,1 г

Всего 2,0 г

3.2. Рационализация технологии изготовления гранул церебропротекторного действия на основе экстракта бакопа Монье (*Vasora monnieri*) и аргинина

Технология гранул заключалась в следующем: предварительно просеянные лактозу и L-Аргинин смешивали до однородности, добавляли постепенно при постоянном быстром перемешивании увлажнитель до получения пластичной массы и гранулировали, используя сито из нержавеющей стали с диаметром отверстий 2 мм.

Полученные влажные гранулы сушили тонким слоем в сушильном шкафу при температуре 50-60 °С, затем просеивали для отделения мелких и крупных фракций и упаковывали в герметично закрытые контейнеры из темного стекла.

На основании проведенных исследований была предложена технологическая схема получения гранул (рис. 3.1).



Рис. 3.1. Технологическая схема производства гранул на основе аргинина и экстракта бакопа Монье (*Vasora monnieri*)

Полученные гранулы представляют собой крупинки круглой, цилиндрической и неправильной формы, однородные по окраске (кремовые), с приятным слабовыраженным специфическим запахом, сладковатого вкуса. Хорошо растворимы в воде.

3.3. Изучение стабильности и разработка методов стандартизации гранул церебропротекторного действия

После разработки состава и технологии было проведено изучение стабильности разработанного препарата. Для этого гранулы были заложены на хранение в сухое, защищенное от света место при комнатной температуре 15-25 ° С в пластмассовый контейнер.

При изучении стабильности препарата определяли следующие показатели: внешний вид, распадаемость, растворение, ряд технологических характеристик (сыпучесть, фракционный состав, объемную плотность, механическую прочность и т.д.).

Результаты физико-химических и фармако-технологических исследований гранул на основе L-Аргинина и экстракта бакопа Монье (*Vasora tonnierei*) были проведены согласно общеизвестным методикам ДФУ и представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2

Результаты определения основных показателей качества гранул на основе аминокислоты L-Аргинин и экстракта бакопа Монье (Vasora monnieri)

№ серии	Внешний вид (описание)	Фракционный состав гранул, %			Влажность, %	Время распадаемости, мин.	Сыпучесть, г/сек	Механическая прочность, %
		менее 0,2 мм	от 0,2 мм до 3,0 мм	более 3,0 мм				
071021	Крупинки круглой, иной формы кремового цвета, однородные по окраске	1,5 ±0,03	97,3 ±0,05	1,2 ±0,06	8,03±0,05	7,8±0,05	7,8±0,06	98,51±0,65
071221	Крупинки круглой, иной формы кремового цвета, однородные по окраске	1,8 ±0,07	97,6 ±0,04	0,6 ±0,03	8,13±0,04	8,4±0,06	7,0±0,05	99,50±0,56
170122	Крупинки круглой, иной формы кремового цвета, однородные по окраске	1,1 ±0,04	98,2 ±0,05	0,7 ±0,02	8,50±0,06	7,3±0,02	7,5±0,07	98,83±0,72

070222	Крупинки круглой, иной формы кремового цвета, однородные по окраске	1,4 ±0,05	98,1 ±0,03	0,5 ±0,04	8,73±0,04	7,1±0,07	7,1±0,08	99,16±0,74
070322	Крупинки круглой, иной формы кремового цвета, однородные по окраске	1,6 ±0,02	98,0 ±0,03	0,4 ±0,01	8,62±0,03	8,2±0,03	7,2±0,04	98,78±0,61

Как видно из представленных данных в табл. 3.2, разработанные гранулы отвечают требованиям к данной лекарственной форме по указанным показателям качества.

