

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«РОЗРОБКА СКЛАДУ КАПСУЛ З ЕКСТРАКТОМ КАБАЧКА
ГУСТИМ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи

Фм19(4,10д)-01

Спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Катерина УДОВИЧЕНКО

Керівник: завідувачка кафедри заводської

технології ліків, д.фарм.н., професорка

Олена РУБАН

Рецензент: завідувачка кафедри аптечної технології

ліків, д.фарм.н., професорка

Лілія ВИШНЕВСЬКА

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота містить 61 сторінку, 6 таблиць, 7 рисунків, список літератури обсягом 53 найменувань.

Робота присвячена розробці складу твердих желатинових капсул з екстрактом кабачка для застосування у гастроентерології. На основі проведених теоретичних та експериментальних досліджень фізико-хімічних і фармако-технологічних властивостей екстракту обрано допоміжні речовини, обґрунтовано склад капсул і технологію їх промислового виробництва методом прямого наповнення.

Ключові слова: склад, технологія, капсули, лікарська рослинна сировина, екстракт кабачка.

ANNOTATION

Qualification work contains 61 pages, 6 tables, 7 figures, bibliography of 53 titles.

The work is devoted to the development of the composition of hard gelatin capsules with marrow extract for use in gastroenterology. On the basis of theoretical and experimental studies of the physico-chemical and pharmaco-technological properties of the extract were selected excipients, the composition of the capsules and the technology of their industrial production by the direct filling method were substantiated.

Key words: composition, technology, capsules, medicinal plant raw materials, marrow extract.

ЗМІСТ

ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1 ФІТОТЕРАПІЯ – ПЕРСПЕКТИВНИЙ НАПРЯМОК ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКИ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ	9
1.1 Гастрит і виразкова хвороба – класифікація, патогенетичні особливості, епідеміологія	9
1.2 Сучасні підходи до терапії гастриту і виразкової хвороби	13
1.3 Фітотерапевтичні підходи до лікування гастриту і виразкової хвороби	19
1.4 БАР фітозасобів для лікування запальних захворювань ШКТ	21
1.5 Кабачок (<i>Cucurbita pepo</i>) – перспективне рослинне джерело БАР для лікування захворювань ШКТ	25
1.5.1 Ботанічна систематика та опис рослини кабачка	25
1.5.2 Біологічно активні речовини у складі листя кабачка	28
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1	33
РОЗДІЛ 2 ОБ’ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	34
2.1. Об’єкти дослідження	34
2.1.1 Характеристика діючої речовини – сухого екстракту кабачка	34
2.1.2 Характеристика допоміжних речовин	34
2.2 Методи оцінки фізичних і технологічних властивостей досліджуваних порошків	35
2.3 Методи дослідження якості готових капсул	38
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2	39
РОЗДІЛ 3 РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ПРОМИСЛОВОГО ВИРОБНИЦТВА ТВЕРДИХ ЖЕЛАТИНОВИХ КАПСУЛ З ЕКСТРАКТОМ КАБАЧКА	40

3.1 Вибір оптимальної лікарської форми для створення препарату комплексної дії на основі екстракту кабачка	40
3.2 Отримання оптимальної дисперсної форми діючої речовини із вихідної субстанції густого екстракту кабачка	42
3.3 Вивчення фармако-технологічних властивостей сухого екстракту кабачка	42
3.4 Дослідження та аналіз впливу допоміжних речовин на фізико-хімічні і технологічні властивості порошкової маси сухого екстракту кабачка	44
3.5 Обґрунтування складу твердих желатинових капсул з екстрактом кабачка	49
3.6 Опис технологічного процесу отримання капсул у промислових умовах	56
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3	60
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	61
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	62
ДОДАТКИ	68

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- АК – амінокислоти
- АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт
- БАД – біологічно активна добавка
- БАР – біологічно активна речовина
- ВХ – виразкова хвороба
- ДФУ – Державна Фармакопея України
- ЕФР – епітеліальний фактор росту
- ЖК – жирні кислоти
- ІПП – інгібітори протонної помпи
- ЛЗ – лікарський засіб
- ЛРС – лікарська рослинна сировина
- ЛФ – лікарська форма
- НПЗЗ – нестероїдні протизапальні засоби
- НТД – нормативно-технічна документація
- РС – рослинна сировина
- ХГ – хронічний гастрит
- ШКТ – шлунково-кишковий тракт
- GMP – Good Manufacturing Practice

ВСТУП

Актуальність теми. На сьогоднішній день, захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ) вважаються одними із найбільш розповсюджених «хвороб цивілізації», пов'язаних із сучасним ритмом життя, поганими екологічними умовами великих міст, непопулярністю здорового образу життя. Усі ці фактори створюють сприятливі умови для розвитку запальних і атрофічних патологічних процесів в організмі людини. Однією із перших вражається травна система, тому щороку спостерігається зростання захворюваності населення, особливо дитячого та підліткового віку на гастрит, ентерит та виразкову хворобу (ВХ). Незважаючи на велику кількість синтетичних лікарських засобів (ЛЗ) для лікування цих захворювань, з кожним роком зростає попит на альтернативні комплексні терапевтичні підходи: велика увага приділяється галузі фітотерапії, яка активно розвивається як в Україні, так і у всьому світі, і має достатньо багато об'єктивних переваг для споживачів.

Сучасний стан ринку рослинних засобів характеризується великою часткою застарілих, менш ефективних лікарських форм (ЛФ), таких як чаї та збори, які не можуть забезпечити адекватне вивільнення біологічно активних речовин (БАР) і як наслідок, розкрити весь спектр фармакодинамічних властивостей лікарської рослинної сировини (ЛРС). Розробка фітопрепаратів нового покоління потребує дослідження більш ефективних екстрагованих форм рослинних субстанцій зі збільшеною концентрацією БАР, і, відповідно, вираженою терапевтичною комплексною дією. Закономірним науково-практичним завданням є створення більш зручних для усіх категорій споживачів твердих ЛФ (таблеток, твердих капсул) на основі рослинних екстрактів.

Крім осучаснення ЛФ, вітчизняний ринок потребує і розширення асортименту фітозасобів комплексної профілактично-терапевтичної дії для лікування запальних захворювань, актуальним питанням досі залишається

пошук нової перспективної ЛРС. Зважаючи на особливості фармацевтичного ринку України, слід надати перевагу дослідженню доступних в Україні ЛРС із широкою сировинною базою та економічністю процесу культивування, багатим складом БАР, широким діапазоном фітотерапевтичної дії. З точки зору дотримання цих критеріїв, такою перспективною для вітчизняної фармацевтичної промисловості діючою речовиною рослинного походження є екстракт кабачка і розробка фітопрепарату комплексної дії на його основі.

Мета та завдання дослідження. Мета роботи – розробка і експериментальне обґрунтування складу твердих желатинових капсул на основі густого екстракту кабачка.

Для досягнення визначеної мети було необхідно вирішити наступні завдання дослідження:

- Проаналізувати літературні джерела і терапевтичні протоколи на предмет лікування і профілактики гастриту і виразкової хвороби, в тому числі світовий досвід застосування фітотерапії;
- Вивчити хімічний склад густого екстракту кабачка і виявити перспективи розробки фітопрепарату на його основі;
- Дослідити фармако-технологічні властивості сухого екстракту кабачка та обрати допоміжні речовини;
- Розробити оптимальний склад твердих капсул і технологію їх промислового виробництва.

Об'єкти дослідження. Об'єктами дослідження виступають густий та сухий екстракти кабачка, допоміжні речовини (лактози моногідрат, лактоза безводна, мікрокристалічна целюлоза, аеросил, магнію оксид, магнію карбонат, кальцію стеарат, Precirol), капсульні маси різного складу, готові капсули.

Предмет дослідження. Розробка складу фітотерапевтичного лікарського засобу на основі екстракту кабачка густого у формі твердих желатинових капсул, теоретичне обґрунтування технології промислового виробництва запропонованої ЛФ.

Методи дослідження. Для вирішення поставлених в кваліфікаційній роботі завдань використовувались фізико-хімічні та фармако-технологічні методи дослідження.

Апробація результатів дослідження і публікації. Результати проведеної роботи доповідались на I Міжнародній науково-практичній конференції «ІНДУСТРІЯ 4.0 : СУЧАСНІ НАПРЯМИ РОЗВИТКУ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ» (16 травня 2024 р., м. Харків, НФаУ).

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків, списку використаної літератури і додатків. Зміст роботи викладено на 61 сторінці основного тексту і містить 6 таблиць і 7 рисунків.

РОЗДІЛ 1

ФІТОТЕРАПІЯ – ПЕРСПЕКТИВНИЙ НАПРЯМОК ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКИ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

1.1 Гастрит і виразкова хвороба – класифікація, патогенетичні особливості, епідеміологія

Гастрит – захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ), що характеризується розвитком запального процесу, локалізованого у слизовій і підслизовій оболонці шлунка. При проведенні ендоскопічного дослідження шлунку гастрит описується як видиме почервоніння та набряк слизової оболонки шлунка, але ці ознаки не вважаються специфічними і потребують подальшого обстеження для постановки кінцевого діагнозу[23, 25, 28].

Виразкова хвороба (або пептична виразка) – це хронічне порушення цілісності слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки, яке поширюється вглиб до м'язового шару слизової і підслизової оболонки, або глибше (залежно від стадії хвороби) [31-33].

Аналізуючи статистичні дані стосовно захворювань ШКТ, в тому числі гастриту і виразкової хвороби, сучасні світові та вітчизняні гастроентерологічні видання впродовж останніх 10 років публікацій відзначають стійку тенденцію до зростання рівня захворюваності серед населення – найбільше уваги приділяється дитячій та підлітковій епідеміології, оскільки ця група є особливо вразливою, а хвороби травної системи посідають 2 місце за поширеністю серед усіх категорій дитячих захворювань. Для дорослого населення ж загальна частота наявності хвороб травної системи складає приблизно 15-18%, і значна питома вага у структурі захворюваності надається саме гастриту з дуоденітом та виразковій хворобі (23,71% та 13,25% відповідно)[2, 4-6].

Більшість сучасних джерел при обговоренні хвороб ШКТ, визначають гастрит та виразкову хворобу як переважно поліетіологічні захворювання – тобто такі, що мають в своїй основі одночасний вплив багатьох факторів, які в

сукупності можуть призвести до запуску патофізіологічних механізмів, і, як наслідок, розвитку безпосередньо гастриту та/або виразкової хвороби. Таким чином, причиною розвитку цих захворювань можуть бути як зовнішні, так і внутрішні фактори: бактеріальні інфекції (найбільший вплив приписується *Helicobacter pylori*), збудники вірусної, грибової та паразитарної природи; дія фізичних, хімічних факторів – радіації, алкоголю, лікарських засобів (нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), деяких антибіотиків, протипухлинних ЛЗ) [23,29], жовчі; аутоімунні, алергічні реакції. Зокрема, виділяють значний вплив образу життя: харчування, частоти і якості фізичних навантажень, тютюнопаління та вживання алкогольних напоїв, і, найголовніше, регулярності і вираженості стресових навантажень (пов'язаних, наприклад, із професійною діяльністю) [25, 28, 32, 33]

На сьогоднішній день існує декілька класифікацій гастриту, але усі вони ґрунтуються на відмінностях у швидкості розвитку захворювання і часі перебігу (гостру та хронічну форми), гістологічних особливостях (атрофічний та неатрофічний тип), анатомічному розподілі осередків запалення та патофізіологічних механізмах. Хоча зараз немає офіційно затвердженої універсальної міжнародної класифікації для гастриту, але найпопулярнішою та визнаною науковою спільнотою є Сіднейська класифікаційна система, запропонована Конгресом світової гастроентерологічної організації у 1990 р., вдосконалена впродовж років редакція з урахуванням нових галузевих досліджень (Х'юстонсько-Сіднейська оновлена класифікаційна система) зараз вважається найсучаснішою і найповнішою класифікацією гастриту стосовно його діагностики та підбору оптимальної схеми лікування [23, 25]. Також, для полегшення процесу класифікування і визначення стадії захворювання додатково застосовують систему OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment), що в комбінації із Сіднейською системою дозволяє швидко і точно визначити тип та стадію тяжкості захворювання, за класифікаційними критеріями цих систем [24,27].

Таким чином, з клінічної і патологічної точки зору, за перебігом гастрит класифікується як гострий або хронічний. Гостра форма захворювання характеризується раптовим, різким маніфестуванням вираженої симптоматики – гострого болю в епігастральній області, який може погіршуватись при прийомі їжі, виникнення диспепсичних розладів, відчуття нудоти чи блювання, у деяких випадках можливе утворення виразок у шлунку і геморагії, що проявляються як домішки крові у блювоті чи стулі [23, 25, 28]. Гостра форма гастриту зазвичай має короткотривалий час перебігу, але існує вірогідність переходу у хронічну форму – тобто ремісію із періодичним загостренням при появі триггеру [23, 25].

Хронічний гастрит (ХГ) є однією з найпоширеніших хвороб ШКТ – за різними джерелами, від 5% до 45% людей мають ХГ, в тому числі і в Україні [2, 26, 28]. Перші медичні свідчення про симптоматику і потенційну етіологію ХГ датуються початком ХХ століття, але широкого розголосу у науковій спільноті і перших масштабних клінічних досліджень це захворювання набуло лише у 1982 році – завдяки експериментальному відкриттю грамнегативної бактерії *Helicobacter pylori* Р. Уорреном і Б. Маршаллом, старіші ж наукові видання лише висували гіпотези про вплив генетичної схильності, віку, образу життя, залізодефіцитної анемії як можливих факторів розвитку ХГ. Завдяки цим дослідженням, зараз доведено роль *H. Pylori* як головної етіологічної ланки у більшості випадків ХГ (до 85% від всіх випадків) [31-33]. Згідно із Х'юстонсько-Сіднейською оновленою класифікацією, хронічний гастрит в свою чергу протягом життя може розвиватись у двох різних формах – неатрофічній та атрофічній, відповідно до наявності певних гістологічних змін на рівні шару слизової оболонки та залоз. Неатрофічний гастрит (синонімічним є термін гіперсекреторний) характеризується пошкодженням слизової оболонки шлунка, яке може бути достатньо важким та/або обширним, але ще існує вірогідність самостійного відновлення уражених ділянок до нормального стану чи з незначними залишковими наслідками (при вчасному усуненні або мінімізації зовнішніх факторів та адекватному підборі і

дотриманню терапевтичних заходів шанси на відновлення значно зростають), або ж прогресувати до появи атрофічних ділянок чи виразок у антральній та/або корпусній і пілоричній ділянках шлунка [24, 28]. Відповідно, атрофічний (гіпосекреторний) тип ХГ, як правило, є тривалим і не проходить самостійно, та є результатом тривалого впливу шкідливих факторів (таких, як Н.Рyloxy), які помітно зменшують як постійну кількість, так і продуктивність всіх видів залоз (оксинтичні залози в антральному, пілоричному і корпусному відділі шлунка, пілоричні залози відповідно у пілоричному відділі). При атрофічних змінах слизової шлунка, втрачені залози замінені фіброзною, нефункціональною тканиною (неметапластична атрофія), або метапластичною залозистою тканиною, яка теж не спроможна до повноцінного функціонування [23, 25, 28].

Виразкову хворобу класифікують залежно від:

1) локалізації (класифікація Джонсона):

- Тип 1, виразки присутні лише у корпусній ділянці шлунка, не поширюючись на пілоричний і антральний відділи та дванадцятипалу кишку, гіперсекреція НСІ не проявляється;
- Тип 2, виразки присутні як у корпусній ділянці, так і у дванадцятипалій кишці, з гіперсекрецією НСІ;
- Тип 3, виразки присутні у пілоричному відділі, можливо у комбінації з іншими типами, з гіперсекрецією НСІ;

2) зовнішнього вигляду при ендоскопічному дослідженні і кровоточивості (класифікація Форреста):

- I група (Кровоточиві виразки), залежно від вираженості поділяють на групи А (інтенсивна кровотеча) та В (помірна кровотеча);
- II група, А (На поверхні виразки присутні видимі судини, без кровотечі), В (На місці виразки сформувався кров'яний згусток), С (Первинне утворення пігментованої ділянки фіброзу);
- III група, утворення дозрілого, непігментованого рубця на місці виразки;

3) стадії рубцювання (класифікація Сакіти):

- Активна фаза виразки;
- Часткове загоєння;
- Повне загоєння і утворення зрілого рубця;

4) асоційованості з *H. Pylori*:

- Асоційована з інфікуванням *H. Pylori*;
- Не асоційована з *H. Pylori*;

5) кількості наявних активних виразок:

- Одиничні;
- Множинні;

6) розміром:

- Маленькі виразки (до 5 мм у довжину);
- Середні (0,6-2,0 см);
- Великі (понад 2 см);

Згідно сучасних гастроентерологічних видань, розвиток виразок значно корелює із наявністю гастриту в анамнезі хворого, тобто ці два явища взаємопов'язані, зокрема, етіологічно і частково патофізіологічно, тому вважається, що через певний час хронічного чи рецидивуючого (з короткими часовими проміжками між загостреннями) запалення шлунку у найбільш уражених ділянках можуть розвинути поодинокі або множинні виразки від незначної до вираженої площі і глибини (від кількох мм до 3 см і більше), залежно від наявності інших несприятливих факторів [32, 35]. При довгих проміжках між рецидивами виразки загоюються, заміщуючи уражені, запалені ділянки сполучною тканиною з утворенням рубців. Загострення і прогресування виразкової хвороби асоційовано з ризиками серйозних ускладнень, таких як крововиливи, перфорації, шлунково-кишкову обструкцію та потенційну малігнізацію клітин уражених ділянок шлунку [31, 32].

1.2 Сучасні підходи до терапії гастриту і виразкової хвороби

На сьогоднішній день, терапія таких запальних захворювань як гастрит, дуоденіт та виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки вважається достатньо складним завданням в області гастроентерології, оскільки потребує, перш за все, комплексного підходу та урахування великої кількості факторів, що можуть значно вплинути як на протікання захворювання, так і на рівень ефективності запропонованого лікування [23, 29, 30]. Звісно, велику роль першочергово відіграє проведення попередньої якісної діагностики за сучасними протоколами гастроскопії, компетентність лікарів-фахівців у питаннях коректного діагностування, класифікування хвороби, визначення потенційної етіології та побудови подальшої терапевтичної стратегії для конкретного пацієнта [24, 27].

Таким чином, усі сучасні оновлені гайдлайни міжнародної спільноти доказової медицини в області гастроентерології мають за основу саме етіопатогенетичний підхід до лікування хвороб ШКТ, оскільки це напряду впливає на вибір доцільної, доведено ефективною медикаментозної терапії та визначення потреби в інших медичних або хірургічних втручаннях. Також, відзначають можливість і важливість превентивної діагностики для визначення схильності до потенційного розвитку запалення та утворення виразок, задля своєчасного використання додаткових попереджувальних заходів (наприклад, при плануванні лікування з використанням неспецифічних НПЗЗ, що є одним з провокуючих факторів розвитку виразкової хвороби) [32, 35]. Метою лікування гастриту та ВХ визначається максимально можливе зменшення частоти рецидивування гострої фази хвороби з вираженою симптоматикою, або, за можливості, виведення захворювання у сталу ремісію; гастроскопічні зміни у вигляді зменшення запалення уражених ділянок слизової оболонки, поступове загоєння і закриття активних виразкових елементів. Як окрему мету визначають покращення рівня життя і працездатності пацієнта, що також нерозривно пов'язане у першу чергу із ефективністю призначеної терапії [25, 30].

Одним із ключових напрямків традиційної терапії гастриту та ВХ є ерадикація *H. Pylori* як одного з основних етіологічних факторів розвитку запального процесу і подальшого ушкодження слизової оболонки шлунку [23, 29, 30]. Для діагностики існує опціонально декілька видів виявлення бактерії: інвазивне (проведення ендоскопії з біопсією та подальшим лабораторним цитологічним дослідженням) або неінвазивне (всі інші методи, такі як ПЛР-тест, дихальний уреазний експрес-тест та імуноферментний аналіз крові). Після підтвердження наявності в організмі хелікобактерної інфекції пропонується проведення курсу ерадикаційної терапії, спрямованої на пригнічення *H. Pylori*, яка може бути у вигляді таких лікувальних схем [3, 30]:

1. Потрійна ерадикаційна терапія (курсом 7 днів):
 - 1) Антибіотикотерапія – амоксицилін у дозі 1000 мг 2 рази на день (або метронідазол 500 мг при наявності алергії на пеніциліни);
 - 2) Кларитроміцин у дозі 500 мг 2 рази на день;
 - 3) Інгібітор протонної помпи (ІПП) – омепразол, рабепразол, лансопразол, або пантопразол у стандартних дозах 2 рази на день – для зниження кислотності шлунку під час терапії;
2. Послідовна ерадикаційна терапія (проходить у 2 послідовні етапи по 5 днів – сумарно 10 днів курсу):
 - 1) Перший етап – використовують амоксицилін 1000 мг у комбінації із ІПП у стандартній дозі по 2 рази на добу;
 - 2) Другий етап – заміна амоксициліну на кларитроміцин у дозі 500 мг в комбінації з метронідазолом (тінідазолом) у дозі 500 мг;
3. Квадротерапія (друга лінія терапії – курс від 10 до 14 днів):
 - 1) Метронідазол (тінідазол) по 500 мг 3 рази на день;
 - 2) Тетрациклін по 500 мг 4 рази на день;
 - 3) Вісмуту субцитрат по 120 мг 4 рази на день;
 - 4) ІПП в стандартній дозі 2 рази на день;
4. Терапія “порятунку” (при відсутності ерадикації після проведення другого курсу):

- 1) Амоксицилін у дозі 1000 мг 2 рази на день;
- 2) Левофлораксацин 500 мг (або рифабутин 300 мг) 1 раз на день;
- 3) ІПП в стандартній дозі 2 рази на день;

Другим ґрунтовним напрямком лікування гастриту і ВХ, безперечно, визначають терапію, спрямовану на зменшення кислотності шлункового соку – оскільки надмірне вироблення хлоридної кислоти секреторними гастроцитами (первинне або як відповідь на ушкодження слизової оболонки) є важливою ланкою патогенезу цих захворювань [30]. Зокрема, особливої уваги приділяють цьому напрямку терапії при розгляданні проблеми гіперацидного (або гіперсекреторного) гастриту та загострень ВХ. Відповідно, традиційна фармакотерапія такого стану включає в себе декілька різних груп препаратів, що фундаментально відрізняються за механізмом дії, але мають спільну спрямованість – зменшення секреції хлоридної кислоти і, відповідно, кислотності шлункового соку. Такими препаратами є:

- ІПП, які пригнічують діяльність ферменту H^+/K^+ АТФази парієтальних клітин шлунка: омепразол, езомепразол, лансопразол, пантопразол та ін.;
- Блокатори H_2 -гістамінових рецепторів: фамотидин, ранітидин, циметидин, нізатидин;
- М1-холіноблокатори: гастроцепін;

Крім груп гіпосекреторних препаратів, наведених вище, і вітчизняними, і зарубіжними методиками рекомендується періодичне симптоматичне застосування групи антацидів, які нейтралізують дію хлоридної кислоти [29, 30]. Зазвичай, їх поділяють на такі підгрупи, залежно від особливостей механізму дії:

- Такі, що всмоктуються: натрію гідрокарбонат, кальцію карбонат;
- Такі, що не всмоктуються: Алюмінію фосфат, алюмінію гідроксид, магнію гідроксид та їх комбінації;
- Адсорбуючі: Вісмуту нітрат основний, вісмуту субцитрат та комбінації;

Препаратами вибору з групи антацидів саме у лікуванні гіперацидного гастриту і ВХ визначають ті, що не всмоктуються та адсорбуючі види антацидів – джерела аргументують свою позицію тим, що для цих представників характерна додаткова, обволікаюча або в'язуча захисна дія на слизову оболонку шлунка. Звісно, це можна вважати вагомою перевагою у процесі лікування, профілактики і попередження рецидивів гастриту і ВХ, тому ці препарати широко використовуються у цій області гастроентерології.

Більш того, ідея необхідності надання належного захисту слизовій оболонці шлунка чітко відображається як окремий терапевтичний напрямок, оскільки підвищення резистентності слизового шару шлунку і дванадцятипалої кишки до агресивних факторів шлункового соку, безумовно, призводить до значного зменшення ризиків, пов'язаних із розвитком запального процесу та попереджує виникнення негативних наслідків хвороб ШКТ як додатковий важіль впливу для протидії їх патофізіологічним механізмам [3, 37]. Такого роду дію забезпечують препарати групи гастропротекторів:

- Синтетичні аналоги простагландинів Е-1(Мізопростол) та Е-2 (Енпростіл) – для нормалізації рівню і функції простагландинів у оболонках ШКТ;
- Сукральфат – створює захисну плівку на уражених ділянках внаслідок укладання комплексних зв'язків із білками;
- Діосмектит – укриває внутрішню поверхню слизових оболонок ШКТ як додатковий бар'єрний фактор захисту;

Особливе значення попереджувальна захисна терапія має при застосуванні НПЗЗ, зокрема у протоколах лікування пацієнтів з середніми або високими рівнями ризику розвитку пептичних і дуоденальних виразок [30, 40]. Це дає можливість використання ширшого асортименту терапевтичних груп препаратів для пацієнтів із захворюваннями ШКТ або схильністю до них. Однак, ефективність і різноманітність цієї групи вважається досить

обмеженою, і ніколи не рекомендується як монотерапія – лише як додаткова у комплексі з препаратами інших груп.

Незважаючи на широкий спектр вже наявних і використовуваних у медичній практиці терапевтичних методів та підходів до діагностики і подальшого лікування гастриту і ВХ, існує велика кількість новітніх, експериментальних методик. Всі вони мають на меті перекриття собою менш дослідженої області патофізіологічних механізмів, які можуть бути опосередковано задіяні у процесі розвитку тих або інших захворювань, в тому числі і гастроентерологічних. Звісно, основна частина цих нетрадиційних терапевтичних напрямків все ще залишається переважно теоретичною, і до моменту проведення глобальних медичних досліджень за сучасними вимогами експериментальної прозорості, які б доводили достатній рівень ефективності, і, відповідно, доказовості застосування не можуть бути включені до офіційних рекомендацій міжнародних гастроентерологічних асоціацій та державних протоколів лікування. До таких методик відносяться:

1. Використання про- та пребіотиків, зокрема родів бактерій *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* та дріжджів *Saccharomyces boulardii*, для відновлення балансу нормальної мікрофлори ШКТ, що сприяє підвищенню резистентності слизових оболонок до подразнюючих агентів та патогенної мікрофлори, зменшенню запалення в уражених ділянках та пришвидшенню їх репаративних процесів [50];

2. Антиоксидантна терапія – застосування засобів-антиоксидантів має протидіяти окисному ушкодженню клітин, зменшити оксидативний стрес, який має місце у протіканні запального процесу як одна із багатьох потенційних причин його розвитку, і водночас перешкоджає нормальному, повноцінному загоєнню, відновленню слизових. Пропонується використання вітамінів С (аскорбінової кислоти) та Е (токоферолу), або рослинних екстрактів з подібною дією [36, 49];

3. Терапія з використанням місцевих ін'єкцій факторів росту – зокрема, епітеліального фактору росту (ЕФР) та ін. Це запускає активну фазу

репаративного процесу в уражених запаленням ділянках та з виразками різних стадій розвитку, підвищує шанси на функціональне відновлення основної і секреторної тканини до нормального стану, або утворення більш сталого, зрілого рубця на місцях попереднього обширного заміщення виразкових елементів фіброзною тканиною [34].