Контроль стабильности гранул в процессе хранения проводили по результатам изучения времени распадаемости, содержания влаги и механической прочности. Анализировали 5 серий препарата, помещенных в контейнеры из светозащитного стекла и хранившихся в сухом месте при комнатной температуре. Результаты представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3

**Результаты изучения стабильности основных показателей качества
гранул на основе аминокислоты L-Аргинин и экстракта бакопа Монье
(*Bacopa monnieri*)**

№ серии	Длительность хранения (мес.)	Содержан ие влаги, %	Время распадаемост и, мин.	Механическая прочность на истирание, %
071121	-	8,40	7,9	98,6
	6	8,04	7,8	98,8
	12	8,21	8,0	99,0
	18	8,16	8,2	99,1
	24	8,19	8,4	98,9
071221	-	8,27	8,0	98,7
	6	8,20	8,5	99,2
	12	8,11	8,2	99,0
	18	8,07	7,8	99,1
	24	8,42	7,7	99,0
170121	-	8,15	8,1	99,2
	6	8,07	7,7	99,3
	12	8,01	7,9	98,7
	18	8,33	8,6	99,4
	24	8,28	8,2	98,9
070222	-	8,41	8,3	98,8
	6	8,22	8,4	99,0
	12	8,08	8,0	99,2
	18	8,13	7,9	98,7
	24	8,25	7,8	98,6
070322	-	8,14	8,4	99,4
	6	8,17	7,7	99,0

	12	8,25	7,8	99,4
	18	8,26	8,3	99,3
	24	8,39	8,0	98,7

На основании полученных результатов определен срок хранения гранул – 6 месяцев. На протяжении указанного периода времени гранулы сохраняют стабильность по всем изученным показателям.

ВЫВОДЫ

1. Разработаны состав и технология гранул на основе аминокислоты L-Аргинин и экстракта бакопа Монье (*Vasora monnieri*). Подобраны вспомогательные вещества и метод грануляции. Изучены технологические свойства гранул. Установлено, что необходимым является добавление в состав смеси вологорегуляторов и антифрикционных веществ с целью улучшения технологических свойств смеси действующих субстанций.
2. На основе проведенного комплекса теоретических и экспериментальных исследований разработана технология получения гранул церебропротекторного действия. Разработана технологическая схема получения гранул на основе аминокислоты L-Аргинин и экстракта бакопа Монье (*Vasora monnieri*). Рационализирована технология гранулированной лекарственной формы в условиях аптек.
3. Определены показатели качества разработанных гранул (внешний вид, распадаемость, растворение, сыпучесть, фракционный состав, насыпной объем до и после утряски, объемная плотность, механическая прочность. Установлены сроки годности и условия их хранения.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Изучены современные данные литературы об этиологии, патогенезе и фармакотерапии когнитивных расстройств. Изучена классификация нарушений памяти в различных возрастных группах населения Украины. Детально проведен анализ современных методов фармакотерапии нарушений памяти.
2. Проанализировано состояние фармацевтического рынка ноотропных препаратов Украины. Выделены основные фармакологические группы лекарственных препаратов, используемых в качестве препаратов выбора в составе терапии когнитивных расстройств.
3. Обоснована общая концепция выбора объектов и методов исследования в рамках разработки экстемпоральных гранул церебропротекторного действия.
4. Обоснован выбор аргинина и экстракта бакопа Монье (*Bacopa monnieri*) в качестве АФИ при разработке состава гранул церебропротекторного действия.
4. Исследованы физико-химические и фармако-технологические свойства разработанного экстемпорального препарата в форме гранул. Установлены сроки годности и условия их хранения, обеспечивающие стабильность препарата.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРЫ

1. Алмакаева Л. Г. Аргинин и его применение в медицине и фармации / Л. Г. Алмакаева Е. В. Литвинова // Ліки України. – 2011. – № 1 (5). – С. 23-26.
2. Алмакаєва Л. Г. Вибір допоміжних речовин для корекції смаку та запаху рідких оральних лікарських засобів на основі амінокислот / Л. Г. Алмакаєва, Н. В. Бегунова // Фармаком. – 2010. – № 2. – С. 53-58.
3. Аптека «Леда». – Режим доступа:
<http://leda.kharkov.ua/apteka/extemporal>
4. Аптека «Прана-фарм». – Режим доступа:
<http://box.pranafarm.com.ua/ekstemporalnaya-retseptura/>
5. Аптека 911. – Режим доступа:
<https://apteka911.com.ua/shop/ekstemporalnaya-retseptura>
6. Бабушкина А. В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины / А. В. Бабушкина // Укр. мед. часопис. – 2009. – № 6 (74). – С. 43-48.
7. Гандзюк В.А. Динамика заболеваемости и распространенности болезней системы кровообращения среди населения Украины на современном этапе: национальный и региональный аспекты / В.А. Гандзюк // Вестн. соц. гигиены и организации здравоохранения Украины. – 2014. – № 2 (60). – С. 74-78.
8. Гандзюк В.А. Динаміка захворюваності та поширеності хвороб системи кровообігу серед населення України на сучасному етапі: національний та регіональний аспекти / В.А. Гандзюк // Вісн. соц. гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2014. – № 2 (60). – С. 74-78.
9. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». - I-е вид. - Харків: РІРЕГ, 2001. - Доповнення 1. - 2004. - 520 с.
10. Державна фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556с.

11. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 1-е вид. — Доповнення 3. - Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2009. - 280 с
12. Державна фармакопея України. – 1-е вид., Доповнення 2. – Х.: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.
13. Державний реєстр лікарських засобів [Електронний ресурс]. 2017. URL: <http://www.drlz.com.ua>
14. Дмитренко Н. П. Аргинин: биологическое действие, влияние на синтез оксида азота / Н. П. Дмитренко, Т. О. Кишко, С. Г. Шандренко // Укр. химиотерапевт. журн. – 2012. – № 1-2 (22). – С. 137-140.
15. Егошина Ю. А. Современные вспомогательные вещества в таблеточном производстве / Ю. А. Егошина, Л. А. Поцелуева // Успехи современного естествознания. – 2011. – № 10. – С. 30-33.
16. Зінченко О. М. Стан неврологічної служби України в 2014 році : статистично-аналітичний довідник / О. М. Зінченко, М. В. Голубчиков, Т. С. Міщенко. – Харків, 2015. – 24 с.
17. Зозуля А. И. Усовершенствование системы оказания медицинской помощи населению при цереброваскулярных заболеваниях – составляющей общей реформы здравоохранения в Украине / А. И. Зозуля, Г. А. Слабкий // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. - 2013. № 3. – С. 37-42.
18. Зозуля А.И. Усовершенствование системы оказания медицинской помощи населению при цереброваскулярных заболеваниях – составляющей общей реформы здравоохранения в Украине. Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. 2013. С. 28-32.
19. Зубченко Т. М., Ромась К.П. Дослідження впливу допоміжних речовин на технологічні властивості капсульних мас. Збірник наукових праць

- співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. – Вип. 34. – К., 2019. – С. 229-236.
20. Інформаційно-аналітична довідка про економічний стан в Україні [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://ukrexport.gov.ua/ukr/prom/ukr/26.html>
 21. Кваша О.О. Популяційна оцінка внеску факторів ризику серцево-судинних захворювань в смертність за даними 20-річного проспективного дослідження. – Автореф. докт. дис. – 2008. – 1-40.
 22. Куркин, В.А. Основы фитотерапии: учебное пособие для студентов фармацевтических вузов / В.А. Куркин. – Самара: ООО «Офорт», ГБОУ ВПО «СамГМУ Росздрава», 2009. – 963 с.
 23. Основні підходи до профілактики хвороб системи кровообігу / В.А. Піщиков, Ю.Б. Яценко, Н.Ю. Кондратюк [та ін.] // Укр. мед. часопис. – 2014. – № 6 (104). – С. 45-48.
 24. Перелік ноотропних препаратів, дозволених до застосування в Україні [Електронний ресурс]. – Ліки України. – 2011. – № 4 (150). – С. 132–135. – Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/j-pdf/likukr_2011_4_26.pdf
 25. Піщиков В.А., Яценко Ю.Б., Кондратюк Н.Ю. Основні підходи до профілактики хвороб системи кровообігу. *Український медичний часопис*. 2014. № 6 (104). С. 45-48.
 26. Половко Н. П., Марченко М.В., Ромась К.П. Аналіз асортименту екстемпоральних лікарських засобів, які випускаються аптеками м. Харкова та Харківської області. Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології : зб. наук. пр. – Х., 2017. – С. 164-167.
 27. Половко Н. П., Ромась К.П. Сучасні тенденції викладання аптечної технології ліків. Науковий вісник інституту професійно-технічної освіти НАПН України. Професійна педагогіка. - № 13. – 2017 р. – С. 80-87.