Враховуючи актуальність питання та наявність потреби у нових засобах, усі ці методики хоча і потребують детальнішого дослідження, але мають перспективу активно використовуватись у майбутньому для лікування та профілактики хвороб у сфері гастроентерології, включаючи згадані гастрит і ВХ.

1.3 Фітотерапевтичні підходи до лікування гастриту і виразкової хвороби

Фітотерапія при лікуванні гастриту і ВХ вважається переважно додатковим методом, і зазвичай не рекомендується до застосування у монотерапевтичних схемах, особливо коли питання стосується середніх та важких стадій захворювання із вираженою симптоматикою, при яких вже неможливо обмежити лікування суто рослинними засобами, і є реальна потреба у застосуванні сильніших препаратів [40]. Але, незважаючи на це, у фітотерапевтичного напрямку лікування у контексті лікування і, особливо, профілактики гастроентерологічних захворювань залишаються свої безумовні переваги. Зокрема, фітотерапія гастриту і ВХ охоплює ті патофізіологічні механізми і фактори, які традиційна медицина зазвичай не приймає до уваги, має істотно вищу гнучкість та індивідуальність підбору лікувальних рослин – відповідно до реальних потреб пацієнта, може бути, більшою мірою, безпечно використовувана як складова терапії у концепції відповідального самолікування [47].

Більш того, деякі захворювання ШКТ не мають альтернатив для ефективнішої та дієвішої терапії, ніж використання саме рослинних

препаратів. До таких станів, що важко піддаються медикаментозній корекції відносять, наприклад, атрофічний гастрит – крім використання замісної терапії аналогами шлункового соку та ферментних комплексів із жовчними кислотами існує більш привабливий і простіший для пацієнта варіант: застосування фітотерапії, спрямованої саме на стимулювання власної секреторної функції шлунку [47]. Цю дію забезпечують засоби із полину гіркого (*Artemisia absinthium*), кульбаби лікарської (*Taraxacum officinale*), тирличу жовтого (*Gentiana lutea*) і, найбільш часто призначуваним є препарати подорожника великого (*Plantago major*) – Плантаглюцид, призначений за показаннями для терапії атрофічного гастриту.

До фітотерапевтичного напрямку лікування гастриту і ВХ також відносять переважну більшість препаратів-репаративів, які за своїм механізмом дії позитивно впливають на відновлення регенеративної функції слизових оболонок гастродуоденальної зони ШКТ, мають помірну протизапальну дію, і, відповідно, значно пришвидшують процеси загоєння в області уражених запаленням або виразкою ділянок та сприяють рівномірному рубцюванню у найбільш пошкоджених і атрофованих зонах. До таких засобів відносять обліпихову олію (*Hippophae rhamnoides*), екстракти нагідок (*Calendula arvensis*), ромашки (*Matricaria recutita*), алое (*Aloe arborescens*) та інших рослин з подібною дією [47, 49].

Фітотерапія може бути застосована як варіант альтернативної або додаткової лінії лікування у схемі ерадикації *H. Pylori* – враховуючи значну частину пацієнтів, які мають підвищену чутливість до препаратів-антибіотиків, що використовуються у цій схемі. Останні дослідження стосовно цього питання виявили у деяких рослин потенціал до ефективного пригнічення бактерії у ШКТ, і, відповідно, можливість включення їх екстрактів до терапевтичних схем лікування гастриту і ВХ [50, 41]. До рослин з подібною активністю відносяться куркума (*Curcuma longa*), солодка гола (*Glycyrrhiza glabra*), Імбир лікарський (*Zingiber officinale*), малотус філіпінський (*Mallotus Philippinensis*) та ін. [43]. Джерела акцентують увагу на

необхідності детальнішого дослідження і уточнення механізмів дії цих фітокомпонентів, адже вони виявляють різносторонній вплив як на самого збудника, так і його оточуючу середу, тобто гастроінтестинальну область. Особливої уваги приділяють значній ефективності їх використання у складі превентивної, профілактичної терапії виразкової хвороби, наприклад із наявністю такого захворювання у сімейному анамнезі або виявленою схильністю до її розвитку – адже попереджувальна терапія, зокрема рослинна, може запропонувати набагато м'якшу комплексну дію без виражених побічних ефектів, з повною інтеграцією до повсякденного життя.

Антиоксидантна фітотерапія – широкий спектр лікувальної та профілактичної дії, яка може бути використана, в тому числі, і в галузі гастроентерології. Це пов'язується із безперервним протіканням окисних процесів у тканинах організму, при порушенні балансу яких він зміщується у бік надмірного окиснення з вивільненням вільних радикалів, що вважаються одним із пошкоджуючих клітини факторів і приймають участь у розвитку запалення, наприклад, при гастриті або дуоденіті [37, 42, 48]. Рослинні засоби, на сьогоднішній день, складають переважну частку серед інших у сфері антиоксидантної дії – завдяки своїй комплексності та різноманітності хімічного складу. До найпопулярніших антиоксидантних засобів належать рослини, багаті на вітаміни, зокрема аскорбінову кислоту та токоферол, ненасичені жирні олії, поліфеноли та інші фармакогностично значущі речовини: Шипшина собача (*Rosa canina*), Обліпіха звичайна (*Hipporhamnoides*), Розмарин лікарський (*Rosmarinus officinalis*), Виноград звичайний (*Vitis vinifera*), Малина звичайна (*Rubus idaeus*), Женьшень (*Panax ginseng*) та багато інших [36, 38, 48, 51].

1.4 БАР фітозасобів для лікування запальних захворювань ШКТ

Відомо, що широкий спектр фітотерапевтичної дії будь-якої ЛРС забезпечується завдяки унікальному для кожної рослини хімічному складу.

Незважаючи на це, можливо виділити основні фармакогностичні групи БАР рослинного походження, яким властива виражена лікувально-профілактична дія стосовно захворювань ШКТ, та які найчастіше зустрічаються у складі ефективних фітотерапевтичних засобів.

Таніни (дубильні речовини) – група фенольних сполук, в основу яких входять прості ароматичні кислоти; зазвичай рослинного походження, які характеризуються вираженою в'язучою дією. Застосовуються як зовнішньо, так і внутрішньо для місцевого зменшення запального процесу на поверхні шкіри або слизових оболонок ротової порожнини, носа, глотки, гастродуоденальної зони при ранах, опіках, гастритах або ентеритах, пептичних виразках та інших захворюваннях із залученням патофізіологічного процесу запалення. Механізм їх дії пов'язують із поверхневою взаємодією із надлишковою кількістю білків на поверхні уражених ділянок та подальша коагуляція білкової маси з утворенням захисної плівки і механічним стягуванням поверхні шкіри або слизових оболонок, що обмежує взаємодію цієї ділянки з подразнюючими факторами і, як наслідок, зменшує виділення ексудату та перешкоджає протіканню запального процесу. Додатково, забезпечують кровоспинну, репаративну, антиоксидантну, антимікробну та вазопротекторну дії [44, 47].

Флавоноїди – велика група активних сполук поліфенольної ароматичної будови, похідні флавона, ізофлавона, хромону та ін., як правило глікозидної структури. Доведено, що ці сполуки являються речовинами широкого спектру терапевтичної дії та забезпечують комплексний вплив на осередок запалення, зокрема і при гастриті та виразках гастродуоденальної зони. Головним чином, виділяють важливість капілярозміцнюючої (або Р-вітамінної) дії, притаманної переважній більшості флавоноїдів, таких як рутин, кверцетин, кемпферол, катехіни та інші флавоноїдні сполуки. Вони приймають участь у процесах стабілізації та синтезу молекул-складових судинних стінок, утворенні сполучної тканини, зокрема і колагенових волокон [48]. Ця властивість дозволяє використовувати флавоноїди для багатьох захворювань, і

гастроентерологічні хвороби не становлять виключення – усі проаналізовані фітотерапевтичні видання відзначають перспективи і позитивні результати використання флавоноїдів як ефективних протизапальних, капіляророзміцнювальних, антиоксидантних та гастропротекторних засобів, з додатковою помірною спазмолітичною дією [38, 39]. Найбільшу результативність від застосування можливо досягнути при комбінуванні флавоноїдів з іншими групами речовин, такими як вітамін С, кумарини, полісахариди або препарати традиційної медицини.

Алкалоїди – різноманітна група сполук рослинного походження, переважно гетероциклічної будови та слабколужного характеру. У галузі фітотерапії гастриту і ВХ найбільшого значення надають застосуванню алкалоїд-вмісних рослин або виділених з них новогаленових витяжок (атропін, хелідонін) з метою отримання спазмолітичної, анальгетичної дії, помірного зменшення кислотосекреторної активності парієтальних екзокриноцитів шлунку для корекції відповідних спастичних розладів травної системи [47].

Гіркоти – група сполук, об'єднана за принципом наявності гіркового смаку (переважно іридоїди та дитерпенові сполуки), які проявляють апетитну дію, стимулюють секрецію шлункового соку шляхом місцевого подразнення смакових рецепторів, сприяє виділенню гастрину секреторними клітинами шлунку. Застосовуються за показаннями у схемах терапії стану гіпоацидного гастриту, в інших випадках можуть викликати подразнення слизових оболонок шлунку – тобто, протипоказані при гіперацидному типі гастриту та виразковій хворобі [47].

Ефірні олії – сукупність простих аліфатичних та аліциклічних терпеноїдів та їх похідних, які можуть забезпечувати значний спектр дії: від протизапальної та антиоксидантної до репаративної дії. Крім того, відмінною особливістю ефірних олій відзначають їх доведений протимікробний потенціал. Така різноманітність фітотерапевтичної дії дозволяє ефективно використовувати їх у лікуванні *H. Pylori*-асоційованих гіпоацидних гастритів

та виразках, особливо з наявністю спастичної диспептичної симптоматики [41].

Полісахариди – це складні високомолекулярні вуглеводні сполуки, які складаються із полімеризованих моно- та олігосахаридів, залежно від виду мономерів мають різні фізико-хімічні та фармакологічні властивості. Для лікування розладів ШКТ полісахариди широко використовуються задля їх обволікаючої, гастропротекторної дії, що в свою чергу, допомагає із зменшенням запалення слизових оболонок і м'яко згладжує больові відчуття, пов'язані із подразненням внутрішньої поверхні шлунку при гастриті або ВХ [37, 42].

Вітаміни – клас різноманітних за хімічною структурою органічних низькомолекулярних сполук, які приймають участь у біохімічних процесах та обміні речовин під час життєдіяльності організму. Крім того, достатнє споживання вітамінів необхідне для підтримання нормального рівню імунітету, підвищення резистентності до певних захворювань, зниження впливу зовнішніх факторів на організм. У питанні запальних процесів вітаміни можуть бути додатковою, підтримувальною терапією для підвищення регенеративної здатності тканин, функціонального покращення роботи органів, профілактики ламкості судин, зменшення оксидативного навантаження на клітини внаслідок запалення (вітаміни А, Е, С, D), зменшення кровоточивості і покращення згортання крові (вітамін К) та прискорення процесів загоєння ран і виразок, підтримання стану епітеліального шару та синтезу ферментів (вітаміни групи В). Вітамінна терапія, спрямована на профілактику виразкової хвороби, може використовуватись у вигляді додаткового прийому вітамін U (або противиразковий фактор), який бере участь у процесах метилювання біогенних амінів, зокрема гістаміну, чим обумовлюється його помірною гіпосекреторною та знеболювальною дією, позитивні для терапії гастриту та ВХ.

Амінокислоти (АК) – низькомолекулярні органічні сполуки, які одночасно містять аміно- та карбоксильні групи, та є мономерами білкових

структур. Їх роль у фітотерапії вважається другорядною, і не має прямої лікувальної дії, але вживання збалансованої кількості та якості амінокислот є важливою складовою нормального функціонування організму, сприяє пролонгації та потенціюванню дії інших БАР, синтезу будівельних білків та ферментів, необхідних для заміни ушкоджених патологічними процесами тканин і, відповідно, швидкому загоєнню раневих або, наприклад, виразкових ділянок у гастродуоденальній зоні, утворенню повноцінних та сталих рубців і їх підтримання в умовах зменшеної мукокректорної функціональності та константного впливу кислотного середовища шлункового соку.

1.5 Кабачок (*Cucurbita pepo*) – перспективне рослинне джерело БАР для лікування захворювань ШКТ

1.5.1 Ботанічна систематика та опис рослини кабачка

Кабачок – представник родини Гарбузові (*Cucurbitaceae*), однорічний трав'янистий кущ заввишки до 60 см [19-22]. Систематичне ботанічне положення кабачка наведено у табл. 1.1.

Табл. 1.1

Ботанічна систематика кабачка (*Cucurbita pepo* subsp. *pepo*)

Систематичне положення	
Відділ	Покритонасінні (<i>Magnoliophyta</i>)
Клас	Дводольні (<i>Dicotyledones</i>)
Підклас	Розиди (<i>Rosids</i>)
Порядок	Гарбузоцвіті (<i>Cucurbitales</i>)
Родина	Гарбузові (<i>Cucurbitaceae</i>)
Рід	Гарбуз (<i>Cucurbita</i>)
Вид	Гарбуз звичайний (<i>Cucurbita pepo</i> L.)
Підвид	Кабачок (<i>Cucurbita pepo</i> subsp. <i>pepo</i>)

Підземні органи – коренева система стрижнева, добре розвинена, розгалужена, довжина головного і побічних коренів може сягати 1,5 та 1,4 метрів відповідно на глибині до 1,5 метрів.