28. Профілактика цереброваскулярних захворювань у пацієнтів з артеріальною гіпертензією // Міжнародний неврологічний журнал. — 2013. — № 8 (62). — с.112-116.
29. Смоленцева О. А. Молекула оксида азота (NO) в метаболизме *Lactobacillus plantarum*: синтез, влияние на поверхностные структуры и жизнеспособность продуцента. / О. А. Смоленцева, Д. Р. Яруллина, Д. С. Налимов [и др.] // Структура и динамика молекулярных систем. – 2007. – № 1. – С. 643-646.
30. Современные направления в технологии твердых лекарственных средств: уч. Пособ. для студентов высш. фармац. учеб. учрежд. / авт.: Е.А. Рубан, Л.Н. Хохлова, Л.А. Бобрицкая, С.В. Спиридонов; под ред. Е.А. Рубан. – Харьков: НФаУ, 2016 – 88 с.
31. Специализированное медицинское интернет-издание для врачей, провизоров, фармацевтов, студентов медицинских и фармацевтических вузов [Электронный ресурс]. – Компендиум. Лекарственные препараты on-line. – Режим доступа: <http://compendium.com.ua>
32. Фармацевтична енциклопедія [Текст] / гол. ред. В. П. Черних. – 2-ге вид., переробл. і доповн. – К.: «МОРІОН», 2010. – 1632 с.
33. Хімія рослинної сировини. 2013. №2. с. 177–182.
34. Шибаева, А. Лицензионные условия и аптечное производство в Украине [Электронный ресурс] / А. Шибаева // Аптека. – 2013. – № 5 (876). – Режим доступа: <http://www.apteka.ua/article/206467>
35. Яворська В.О. Специфічне лікування ішемічного інсульту: нейропротекція./ Яворська В.О., Фломін Ю.В. *Международный неврологический журнал* -2010. -№6. С.36.
36. Seylan NÖ, Çimenci İG, Kılınçaslan A, Bülbül F, Savaş HA. Alterations in plasma nitric oxide level and arginase activity during the treatment of bipolar depressive episode. *Journal of Mood Disorders* 2011; 1: 1-6.

37. Edward TM, Rickards NS. New prospective on the mechanisms through which nitric oxide may affect learning and memory processes. *Neurosci Biobehav Rev* 2017; 31 : 413-25.
38. Harooni HE, Naghdi N, Sepehri H, Rohani AH. The role of hippocampal nitric oxide on learning and immediate short and long-term memory retrieval in inhibitory avoidance task in male adult rats. *Behav Brain Res* 2012; 201 : 166-72.
39. Heo JH, Lee ST, Chu K, et al. Heat-processed ginseng enhances the cognitive function in patients with moderately severe Alzheimer's disease. *Nutr Neurosci* 2012;
40. <http://hospitalkp.km.ua/novini/statt/page,1,2,18-zagaln-vdomost-pro-cerebrovaskulyarn-zahvoryuvannya.html>
41. Im W, Chung JY, Bhan J, et al. Sun ginseng protects endothelial progenitor cells from senescence associated apoptosis. *J Ginseng Res* 2012; 36(1):78-85.
42. Kittel-Schneider S, Reuß M, Meyer A, Weber H, Gessner A, Leistner C, Kopf J, Schmidt B, Hempel S, Volkert J et al. Multi-level biomarker analysis of nitric oxide synthase isoforms in bipolar disorder and adult ADHD. *J Psychopharmacol* 2015; 29: 31-38.
43. Lee ST, Chu K, Sim JY, Heo JH, Kim M. (2008). Panax ginseng enhances cognitive performance in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 22(3): 222-226.
44. M. Rushaidhi, Y. Jing, J.T. Kennard, N.D. Collie, J.M. Williams, H. Zhang, P. Liu, Aging affects L-arginine and its metabolites in memory-associated brain structures at the tissue and synaptoneurosome levels, *Neuroscience*, 2012, 3, 21-31.
45. Mahomoodaly MF. Complementary and Alternative medicines used against neurodegenerative diseases in *Pharmacology and Pharmacy*, 2013; 1: 103-123.
46. Mashkovsky, M. D. (2008). *Drug products*. Moscow: New wave, 1206.