Стебло прямостояче, розгалужене, довжиною від 0,5 до 2 метрів, міжвузлові проміжки короткі, всередині соковите, у розрізі гострогранне, ребристе, його поверхня за текстурою шорстка через присутність колючих мікроскопічних шипів.

Листя просте, до 20-25 см у довжину та ширину, черешкове, розміщено почергово, за формою п'ятилопатеве із зубчастим або пилчастим краєм та різними варіаціями розсіченості листа залежно від локалізації (від нерозсіченого знизу до сильнорозсіченого у верхніх ярусах рослини), шорстке і опушене – особливо на нижній поверхні та прожилках листа, рівномірно забарвлене у світло- чи темно-зелений колір, або зі сріблястими плямами, прожилками, прилистки відсутні. Черешки довгі (до 30 см у довжину), тверді, з коротким і шорстким опушенням поверхні.

Рослина однодомна, квітки одностатеві – жіночі та чоловічі розташовані поодинокі або суцвіттями по 2-3 квітки відповідно; андроцей складається з трьох зрослих тичинок, гiнецей синкарпний, пестик з коротким стовпчиком і п'ятигранним рильцем, зав'язь нижня. Віночок п'ятичленний, дзвоникоподібний за формою, достатньо великого розміру (до 10 см у довжину), забавлений у яскраво-жовтий, або помаранчевий колір. Чашолистки дрібні та вузькі, лінійні.

Плід – гарбузина, багатонасінна несправжня ягода, всередині порожниста, заповнена насінням. Плідоніжка товста і жорстка на дотик. Мезокарпій м'ясистий, соковитий, білого, молочного, світло-жовтого або світло-зеленого кольору, однорідний або волокнистий. При досягненні повного біологічного дозрівання мезокарпій твердішає, втрачає свою соковитість, і не вживається у їжу. Зовні покритий захисним твердим шаром механічної тканини-склеренхіми. Зовнішній вигляд плоду широко варіюється

за розміром, формою і кольором, залежно від сорту. Насіння численне, овоїдної форми із загостреною вершиною, пласке, гладеньке 1-1,5 см у довжину та 0,5-1 см в ширину, помітним боковим рубчиком, укрите твердою шкіркою білого, жовтувато-білого або бежевого кольору, без специфічного запаху [19-22].

На сьогоднішній день виведено сотні сортів кабачка, але всіх їх можливо умовно поділити на 3 групи, відповідно до зовнішнього вигляду плодів: білоплідні, жовтоплідні та зеленоплідні [20].

Білоплідні сорти відрізняються видовженою формою, з незначним розширенням в нижній частині плоду; шкірка таких кабачків за забарвленням варіюється від світло-зеленого кольору до молочно-білявого, можливе трохи неоднорідне, поцятковане або градієнтне забарвлення.

Жовтоплідні сорти мають зазвичай гладеньку, однорідно забарвлену у жовтий або жовто-зелений колір шкірку, плід за формою циліндрично-видовжений, ребристий з помітною прямою або вигнутою шийкою.

Зеленоплідні сорти характеризуються рівномірно-циліндричною симетричною формою плоду з яскраво вираженими ребрами; шкірка щільна, суцільно забарвлена у темно-зелений колір, або зі світлими цятками чи полосами, за текстурою може бути як гладенько-блискучою, так і шорсткою.

Вважається, що історія культивування кабачка почалась у Північній Америці, на території сучасної Мексики – перші археологічні свідчення, які описують вирощування та використання даного виду датуються приблизно 6500-літньою давністю. До України всі представники Гарбузових були ввезені пізніше, після початку ХІХ ст., морським шляхом з Туреччини [16, 22].

На сьогоднішній день, кабачок культивується по всьому світу, зокрема країнах Америки, Азії та Європи, завдяки своїй пристосовуваності до будь-якого клімату, простоти і дешевизни вирощування як агрокультури.

В сучасній агрономічній галузі України кабачок займає вагому частку серед інших овочевих культур, активно використовується і як кормова сировина для фермерських господарств, і для використання у харчовій

промисловості. Згідно Державної служби статистики України за 2022 рік, не зважаючи на воєнний стан і активні бойові дії в країні, обсяги агровиробництва (валовий збір) кабачка за цей рік досягли 5,4 млн. центнерів, з використаною посівною площею близько 26,8 тис.га, що складає приблизно 7,3% від загальних обсягів виробництва усіх видів овочевих культур в Україні. Найбільші показники по країні серед агрономічних господарств належать Полтавській, Дніпропетровській та Вінницькій областям, проте усі інші регіони також залучені у вирощуванні кабачків, хоча і не в таких значних валових обсягах, порівняно з областями-лідерами [1].

Такі великі показники обумовлено декількома вагомими факторами: по-перше, клімат нашої країни являє собою ідеальні умови для успішного і продуктивного вирощування культури; по-друге, сам кабачок як рослина не потребує докладання надмірних зусиль чи значних грошових затрат для культивування, при цьому дає щедрій врожай протягом усього літньо-осіннього періоду, не виснажує ґрунт, як деякі інші культури; по-третє, і найголовніше – ця культура вже добре знайома і рідна для більшості українців, має позитивний імідж як виключно корисний дієтичний продукт харчування, який є невід’ємною частиною повсякденного раціону більшої частки населення України [21].

Актуальною сировиною для використання у фармацевтичній галузі, крім плодів, можливо назвати стебла та листя, які на сьогоднішній день вважаються відходами агрономічної галузі, і наразі застосовуються лише як неспецифічна рослинна сировина для отримання органічних біогумусних добрив.

Отже, сировинна база кабачка в Україні досить об’ємна – майже необмежена, і ця культура вже роками успішно масово культивується та використовується у господарствах.

1.5.2 Біологічно активні речовини у складі листя кабачка

Загалом, експериментальних досліджень вмісту різних груп БАР у листі кабачка проведено порівняно небагато – на сьогоднішній день переважна більшість доступної літературної інформації про кабачок концентрується стосовно його плодової частини. Але, з наявних даних про хімічний склад листя можливо скласти достатньо повне уявлення про його потенційну фармакологічну активність і можливості подальшої розробки фітотерапевтичних засобів на цьому підґрунті [15, 17, 18].

Великий вклад у розвиток та дослідження складу листя кабачка внесли українські науковці, зокрема Іосипенко О. О. із Національного фармацевтичного університету, м. Харків. В результаті цієї науково-дослідницької діяльності, було проведено одні з найповніших комплексних фітохімічних досліджень сировини.

При аналізі наявних інформаційних джерел стало зрозуміло, що листя кабачка має широкий спектр речовин, які потенційно можуть виконувати роль активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) [7-14].

Велику частку у складі РС займають полісахариди, пектинові речовини, геміцелюлоза типів А і Б – високомолекулярні органічні сполуки групи біополімерів, які складаються з мономерів вуглеводної природи, у процесі життєдіяльності рослини виконують функції різної спрямованості: такі як створення енергетичного резерву, утворення і підтримання структурної будови і тургору тканин, баланс вмісту води у клітинах, захист від механічних пошкоджень та патологічної флори. Під час фітохімічного аналізу також визначений моносахаридний склад сировини, в тому числі вільні вуглеводні сполуки-моносахариди, зокрема D-Глюкоза, D-Маноза, D-Ксилоза, D-Арабіноза, D-Рамноза, D-Галактоза, D-Фруктоза, вуглеводні естери-ацетати (D-Манітолу гексаацетат, Міоінозиту гексаацетат, Ліксопіранози тетраацетат, α -D-Рібопіранозиду метилтриацетат, Целобіози октаацетат), фуранозовмісні глікозиди (Тетра-О-ацетил-феніл- α -D-гулофура-нозид, 1-Аліл-2,3-5,6-тетра-О-ацетил-45-манофуранозид)[14];

Дослідження свідчать про наявність у сировні 18 видів амінокислот, з яких особливої уваги заслуговують виявлені незамінні АК (лізин, валін, метіонін, треонін, фенілаланін, лейцин та ізолейцин), та напівзамінні (аргінін, тирозин, гістидин). Замінні АК представлені моноамінодикарбоновими кислотами (аспарагінова, глютамінова кислотами та γ -аміномасляна кислоти (ГАМК)), моноаміномонокарбоновими кислотами (серин, гліцин, цистин, аланін), гетероциклічними АК (пролін). Загальний вміст АК варіює від 0,5% до 2%, що залежить від сорту (найбільша кількість виявлена у зеленоплідних сортах), фази вегетації, клімату і регіону [7].

Органічні кислоти загальною сумою до 4% (у перерахунку на суху сировину) – приймають участь в обмінних процесах, біохімічних циклах рослин та тварин, мають важливе значення для нормалізації травних і метаболічних процесів організму, можливі для використання як коригенти рН. Містяться у складі усіх видів сировини кабачка як t-аконітова, глюконова/галактонова, фумарова, яблучна, лимонна, ізолимонна, бурштинова, цитрамова, ізопропілмаленова кислоти.

Окремої уваги надається вмісту вітаміну С (аскорбінова кислота) – різновиду органічної кислоти, водорозчинного вітамін, який має істотне значення для лікування та профілактики широкого спектру захворювань, імуномодулювання, синтезу сполучних волокон колагену, стабілізації легкоокиснювальних речовин та боротьби із вільнорадикальним клітинним стресом. Присутній у рослинній сировині кабачка в кількості до 60 мг/100 г сухої речовини, що можливо вважати середнім значенням вмісту, порівняно із аскорбіновмісними рослинами, використовуваними у вітамінній фітотерапії [9].

Фенольні сполуки – БАР рослинного походження, які забезпечують широкий спектр фітотерапевтичної дії, зокрема антиоксидантну, м'яку протизапальну, спазмолітичну, протибактеріальну та протипухлинну дії. У складі кабачка виділено групи поліфенолів, зокрема кумаринів (умбеліферону), гідроксикоричних кислот (кофейна, синапова, транс-

ферулова, транс-цинамова кислоти), гідроксикарбонових (хінна кислота) та фенілкарбонових (бензойна кислота) кислоти [7].

Флавоноїди – група речовин поліфенольної структури, які містяться у ЛРС багатьох видів рослин, проявляють різноманітні фітотерапевтичні ефекти, які активно використовуються в складі комплексної терапії переважної кількості захворювань як запальної, так і неzapальної природи. До найбільш важливих дій, характерних групі флавоноїдів відносять антиоксидантну, Р-вітамінну, регуляцію проникності капілярної стінки, спазмолітичну дію. В сировині кабачка у значимих кількостях постійно присутні 5 речовин-флавоноїдів, а саме рутин, кверцетин, кверцетин-3-О- β -глюкозид, кемпферол та лютеолін [10];

Сапоніни у складі листя кабачка присутні у вигляді 1 пентациклічної тритерпенової сполуки – урсолової кислоти та кількох видів тетрациклічних тритерпенів – кукурбітацинів В, Е, які вважаються специфічними речовинами для всієї родини Гарбузових (*Cucurbitaceae*), в тому числі і кабачків [8, 45]. Відомо про антимікробну, протизапальну, протипухлинну та антиалергічну дію таких тритерпенових речовин, але і низький поріг неспецифічної токсичності дозування для усіх сполук підгрупи кукурбітацинів [46, 52, 53]. Проте, згідно досліджень, листя містить в сотні разів меншу їх концентрацію за потенційно токсичну, тому визнано безпечним для застосування, а ризики отруєння – мінімальними.

Жирні кислоти (ЖК) – аліфатичні карбонові кислоти, які є складовою частиною рослинних і тваринних ліпідів. Завдяки своїй ролі в метаболізмі і регенераторних процесах сприяють протизапальній, антиоксидантній, антисклеротичній, гастропротекторній дії у фітотерапії. Кабачок містить у своєму складі як насичені ЖК (стеаринова, пальмітинова, міристинова, арахідонова, бегенова, лігноцеринова кислоти), так і домінуючу кількість моно- та поліненасичених ЖК (міристолеїнова, пальмітолеїнова, олеїнова, ерукова, гондоїнова, лінолева, ліноленова кислоти), сумарно 14 видів ЖК, які складають за вмістом до 35% загального вмісту сировини [7].

Пігменти у складі кабачка представлені у вигляді каротиноїдів (провітамінів А) і хлорофілів – забарвлених БАР, з сильною антиоксидантною, протизапальною дією, репаративними властивостями відносно шкіри і слизових оболонок для лікування ран, виразок та помірною протимікробною фітотерапевтичною активністю [11];

Дослідження елементного складу кабачка свідчать про наявність усіх есенціальних для підтримки діяльності людського організму макро- та мікроелементів, загалом не менше 19 видів у значущих концентраціях. Найбільше за кількісним вмістом у сировині багата на калій, кальцій, силіцій, магній, фосфор (макроелементи) та ферум, алюміній, цинк, манган (мікроелементи). До того ж, рівень вмісту цих елементів значно варіюється від конкретного сорту кабачка, але сама якісна структура мікроелементного складу майже не відрізняється [13].

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Проаналізовано дані сучасних спеціалізованих вітчизняних та зарубіжних видань, які активно досліджують актуальні на сьогоднішній день для світової медицини питання у галузі гастроентерологічних захворювань, факторів їх розвитку, профілактики та лікування. Наведено основні класифікації гастриту і ВХ, які застосовуються у сучасній гастроентерологічній практиці.

2. Опрацьовано і порівняно вітчизняні та міжнародні протоколи традиційного лікування захворювань ШКТ, зокрема гастриту і ВХ. Досліджено новітні та альтернативні профілактично-терапевтичні підходи, серед яких велика роль надається фітотерапевтичним напрямкам, активно використовуються БАР рослинного походження.

3. В ході аналізу літературних і статистичних даних виявлено переваги використання листя кабачка як перспективної ЛРС з майже необмеженою сировинною базою, зважаючи на його широкий спектр БАР, які можуть ефективно використовуватись у фітотерапії захворювань ШКТ.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Об'єкти дослідження

2.1.1 Характеристика діючої речовини – сухого екстракту кабачка

В якості діючої речовини для розробки пероральної лікарської форми було обрано кабачок (*Cucurbita pepo subsp. pepo*).

Згідно останніх вітчизняних досліджень, найбільший потенціал для створення фітопрепарату із вмістом цієї ЛРС як діючої речовини виявляють її екстраговані форми – це пов'язано з концентруванням наявних у сировині БАР при проведенні відповідних технологічних маніпуляцій і створенні більш компактної, зручної для виробництва субстанції з краще вираженою фармакологічною дією.

Екстракт кабачка густий – в'язка маса зеленувато-коричневого кольору з характерним трав'янистим запахом. Екстракт отриманий з використанням органічного екстрагенту – етилового спирту, втрата в масі при висушуванні – не більше 25%. Легко розчинний у воді, етилацетаті, бутанолі та практично нерозчинний у петролейному етері.

Екстракт кабачка сухий являє собою об'ємну дрібнодисперсну порошкоподібну субстанцію від світло-зеленого до темно-зеленого кольору, з характерним специфічним трав'янистим запахом. Втрата в масі при висушуванні – не більше 5%.

2.1.2 Характеристика допоміжних речовин

Лактоза безводна – наповнювач для таблеток і капсул, що являє собою білий, сипкий кристалічний порошок, без запаху.

Лактози моногідрат – наповнювач для таблеток і капсул, що являє собою білий, сипкий кристалічний порошок, без запаху, вміст лактози у перерахунку сухої речовини 99,2%.

Мікрокристалічна целюлоза – похідне целюлози, речовина-наповнювач полімерної структури, білий порошок без вираженого запаху та смаку, з вираженими гігроскопічними властивостями.

Аеросил – колоїдний мікронізований діоксид кремнію (SiO_2), дуже легкий, аморфний порошок світло-блакитного кольору з вираженими адсорбційними властивостями, що використовується у промисловості в якості вологорегулятора та ковзної речовини.

Магнію оксид – речовина-наповнювач та вологорегулятор, що являє собою легкий, аморфний порошок білого кольору, з вираженими гігроскопічними властивостями.

Магнію карбонат основний – білий кристалічний порошок без смаку і запаху, з вираженими гігроскопічними властивостями, використовується як наповнювач та вологорегулятор.

Кальцію стеарат – антифрикційна речовина-лубрикант, тонкодисперсна біла або жовто-біла субстанція у вигляді порошку, пластівців чи гранул, частково масляниста на дотик, зі слабким, характерним запахом.

Precirol® – складний ефір гліцерину (гліцерилпальмітостеарат), білий порошок без запаху і смаку, воскуватий на дотик, що виконує функцію лубриканту у виробництві таблетованих і капсульованих ЛФ.

2.2 Методи оцінки фізичних і технологічних властивостей досліджуваних порошків

Процес розробки і обґрунтування складу ЛФ потребує експериментального дослідження об'єктивних показників як використовуваної субстанції (рослинного екстракту), так і її сумішей з потенційними допоміжними речовинами, для визначення доцільності їх використання і подальшого створення оптимальних фармако-технологічних властивостей складу маси для інкапсулювання. Для визначення цих

характеристик були використані стандартизовані за Державною Фармакопеєю України (ДФУ) методи дослідження, які описані у цьому розділі нижче.

Дисперсність – ступінь подрібненості порошків, визначалась за середніми розмірами частинок і їх розподілом за величиною (фракційним складом) з використанням набору сит з градацією розмірів пропускних отворів.

Плинність (сипкість) порошків характеризується як властивість висипання дисперсної порошкової маси із отвору воронки приладу для вимірювання плинності під впливом фізичних адгезивних сил та власної ваги у вертикальному положенні. Для дослідження використовувались точні наважки порошків масою по $100,0 \text{ г} \pm 0,01 \text{ г}$, відважені за допомогою електронних ваг. За допомогою секундоміру замірювався точний час (у секундах з точністю до сотих частин), витрачений на повне витікання усієї порошкової маси після увімкнення приладу та відкриття відповідної заслінки при випускному отворі лійки.

Кут природного укосу – показник, який опосередковано свідчить про рівень плинності порошку. Вимірювався з використанням приладу для визначення плинності, після повного висипання точної наважки досліджуваного порошку масою $50,0 \text{ г} \pm 0,01 \text{ г}$ із отвору лійки з утворенням насипної природної конусоподібної форми на пласкій поверхні. За допомогою вбудованого у прилад кутоміру проводилось вимірювання значення утвореного кута між горизонтальною площиною основи і бічною поверхнею цього конусу.

Насипний об'єм визначався шляхом вільного розміщення наважки розміром $100,0 \text{ г}$ досліджуваної порошкової субстанції до чистого, сухого мірного циліндру, який закріплюється на підставці приладу для визначення насипного об'єму, після чого візуально фіксується та записується (у мл) показник зайнятого порошком насипного об'єму до ущільнення (V_0). Другим етапом дослідження є проведення процедури ущільнення порошку, за допомогою приладу у послідовності поступового зростання кількості

коливань циліндра. Значення об'єму фіксують після проведення 10, 500 та 1250 коливань циліндра та записують як V_0 , V_{500} та V_{1250} відповідно як об'ємів досліджуваного порошку після ущільнення.

На основі цих даних розраховували такі безпосередньо пов'язані зі значеннями насипного об'єму та об'єму після ущільнення показники:

- 1) Здатність до ущільнення (пресування) за формулою $V_{10} - V_{500}$, мл;
- 2) Густина:
 - а) Насипна густина (густина до ущільнення) як маса насипаної одиниці об'єму розраховувалась за формулою m/V_0 ;
 - б) Густина після ущільнення: m/V_{1250} ;

Вологовміст – відсоткове значення вмісту води у субстанції, визначалась за допомогою електронних ваг шляхом поміщення 0,50 г подрібненої аналітичної проби до плоскодонної чашки і наступного кількакратного циклу висушування у сушильній шафі при температурі 100-105°C загальною тривалістю до 3 годин. Проміжні заміри маси проводили до моменту її стабілізації у межах різниці 0,05-0,1% або 0,5 мг між послідовними зважуваннями. За допомогою отриманих значень маси розраховували відсотковий вміст води у порошках за формулою (2.1):

$$\text{Вміст води, \% (X)} = \frac{m_{\text{вол}} - m_{\text{сух}}}{m_{\text{вол}}} * 100\% , \quad (2.1)$$

де: $m_{\text{вол}}$ – маса субстанції до висушування, г;

$m_{\text{сух}}$ – маса субстанції після висушування, г.

Кінетичне водопоглинання (гігроскопічність) – здатність речовини до абсорбування і утримування води із повітря оточуючого середовища. Досліджувались наважки порошків масою 10,0 г, відважені на аналітичних вагах з точністю до 0,0001 г, поміщались до сухого бюксу, після чого повторно фіксували значення маси разом із посудиною. Умови підвищеної вологості повітря моделювались з використанням ексикатора, на дно якого попередньо

залили насичений розчин амонію хлориду. Дослід проводився при температурі $20\pm 2^{\circ}\text{C}$, нормальному атмосферному тиску, модельована відносна вологість повітря становила 75%. Показники вологопоглинання для експериментальних сумішей фіксували кожної години за допомогою вище описаної методики визначення вмісту вологи шляхом висушування, до встановлення рівноважного показника вологовмісту у субстанції.

2.3 Методи дослідження якості готових капсул

Зовнішній вигляд визначався органолептичним контролем, візуально при достатньому рівні освітлення приміщення на предмет цілісності капсул, щільності сполучення їх корпусу з кришечкою, однорідності внутрішнього вмісту.

Визначення середньої маси проводилось з використанням електронних ваг. Зважували випадкову вибірку із 20 отриманих капсул, з подальшим розрахунком середньої маси однієї капсули. Після чого визначалась індивідуальна маса для кожної з цих 20-ти досліджуваних капсул, письмова фіксація отриманих результатів і розрахунок відхилення від отриманої раніше середньої маси капсули.

Час розпадання характеризує відрізок часу від потрапляння капсули до ШКТ до моменту її остаточного розпадання. Для проведення цього аналізу використовується спеціалізований лабораторний тестер 545P-AK-1 (“Кошик, що гойдається”) з імітацією хімічних, температурних і моторних умов шлункового середовища. Жорсткий кошик приладу обладнаний 6-ма отворами однакового діаметру з циліндричними прозорими трубочками, розташованими на сітчастому дні-підставці для проведення досліду з вибіркою до 6-ти капсул одночасно. Контроль розпадання відбувається візуально, із замірюванням витраченого на розпадання часу. Успіхом випробування вважали повне розпадання усіх 6-ти капсул.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Наведено короткий опис основних фізико-хімічних властивостей основного об'єкту дослідження – сухого екстракту кабачка, та допоміжних речовин, запропонованих для використання під час розробки.
2. Описано основні об'єктивні показники фізичних та технологічних властивостей порошків та використані під час роботи методи їх експериментального дослідження.
3. Для оцінки готових капсул, визначено критерії якості і опрацьовано методики їх дослідження, гармонізовані зі стандартами ДФУ.

РОЗДІЛ 3

РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ПРОМИСЛОВОГО ВИРОБНИЦТВА ТВЕРДИХ ЖЕЛАТИНОВИХ КАПСУЛ З ЕКСТРАКТОМ КАБАЧКА

3.1 Вибір оптимальної лікарської форми для створення препарату комплексної дії на основі екстракту кабачка

Одним із фундаментальних завдань при розробці будь-якого ЛЗ або біологічно активної добавки (БАД) являється раціональний вибір лікарської форми для майбутнього препарату. Наразі, не існує ідеальної для всіх можливих лікарських субстанцій форми випуску, тому під час роботи важливо враховувати в першу чергу об'єктивні технологічні та біофармацевтичні фактори, зокрема шлях введення ЛЗ, біодоступність, точність дозування, складність та рівень витрат виробничого процесу, зручність для логістики, зберігання і відпуску, органолептичні властивості форми, нюанси та потенційні складнощі у застосуванні споживачами.

В ході розробки проаналізували за лікарською формою 90 доступних на фармацевтичному ринку України рослинних засобів для лікування та профілактики гастриту і виразкової хвороби. Результати наведено на рис. 3.1.

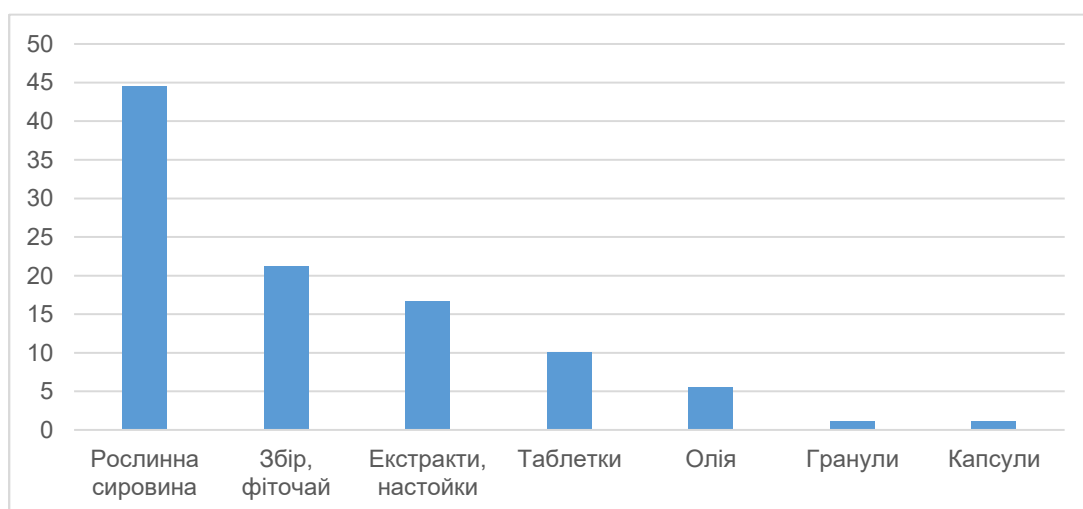


Рис. 3.1 Основні ЛФ фітопрепаратів для лікування гастриту і ВХ в Україні, %

Найбільшу частку серед ЛФ у цьому сегменті посідають однокомпонентні висушені ЛРС для відварів та настоїв (трава, квітки, насіння, кореневища). Це обумовлюється їх універсальністю, тобто ці засоби мають доволі широкий спектр застосування не лише для гастроентерологічної галузі, а й інших захворювань. Другу за поширеністю категорію ЛФ представляють рослинні збори і фіточаї для профілактики гастриту, виразкової хвороби, розладів травлення тощо. Найменш представленою категорією ЛФ на сьогоднішній день являються таблетки, капсули, екстракти та настоянки, які склали приблизно третину від усіх проаналізованих засобів, тобто фармацевтичному ринку України наразі суттєво не вистачає таких ЛФ.