47. Mommersteeg PM, Schoemaker RG, Eisel UL, Garrelds IM, Schalkwijk CG, Kop WJ. Nitric oxide dysregulation in patients with heart failure: the association of depressive symptoms with L-arginine, asymmetric dimethylarginine, symmetric dimethylarginine, and isoprostane. *Psychosom Med* 2015; 77: 292-302.
48. Neale C, Camfield D, Reay J, Stough C, Scholey A. Cognitive effects of two nutraceuticals Ginseng and Bacopa benchmarked against modafinil: a review and comparison of effect sizes. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(3):728-737.
49. Oliveira J, Debnath M, Etain B, Bennabi M, Hamdani N, Lajnef M, Bengoufa D, Fortier C, Boukouaci W, Bellivier F et al. Violent suicidal behaviour in bipolar disorder is associated with nitric oxide synthase 3 gene polymorphism. *Acta Psychiatr Scand* 2015; 132: 218-225.
50. Putilina, M. V. (2006). Modern understanding about nootropic drugs. *Physician in charge: Journal for practitioner*, 5, 10–14.
51. R.V. Shete, S.L. Bodhankar, *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 2010, 1(3), 1-10.
52. Reay, J.L.; Scholey, A.B.; Kennedy, D.O. Panax ginseng (G115) improves aspects of working memory performance and subjective ratings of calmness in healthy young adults. *Hum. Psychopharmacol*. 2010, 25, 462–471.
53. S.L.Gage, A. Nighorn, The role of nitric oxide in memory is modulated by diurnal tim, *Front Syst Neurosci*, 2014, 8, pp. 59.
54. S.Mercimek-Mahmutoglu, D. Cordeiro, V. Cruz, K. Hyland, E.A. Struys, L. Kyriakopoulou, et al., Novel therapy for pyridoxine dependent epilepsy due to ALDH7A1 genetic defect: L-arginine supplementation alternative to lysine-restricted diet, *Eur. J. Paediatr. Neurol* (2014).
55. Thatcher GA, Bennett BM, Revnolds JN. Nitric oxide mimetic molecule as therapeutic agents in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2005; 2 : 171-82.
56. Vyshnevskya L.I., Romas K.P. On the distribution of cerebrovascular diseases in Ukraine and Poland and accuracy of creation of new drugs for their

treatment and prevention. Medical sciences: development prospects in countries of Europe at the beginning of the third millennium: Collective monograph.: Izdevnieciba "Baltija Publishing", 2018. P. 36-54

57. Yi J, Horky LL, Friedlich AL, Shi y, Rogers JT, Huang X. L-arginine and Alzheimer's disease. *Int J Clin Exp Pathol* 2009; 2 : 211-8.
58. Zozulya, I. S., Zozulya, A. I. 2011, «Epidemiology of cerebrovascular diseases in Ukraine», *Ukrainian medical chronicle*, no. 5, pp. 38–41 (in Ukrainian).

Национальный фармацевтический университет

Факультет по подготовке иностранных граждан
Кафедра аптечной технологии лекарств

Уровень высшего образования магистр

Специальность 226 Фармация, промышленная фармация
Образовательная программа Фармация

УТВЕРЖДАЮ
Заведующая кафедрой
аптечной технологии
лекарств

Лилия ВИШНЕВСКАЯ
“ 18 ” июня 2021 года

ЗАДАНИЕ
НА КВАЛИФИКАЦИОННУЮ РАБОТУ
СОИСКАТЕЛЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

Жавада ТИЙДРИНИ

1. Тема квалификационной работы: «Биофармацевтические исследования твердой лекарственной формы церебропротекторного действия», руководитель квалификационной работы: Татьяна КОВАЛЕВА, к.фарм.н., доцент Катерина РОМАСЬ, к.фарм.н., доцент,

утвержденный приказом НФаУ от “17” февраля 2022 года № 76

2. Срок подачи соискателем высшего образования квалификационной работы: апрель 2022 г.