Як результат, було надано перевагу розробці перорального засобу у формі твердих желатинових капсул. Капсули – це тверда дозована ЛФ, який являє собою оболонку (зазвичай желатинову або гідроксипропілметилцелюлозну) з укладеним в неї інкапсулятом (у вигляді порошку, гранул, пелет, мікродраже і мікрокапсул, таблеток, паст або їх комбінацій). Їх зовнішній вид, колір та розмір значно варіюють, але усі тверді желатинові капсули спроектовані за спільним принципом: кожна капсула складається із основної (корпусної) частини, яка безпосередньо приймає участь у процесі наповнення та кришечки, що допомагає щільно закупорити капсулу після наповнення, утворюючи при цьому цільну конструкцію без зазорів.

Такий вибір обумовлено низкою переваг капсул як форми випуску, оскільки це сучасна, зручна для застосування ЛФ, якій крім цього властиві точність дозування, можливість контролю вивільнення, високий рівень біодоступності (порівняно із таблетками), маскування неприємного смаку і запаху діючих речовин, ізолювання вмісту капсули від негативного впливу зовнішнього середовища, для тривалого зберігання достатньо стандартних умов.

3.2 Отримання оптимальної дисперсної форми діючої речовини із вихідної субстанції густого екстракту кабачка

У процесі дослідження фізико-хімічних властивостей отриманої від виробника згущеної витяжки із кабачка стало зрозуміло, що для виробництва твердих ЛФ буде доцільним перетворення густого екстракту в сухий. Такий вибір обумовлено значними технологічними незручностями використання густих екстрактів у виробничому процесі, безпосередньо пов'язаних із їх підвищеним рівнем вологовмісту, і як наслідок, параметру в'язкості.

Для подолання такого потенційного недоліку в рамках підготовки сировини проведено сушіння густого екстракту. Тонким шаром (50-80 мм) густу витяжку наносили на металеві листи та поміщали у вакуум-сушильну шафу, де сушили при температурі 50-60 °С та умовах зниженого тиску (вакуумі) 75-85 кПа, до отримання сухого залишку зі сталою масою. Отриману легку об'ємну масу сухого екстракту розмелювали до порошкоподібного стану за допомогою кульового млина.

Отриманий сухий екстракт кабачка володіє оптимальними фізико-хімічними властивостями для використання у процесі розробки фітозасобу у формі твердих капсул, і підлягає подальшому дослідженню за методиками визначення фармако-технологічних параметрів дисперсних (порошкоподібних) субстанцій.

3.3 Вивчення фармако-технологічних властивостей сухого екстракту кабачка

При розробці технології виробництва капсул як лікарської форми для найбільш якісної побудови технологічного процесу невід'ємною стадією є експериментальне вивчення основних фармако-технологічних властивостей використовуваних у складі капсул інгредієнтів.

Найбільше значення серед усіх притаманних порошкам фармако-технологічних параметрів для оптимізації технологічного процесу інкапсуляції мають насипна густина, плинність, здатність до ущільнення маси, вміст вологи у досліджуваній субстанції. Результати проведених досліджень наведено у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

**Основні фармако-технологічні властивості сухого екстракту
кабачка**

Досліджувані параметри	Одиниці вимірювання	Отримані показники
Об'єм до ущільнення, V_0	мл	98,90±0,02
Об'єм після ущільнення, V_{10}	мл	82,93±0,06
Об'єм після ущільнення, V_{500}	мл	68,96±0,04
Об'єм після ущільнення, V_{1250}	мл	69,90±0,04
Здатність до ущільнення, $(V_{10} - V_{500})$	-	15,99±0,06
Густина до ущільнення, (m/V_0)	г/мл	0,50±0,02
Густина після ущільнення, (m/V_{1250})	г/мл	0,70±0,06
Індекс Карра	%	28,25±3,25
Плинність	с/100г	93,75±0,04
Здатність до пресування під тиском	Н	94,0±0,2
Здатність до розпадання	хв.	8,5±0,01

Вміст вологи	%	1,80±0,04
--------------	---	-----------

Примітка: n=5.

Отримані в ході експериментального дослідження показники свідчать, що досліджувана субстанція має незадовільний показник плинності, що подальшому може спричиняти складності на усіх етапах обробки сировини і готової продукції, негативно впливає на точність дозування і підвищує зношуваність робочого обладнання у процесі виробництва. Крім того, під час вимірювання цього показника досліджуваний порошок нерівномірно витікав з лійки, прилипаючи до стінок приладу. Це свідчить про характерний для сухих екстрактів високий рівень гігроскопічних властивостей, що стосується і досліджуваного в цьому випадку екстракту кабачка.

Отже, для використання цієї діючої речовини у виробництві твердих капсул необхідне подальше корегування виявлених незадовільних показників шляхом додавання у склад ЛФ допоміжних речовин для отримання оптимальних технологічних властивостей маси для інкапсулювання.

3.4 Дослідження та аналіз впливу допоміжних речовин на фізико-хімічні і технологічні властивості порошкової маси сухого екстракту кабачка

Обґрунтування та вибір допоміжних речовин є невід'ємною стадією розробки будь-якого ЛЗ, і, як правило, спрямоване на усунення потенційних, виявлених на попередніх етапах фармакотехнологічних перешкод стосовно використовуваної субстанції, та, як наслідок, вдосконалення усіх типів властивостей готових ЛФ.

Вид та співвідношення допоміжних речовин, які використовуються у складі ЛФ, роблять вагомий внесок у майбутній вигляд препарату, його органолептичні, фармакокінетичні та біофармацевтичні параметри. Найголовнішою метою принципу поміркованого комбінування таких речовин

вважають підвищення однорідності, стабільності, біодоступності та ефективності виготовленого засобу, зручності його заводського виготовлення. Крім того, допоміжні речовини можуть впливати на фармакокінетичні й фармакодинамічні аспекти готової форми, вступати у різного роду взаємодії із діючою речовиною та оточуючим середовищем (згідно сучасних досліджень таких властивостей використовуваних речовин з точки зору біофармації), хоч і було прийнято за правило вважати їх усі цілком індиферентними сполуками.

Склад допоміжних речовин обирався згідно отриманих емпіричним шляхом даних щодо їх впливу на основні фармако-технологічні властивості для оптимізації виробничого процесу і якості вихідної ЛФ.

Враховуючи попередньо отримані показники технологічних властивостей екстракту кабачка, для удосконалення технологічного процесу виготовлення капсул було вирішено доцільним дослідити потенціал змішування сухого екстракту з такими додатковими речовинами-наповнювачами, як: лактоза безводна, лактози моногідрат та МКЦ. Вибір саме цих субстанцій вмотивовано їх оптимальними для використання у складі капсул фізико-хімічними і технологічними властивостями, доступністю на фармацевтичному ринку, невеликою собівартістю, популярністю у виробників для використання у складі твердих ЛФ.

В ході дослідження оцінювались технологічні показники плинності, здатності до пресування під тиском, густина до та після ущільнення суміші як найбільш важливі для проведення процесу наповнення желатинових капсул порошковою сумішшю, оптимізації якості роботи і зменшення зношування виробничого устаткування. Отримані результати дослідження впливу вищеписаних речовин-наповнювачів на ці технологічні показники наведено у таблиці 3.2.

Залежність основних технологічних параметрів експериментальної суміші від вибору речовини-наповнювача

Показники	Використаний наповнювач		
	Лактози моногідрат	Лактоза безводна	МКЦ
Густина до ущільнення, (m/V ₀), г/мл	0,53±0,03	0,42±0,05	0,48±0,02
Густина після ущільнення, (m/V ₁₂₅₀), г/мл	0,72±0,06	0,66±0,03	0,68±0,05
Індекс Карра, %	26,2±2,0	36,3±4,7	29,3±2,3
Здатність до пресування під тиском, Н	65±1,0	58±1,4	73±1,2
Плинність, с/100г	46±0,07	70±0,03	85,0±0,02

Примітка: n=5.

Проаналізувавши отримані результати проведених досліджень, стало зрозуміло, що в даному випадку найбільш оптимальним для використання у складі капсул наповнювачем виявився лактози моногідрат, згідно отриманих технологічних показників суміші.

Іншим технологічним завданням стало питання корекції показника гігроскопічності сухого екстракту кабачка, який має негативний потенціал впливу на термін зберігання майбутньої ЛФ у стабільному стані. Надмірне поглинання вологи із повітря загрожує злипанням і розпливанням порошкової маси у поглиненій воді. Тому наступним етапом розробки складу капсул є дослідження і вибір оптимальної допоміжної речовини-вологорегулятора для

введення у масу для інкапсулювання. Для дослідження серед представлених субстанцій, які б забезпечували подібну дію, обрали такі варіанти вологорегуляторів: магнію оксид, магнію карбонат, аеросил.

Дослідження для визначення вологопоглинання отриманих сумішей проводили в умовах з підвищеним вмістом води у повітрі: при температурі навколишнього середовища 18-20°C, вологість повітря в середньому становила 75%. Дослідження проводили до встановлення рівноважного вологовмісту у експериментальних сумішах. Отримані результати зміни вологопоглинання, залежно від виду доданого вологорегулятора описано на рис. 3.2.

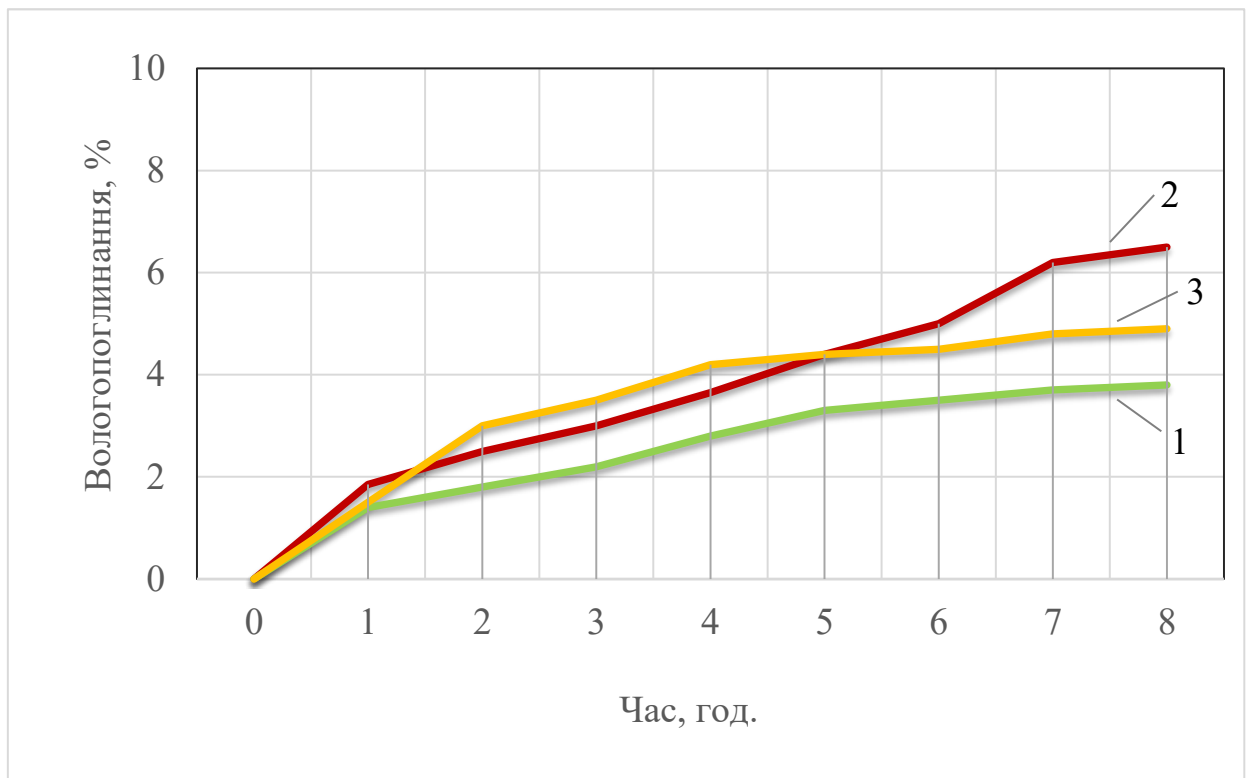


Рис. 3.2. Залежність показника вологопоглинання досліджуваної суміші від вмісту вологорегуляторів (1 – аеросил; 2 – магнію оксид; 3 – магнію карбонат).

Згідно складеного за отриманими даними графіку, найкращий результат серед випробуваних вологорегуляторів виявив аеросил – кінетичне водопоглинання у суміші з ним в модельованих умовах підвищеної вологості

повітря не перевищило відмітки в 4% протягом усіх 8-ми годин проведення дослідження. Порівняно із показниками магнію оксиду та магнію карбонату, це кращий на 42% і 22,5% відповідно результат. Як вологорегулятор, аеросил працює за сорбційним принципом, і його поглинальні здатності варіюються від 15 до 60% рідких речовин, залежно від типу та фізико-хімічних властивостей рідини. Це дозволяє на довгий термін зберігати без зовнішніх змін низький рівень вологи, оптимальні технологічні властивості і стабільність субстанції у складі ЛФ.

Крім дослідження технологічних параметрів суміші, додатково були проведені мікроскопічні дослідження складу наступних сумішей: сухого екстракту кабачка з аеросилом – для наглядної демонстрації його впливу на екстракт на мікроскопічному рівні; сухого екстракту з аеросилом та лактози моногідратом – для дослідження розподілу окремих частинок готової маси для інкапсулювання. Отримані зображення наведено нижче на рис. 3.3-3.4.