3. Исходящие данные к квалификационной работе: Целью данной работы является разработка биофармацевтических методов стандартизации твердой лекарственной формы церебропротекторной действия

4. Содержание расчетно-пояснительной записки (перечень вопросов, которые необходимо разработать): проанализировать современные источники литературы об этиопатогенезе, профилактике и лечении снижение умственной активности, на основании данных литературы и собственных исследований предложить аминокислоту аргинин и экстракт Шлемник байкальского в качестве действующих веществ; изучить физико-химические и фармако-технологические свойства действующих веществ; изучить влияние вспомогательных веществ при разработке лекарственного препарата для улучшения интеллектуальной активности.

5. Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):
таблиц – 3, рисунков – 5.

6. Консультанты разделов квалификационной работы

Раздел	Имя, ФАМИЛИЯ, должность консультанта	Подпись, дата	
		задание выдал	задание принял
	Татьяна КОВАЛЕВА доцент заведения высшего образования кафедры аптечной технологии лекарств, к.фарм.н., доцент Екатерина РОМАСЬ доцент заведения высшего образования кафедры аптечной технологии лекарств, к.фарм.н., доцент	18.06.2021	18.06.2021
	Татьяна КОВАЛЕВА доцент заведения высшего образования кафедры аптечной технологии лекарств, к.фарм.н., доцент	8.10.2021	8.10.2021
	Екатерина РОМАСЬ доцент заведения высшего образования кафедры аптечной технологии лекарств, к.фарм.н., доцент	2.11.2021	2.11.2021

7. Дата выдачи задания: « 18 _____ » июня 2021 року

КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН

№ з/п	Название этапов квалификационной работы	Срок выполнения этапов квалификационной работы	Примечание
	Поиск и анализ современных источников литературы о патогенезе, этиологии и методах лечения снижения умственной активности	Июнь 2021	выполнено
	Определение объектов и методов исследования	октябрь 2021	выполнено
	Изучение физико-химических и фармакотехнологических свойств действующих субстанций	Январь- 2021 г.	выполнено
	Результаты подбора вспомогательных веществ в составе препарата	Февраль 2021	выполнено
	Изучение технологических характеристик полученного ноотропного препарата	Февраль 2021	выполнено

Соискатель высшего образования

_____ Жавад ТИЙДРИНИ

Руководители квалификационной работы

_____ Татьяна КОВАЛЕВА
_____ Екатерина РОМАСЬ

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 76

По Національному фармацевтичному університету

від 17 лютого 2022 року

1. нижченаведеним студентам 5-го курсу 2021-2022 навчального року, навчання за освітньо-кваліфікаційним рівнем «магістр», галузь знань 22 охорона здоров'я, спеціальності 226 – фармація, промислова фармація освітня програма – фармація, денна форма навчання (термін навчання 4 роки 10 місяців), які навчаються за контрактом, затвердити теми магістерських робіт:

№ з/п	Прізвище студента	Тема магістерської роботи	Посада, прізвище та ініціали керівника	Рецензент магістерської роботи
по кафедрі аптечної технології ліків				
1.	Тійдріні Жавад	Біофармацевтичні дослідження твердої лікарської форми церебропротекторної дії Biopharmaceutical studies of a solid dosage form of cerebroprotective action	доц. Ромась К.П.	доц. Гербіна Н.А.

Підстава: подання декана, згода ректора.

Ректор

Вірно. Секретар



ОТЗЫВ

научного руководителя на квалификационную работу уровня высшего образования магистр специальности 226 Фармация, промышленная фармация

Жавада ТИЙДРИНИ

на тему: «Биофармацевтические исследования твердой лекарственной формы церебропротекторного действия».

Актуальность темы. Учитывая степень распространенности данной группы патологий не только в Украине, но и во всем мире, разработка состава лекарственного препарата для профилактики и лечения снижения умственной активности является актуальной проблемой современной фармации и медицины.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность. В ходе проведенных исследований разработана рациональная технология нового экстенпорального препарата для профилактики и лечения снижения умственной активности.

Оценка работы. Магистерская работа на тему: «Биофармацевтические исследования твердой лекарственной формы церебропротекторного действия» Жавада ТИЙДРИНИ выполнена на достаточно высоком научно-теоретическом уровне.

Общий вывод и рекомендации о допуске к защите. Квалификационная работа Жавада ТИЙДРИНИ выполнена на достаточном научно-теоретическом уровне и может быть представлена к защите в Экзаменационную комиссию при Национальном фармацевтическом университете.

Научные руководители

_____ Татьяна КОВАЛЕВА
_____ Екатерина РОМАСЬ

«15» апреля 2022 г.

РЕЦЕНЗИЯ

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

Жавада ТИЙДРИНИ

на тему: «Биофармацевтические исследования твердой лекарственной формы церебропротекторного действия».

Актуальность темы. На сегодняшний день разработка состава лекарственного препарата для профилактики и лечения снижения умственной активности является актуальной проблемой, учитывая степень распространенности данной группы патологий.

Теоретический уровень работы. Квалификационная работа имеет высокий теоретический уровень. Обзор литературы выполнен с использованием современных источников литературы в том числе и зарубежных изданий.

Предложения автора по теме исследования. Дальнейшим этапом исследований по разработке лекарственного препарата автором выбрана разработка методик контроля качества.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность. Разработан оптимальный состав нового экстенпорального препарата для профилактики и лечения снижения умственной активности.

Недостатки работы. Следует отметить наличие технических ошибок и недостаточное количество рисунков и таблиц.

Общий вывод и оценка работы. Полученные результаты представляют теоретический и практический интерес, а квалификационная работа Жавада ТИЙДРИНИ выполнена на достаточном научно-теоретическом уровне и может быть представлена к защите в Экзаменационную комиссию при Национальном фармацевтическом университете.

Рецензент _____ доц. Наталья ГЕРБИНА

«22» апреля 2022 г.

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

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 8

« 27 » квітня 2022 року

м. Харків

онлайн-засідання кафедри

аптечної технології ліків

(назва кафедри)

Голова: завідувачка кафедри, професор Вишневська Л.І.

Секретар: асистент кафедри Зуйкіна Є. В.

ПРИСУТНІ:

Богуцька О. Є., Зуйкіна С. С., Зуйкіна Є. В., Ковальова Т. М., Коноваленко І. С., Крюкова А. І., Марченко М. В., Семченко К. В.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

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

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

ВИСТУПИЛИ: Здобувача вищої освіти групи Фс17(5,0д)-10и спеціальності 226 Фармація, промислова фармація освітньої програми Фармація Жавада Тийдрини – з доповіддю на тему «Биофармацевтические исследования твердой лекарственной формы церебропротекторного действия» (науковий керівник, доц. Ковальова Т. М, доц. Ромась К.П.)

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу.

Голова

Завідувачка кафедри, проф.

(підпис)

Лілія ВИШНЕВСЬКА

Секретар

Доц.

(підпис)

Катерина РОМАСЬ

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувач вищої освіти Жавад ТИЙДРИНИ до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Биофармацевтические исследования твердой лекарственной формы церебропротекторного действия».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Світлана КАЛАЙЧЕВА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Жавад ТИЙДРИНИ представив кваліфікаційну роботу, которая по объему теоретических и практических исследований полностью отвечает требованиям к оформлению кваліфікаційних работ.

Керівники кваліфікаційної роботи

Татьяна КОВАЛЬОВА
Екатерина РОМАСЬ

«15» квітня 2022 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

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

Завідувачка кафедри
Кафедри аптечної технології лікарств

Ли́лія ВИШНЕВСЬКА

«27» квітня 2022 року

Квалификационную работу защищено

в Экзаменационной комиссии

« ___ » _____ 2022 г.

С оценкой _____

Председатель Экзаменационной комиссии,

доктор фармацевтических наук, профессор

_____ / Олег ШПИЧАК /