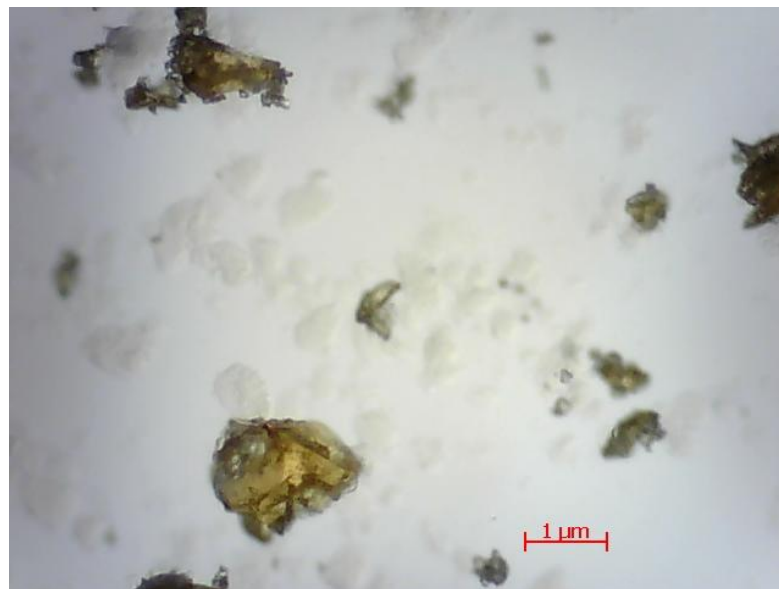


Рис. 3.3. Мікрофотографія суміші сухого екстракту кабачка з аеросилом.

Згідно зі знімком, отриманим за допомогою світлового мікроскопу, на рис. 3.3. видна взаємодія мікроскопічних ($\sim 0,1$ мкм) прозоро-білих частинок

аеросилу з кристалами сухого екстракту кабачка: аеросил за рахунок своїх розмірів і фізико-хімічних властивостей обволікає і заповнює собою невеликі порожнини та нерівності поверхні частинок екстракту. Таким чином, ці частинки набувають більш правильної і однорідної форми та додаткового захисту від типової для усіх рослинних субстанцій проблеми – кінетичного поглинання води (гігроскопічності). До того ж, такий вигляд і розподіл частинок у суміші посприяє покращенню її ковзних властивостей при виробництві.

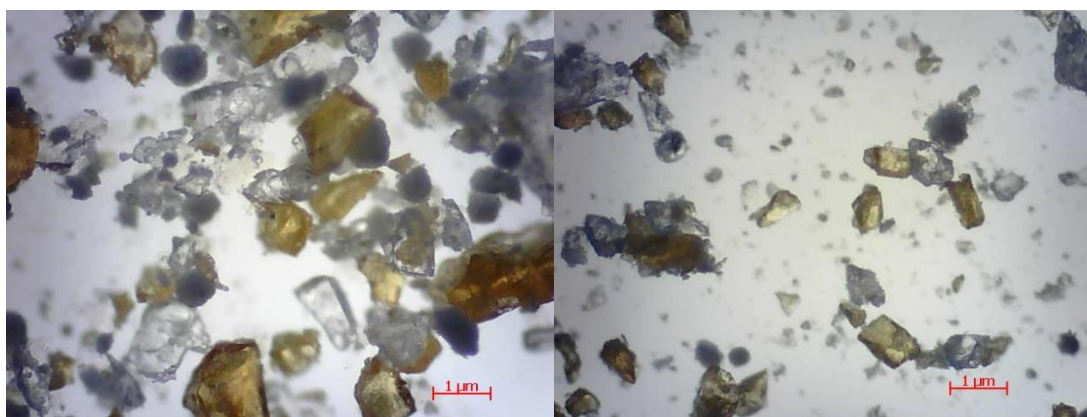


Рис. 3.4. Мікрофотографія суміші сухого екстракту кабачка з лактози моногідратом та аеросилом.

Із даних мікрознімка суміші сухого екстракту кабачка з допоміжними речовинами на рис. 3.4 видно, що отримана порошкоподібна суміш являє собою досить однорідну за розмірами, формою і розподілом частинок систему, і може бути потенційно успішно застосована в якості маси для інкапсуляції.

3.5 Обґрунтування складу твердих желатинових капсул з екстрактом кабачка

З метою попередження виникнення потенційних небажаних проблем при проведенні виробничих маніпуляцій при наповненні капсул, зроблено висновок про необхідність покращення технологічного показнику плинності

отриманої раніше порошкової маси. Для вирішення цієї задачі, запропоновано додавання до складу капсульованої маси змащувальних речовин-лубрикантів, серед яких в ході експериментальної розробки дослідили два інгредієнти: кальцію стеарат та Precirol® (гліцерилпальмітостеарат), які достатньо часто використовуються у промисловому виробництві твердих ЛФ, досліджені та відомі як ефективні допоміжні речовини у складі багатьох фармацевтичних препаратів на ринку.

Додавання лубриканту до складу маси для інкапсулювання суттєво впливає на весь виробничий процес, і особливо актуальне при розробці засобів з використанням рослинної сировини та екстрактів в якості основної субстанції для пероральних ЛФ, до яких, в тому числі, відносяться і капсули. З точки зору раціонального використання виробничого обладнання, лубриканти є одними із тих речовин, що допомагають зменшити негативну дію фізичної взаємодії і поверхневої сили тертя між порошковою масою і контактною робочою ділянкою обладнання для дозування та капсулювання.

У кількісному та відсотковому вимірі, вміст лубрикантів у складі готових ЛФ порівняно невеликий – рекомендовані наразі та найчастіше використовувані у масовому виробництві концентрації змащувальних речовин варіюються в діапазоні 1-3% від загального об'єму сухої речовини. В зв'язку з цим, дослідження впливу обраних для можливого використання лубрикантів (кальцію стеарат та Precirol) відбувалося у відсоткових вмістах у складі порошкової маси від 0,5% до 3% для кожного з них. Отримані дані стосовно зміни параметрів плинності у досліджуваних сумішах при введенні різних кількостей лубрикантів наведено на рис. 3.5 та 3.6.

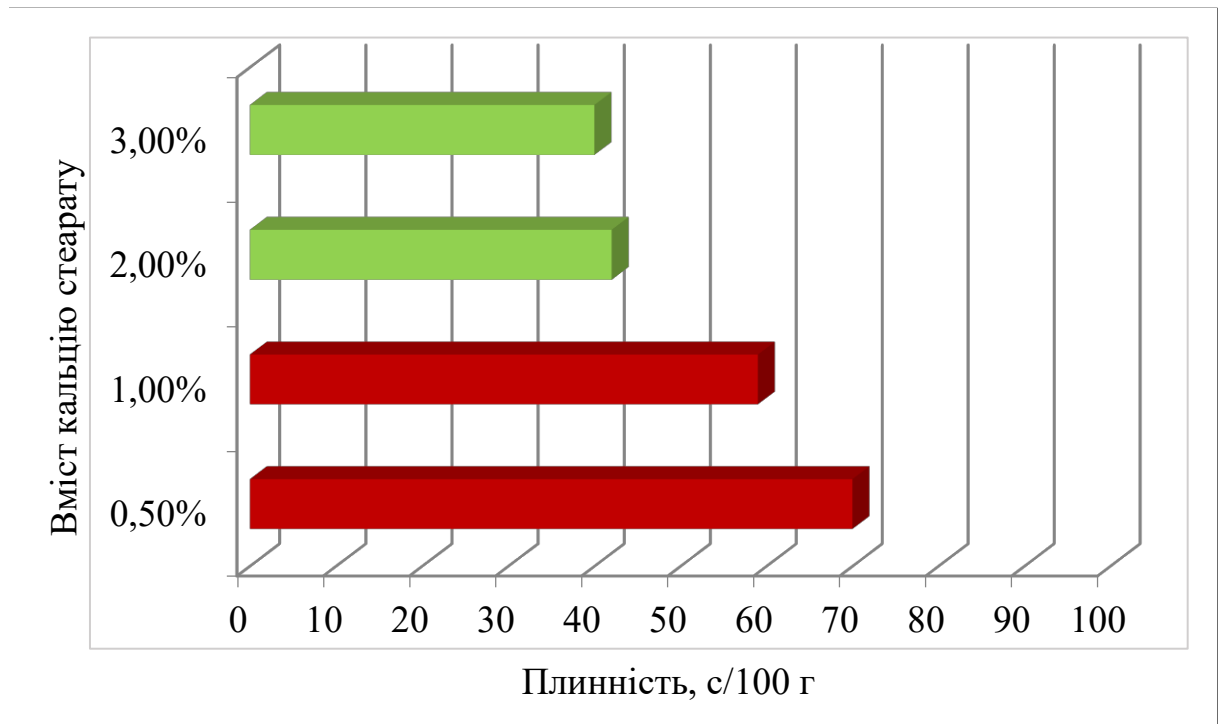


Рис. 3.5. Вплив кальцію стеарату на показник плинності у досліджуваній суміші.

Візуалізація отриманих результатів на рис. 3.5. свідчить про ефективність потенційного використання кальцію стеарату як змащувальної речовини у складі капсул, при додаванні її у концентрації 2,0%, що дозволяє досягнути показника плинності для суміші на рівні 42 с/100 г. При цьому, подальше збільшення вмісту кальцію стеарату не надає субстанції значних змін плинності – при збільшенні концентрації до 3% вона складає 40 с/100 г., що вже не можна вважати пропорційним співвідношенням динаміки рівню плинності, порівняно із меншими концентраціями.

Що стосується потенціалу використання лубриканту Precirol (рис. 3.6.), при вимірюванні плинності експериментальних сумішей з варіаціями його відсоткового вмісту, стало зрозуміло, що ця субстанція в даному випадку є більш ефективною для вирішення проблеми збільшення плинності для суміші із вмістом сухого екстракту кабачка. Це пов'язано із двома наглядними виявленими при дослідженні перевагами: по-перше, ця речовина у складі суміші виявила порівняно кращий результат відносно збільшення показника

плинності для порошкової маси з екстрактом; по-друге, цей результат досягається при меншому (у порівнянні) відсотку введення Precirol-у, що безумовно можливо вважати позитивним фактором при розробці складу капсул.

Таким чином, оптимальний кількісний вміст цього лубриканту складає 1%, при якому показник плинності суміші знаходиться на рівні 35 с/100г. Подальше збільшення вмісту Precirol, як і у ситуації з кальцію стеаратом, не надає значного поліпшення сипких властивостей порошкової маси, тому є недоцільним і може негативно вплинути на виробничий процес або якість готової ЛФ.

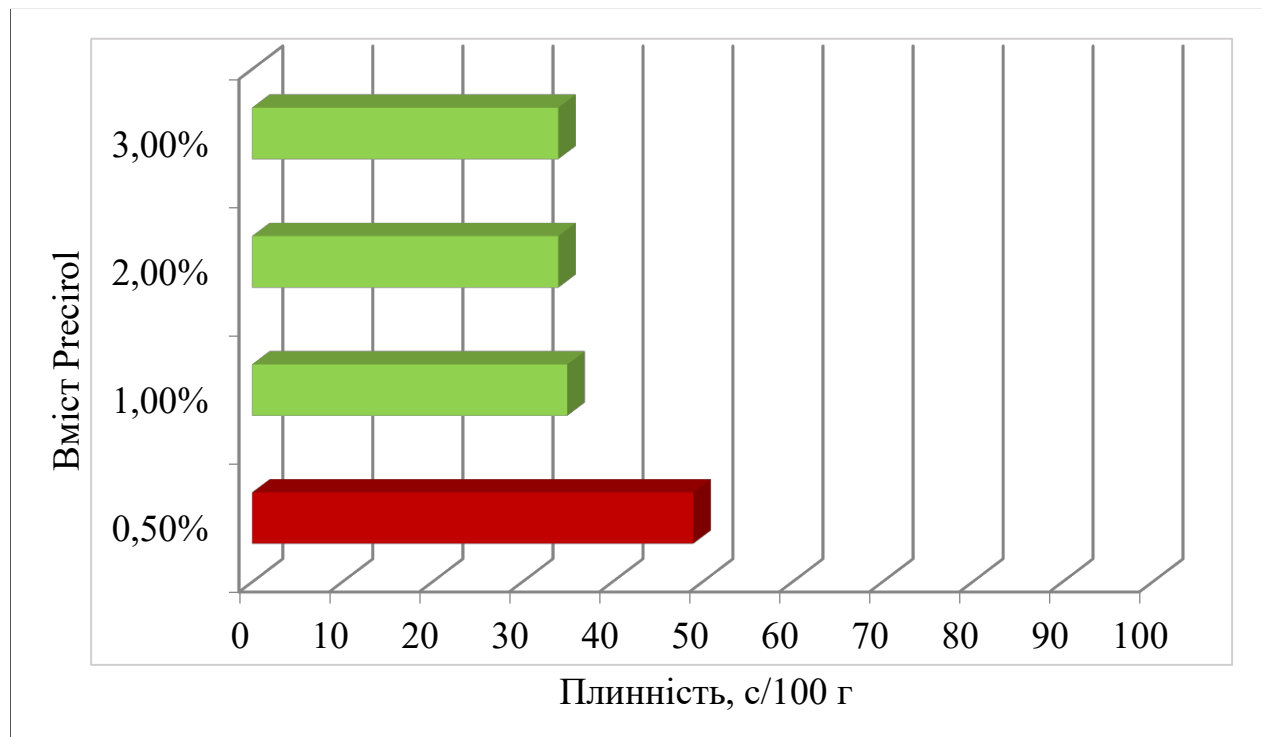


Рис. 3.6. Вплив Precirol (гліцерилпальмітостеарату) на показник плинності у досліджуваній суміші.

Отже, проаналізувавши отримані в ході дослідження дані, можливо зробити висновок про доцільність використання в якості лубриканту субстанції Precirol, яка виявила більш оптимальні властивості стосовно лубрикації порошкової суміші для інкапсулювання із вмістом сухого екстракту кабачка в якості діючої речовини. Завдяки включенню оптимальної

кількості цього лубриканту, досягнуто позитивного рівню показника плинності, що полегшить виробничий процес наповнення капсул, збільшить точність дозування для них та попередить надмірне зношування заводського обладнання при взаємодії із капсульованою масою.

Відповідно, внаслідок отриманих результатів дослідження впливу допоміжних речовин на основні технологічні показники для розробки оптимального складу капсул з сухим екстрактом кабачка в якості діючої речовини, була виявлена необхідність включення таких додаткових компонентів: лактози моногідрат (наповнювач), аеросил (регулятор вологи), Precirol (лубрикант).

Результат розробки якісного та кількісного складу отриманої пероральної лікарської форми – твердих желатинових капсул із сухим екстрактом кабачка наведено у табл. 3.3.

Таблиця 3.3

Якісний та кількісний склад модельної капсули із сухим екстрактом кабачка

Компонент ЛФ	Вміст, г	%
Сухий екстракт кабачка	0,14	45
Лактози моногідрат	0,14	45
Аеросил	0,028	9
Precirol	0,0031	1
Всього	0,311	100

Для дослідження властивостей суміші для інкапсуляції запропонованого вище складу, провели фінальне вимірювання основних фармако-

технологічних властивостей порошкової маси та готових капсул. Результати цього дослідження наведено у табл. 3.4.

Таблиця 3.4

Фармако-технологічні властивості порошкового вмісту капсул

Досліджувані параметри	Одиниці	Отримані
Густина до ущільнення, (m/V_0)	г/мл	0,52±0,04
Густина після ущільнення, (m/V_{1250})	г/мл	0,71±0,03
Плинність	с/100 г	35,03±0,01
Кут природного укосу	град.	32,02±0,05
Розпадання	хв	12

Примітка. n=5.

Отримані в ході дослідження дані свідчать про оптимальний вибір якісного та кількісного складу капсул, зокрема допоміжних речовин. Отримана суміш має достатньо високий рівень плинності, що можливо вважати одним із найважливіших для розробки технології показників. Крім безпосереднього вимірювання плинності, про це опосередковано свідчить достатньо низький кут природного укосу, тобто суміш за своєю природою є достатньо сипкою, щоб зменшити взаємодію частинок між собою, і як наслідок, порошкова маса при дослідженні займала порівняно більшу поверхню з відповідним утворенням низького кута природного укосу.

Завдяки оптимізації технологічних показників можливо зробити висновок про низькі ризики виникнення проблем при виробництві або розладів обладнання, оскільки отримана маса буде рівномірно розподілятися і рухатися єдиним потоком у бункері, внаслідок чого підвищується швидкість та якість автоматизованого дозування порошку у тверді желатинові капсули.

Параметр часу розпадання капсул належить до основних стандартизованих показників якості для отриманої ЛФ, згідно ДФУ. Це пов'язано із його безпосереднім впливом на подальшу абсорбцію та

потенціальну біодоступність готової ЛФ. В даному випадку, цей параметр знаходиться в межах норми, і свідчить про достатньо швидку подачу БАР з капсули до шлункового середовища.

Показники густини до та після ущільнення досліджувались в рамках оцінки співвідношення об'єму і маси порошку, тому на основі цих даних можливо розрахувати необхідний для зручного виробництва і застосування розмір твердих желатинових капсул як оболонки для розробленої фармацевтичної суміші.

Вибір розміру твердих желатинових капсул – це важливий етап розробки ЛЗ у формі твердих капсул. Раціональний підхід до цього завдання забезпечує оптимальне співвідношення інкапсульованої суміші і вільного об'єму, суттєво впливає на споживчі властивості готової продукції. Наприклад, вибір занадто великої за розміром капсули може призводити до складнощів під час прийому засобу, утруднює ковтання і створює ризик небажаної затримки у стравоході, особливо для пацієнтів дитячого та похилого віку. Тому, при розробці важливо збалансувати необхідне для терапевтичного ефекту дозування із оптимальним для нього розміром капсул, з розрахунком на 85-90% заповнення об'єму капсули масою для інкапсульювання.

Згідно ДФУ, усі тверді капсули для використання у фармацевтичній промисловості в Україні виготовляються за 8-ма стандартизованими розмірами, які визначаються відповідно до їх об'ємної місткості. Таким чином, нумерація типорозмірів капсул починається від 000 (найбільших за об'ємом) до 5 (найменших за об'ємом). Стандартні об'єми капсул відповідно їх нумерації за ДФУ наведено у табл. 3.5.

Табл. 3.5

Стандартні розміри і місткість капсул

№	000	00	0	1	2	3	4	5
Середня місткість капсули, мл	1,37	0,95	0,68	0,5	0,37	0,3	0,21	0,13

На підставі отриманих раніше даних фармако-технологічних властивостей порошкового вмісту капсул та його маси на 1 капсулу можливо розрахувати необхідний об'єм капсули за формулою (3.1):

$$V = \frac{m}{\rho}, \quad (3.1)$$

де: m – маса вмісту на 1 капсулу, г;
 ρ – густина після ущільнення, г/мл.

Згідно обчисленого об'єму порошкової маси розробленого складу, оптимально використати в якості оболонки тверді желатинові капсули №1, що відповідає середній місткості 0,5 мл.

3.6 Опис технологічного процесу отримання капсул у промислових умовах

Технологічний процес отримання препарату у формі твердих желатинових капсул методом прямого наповнення включає в себе 6 стадій, які можливо умовно поділити на підготовчу стадію, 2 стадії власне виготовлення капсул та 3 кінцевих стадій фасування і пакування готових капсул. Запропоновані стадії і умови промислового виробництва даної ЛФ у вигляді блок-схеми наведено нижче на рис. 3.7.

Всі етапи виробничого процесу повинні проводитись з дотриманням відповідних санітарно-гігієнічних заходів та вимог, спрямованих на вчасне попередження мікробної контамінації використовуваної сировини, проміжних напівпродуктів та готових ЛЗ. Обов'язково контролюється підготовка до початку роботи заводських приміщень, використовуваного обладнання,

персоналу, наведених у технічному регламенті або досьє виробничої дільниці, стандартизованих за вимогами GMP.

Окрема увага надається попередній підготовці сировини для виробництва, зокрема вхідного контролю її якості та відповідності вимогам нормативно-технічної документації, наявності маркування з інформацією про виробника, серійного номеру або номеру партії, дати виготовлення і терміну придатності, умов зберігання. Кожна партія повинна документально супроводжуватись аналітичним паспортом або сертифікатом, виданим підприємством-виробником після проведення повного аналізу сировини, що засвідчує її якість та відповідність вимогам нормативно-технологічної документації (НТД) (тотожність, вміст діючих речовин (для рослинних субстанцій), мікробіологічну чистоту, дисперсність, вміст вологи, вміст домішок, важких металів та радіонуклідів, тощо).

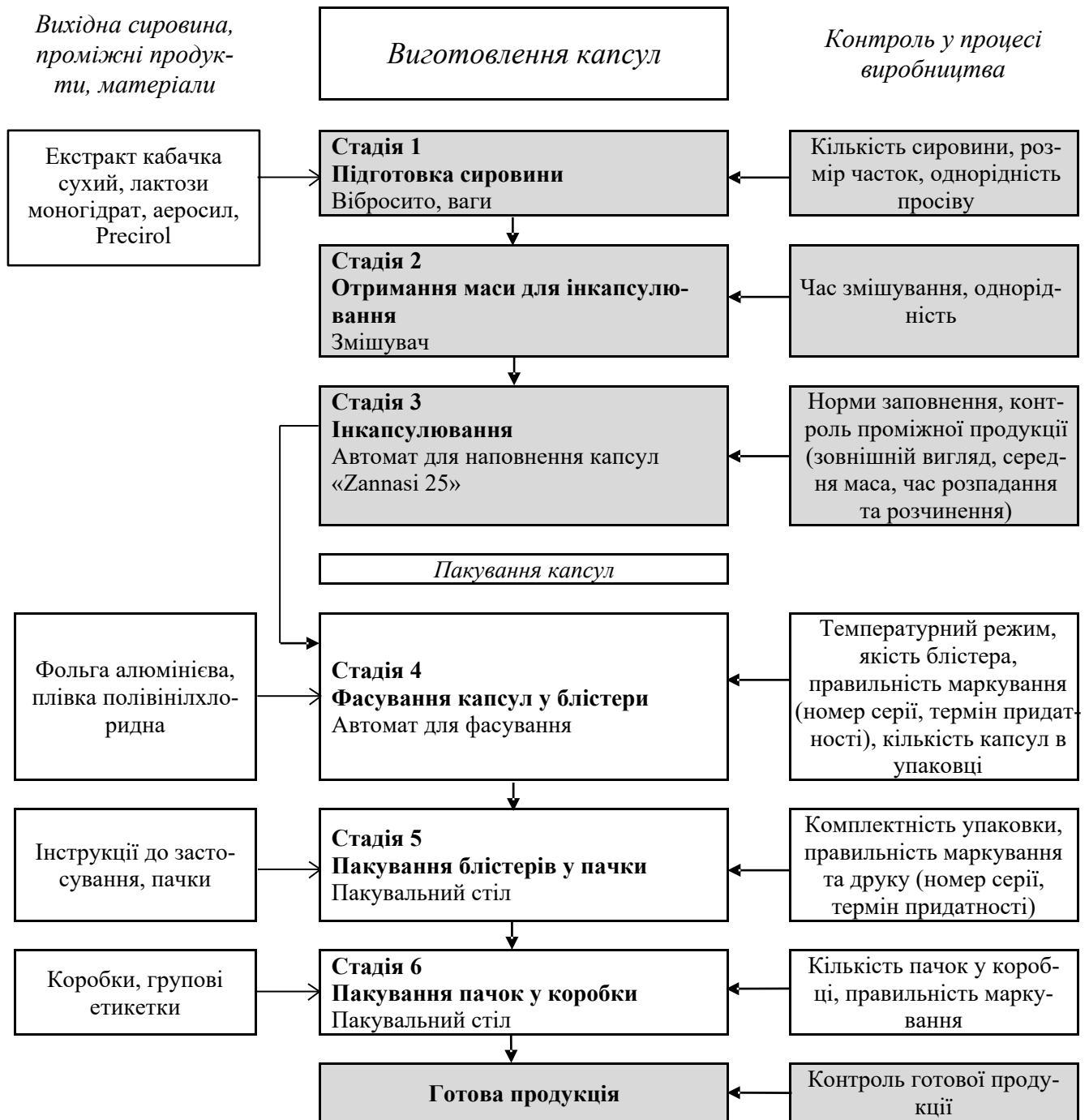


Рис. 3.7. Технологічна схема виробництва капсул.

Стадія 1. Підготовка сировини

Під час першої (підготовчої) стадії всю залучену у виробництві капсул сировину (сухий екстракт кабачка, лактози моногідрат, аеросил, Precirol) зважували на вагах та просіювали з використанням вібросита у відповідні збірники.

Стадія 2. Отримання маси для інкапсулювання

Просіяні компоненти переносили до змішувача, після чого вмикали прилад на 8 ± 2 хвилини, до утворення однорідної порошкоподібної маси, яку відбирали у допоміжний приймач та передавали на наступну стадію.

Стадія 3. Інкапсулювання

Наповнення капсул проводилось на автоматизованому наповнювачі капсул «Zanasi 25». За допомогою совка переносили порожні капсули-заготовки до відповідного бункерного відсіку апарату, після чого з допоміжного приймача в кілька етапів (порційно) завантажували у другий бункер отриману раніше масу для інкапсуляції.

Стадія 4. Фасування капсул у блістери

За допомогою автомата для фасування готові наповнені капсули пакували у контурно-чарункову упаковку з фольги алюмінієвої та плівки полівінілхлоридної, по 10 капсул на 1 блістер. Заповнені блістерні упаковки передавали на наступну стадію.

Стадія 5. Пакування блістерів у пачки

Для виконання цієї стадії у контейнері-приймачі перенесли отримані заповнені блістери до окремої пакувальної зони на пакувальний стіл. Заздалегідь підготували до початку роботи споживче вторинне пакування (картонні пачки) та інструкції-вкладиші. Помістили до кожної з пачок по 3 блістери та 1 інструкції, після чого передали до наступної стадії.

Стадія 6. Пакування пачок у групову тару

Готові упаковки ЛЗ помістили до групової тари – картонних коробок, оформили етикеткою-стікером.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Обґрунтовано вибір доцільної лікарської форми – твердих желатинових капсул, відповідно до таких об'єктивних показників: точності дозування діючої речовини, зручності застосування, маскування недоліків смаку або запаху, складності та економічності виробничого процесу, умов зберігання готової ЛФ.

2. Проведено дослідження основних фармако-технологічних властивостей діючої речовини (екстракту кабачка сухого) для виявлення і подальшої корекції незадовільних показників.

3. З метою поліпшення технологічних властивостей екстракту проведено дослідження впливу на відповідні показники допоміжних речовин різного спрямування дії (зокрема наповнювачів, регуляторів вологи, лубрикантів) у складі експериментальних сумішей з діючою речовиною.

4. На підставі отриманих в ході експериментального дослідження даних обґрунтовано використання в якості допоміжних речовин лактози моногідрат, аеросил і Precirol. Визначено оптимальний кількісний вміст діючої та допоміжних речовин, створено модельну капсулу з сухим екстрактом кабачка.

5. Розроблено і представлено у вигляді блок-схеми процес промислового виготовлення капсул запропонованого складу, описано основні необхідні етапи виробництва.

ВИСНОВКИ

1. Проведено аналіз літературних джерел на предмет сучасних традиційних та альтернативних напрямків терапії захворювань ШКТ, визначено актуальність розробки нового фітопрепарату для застосування у лікувально-профілактичних цілях із перспективної сировини – листя кабачка.

2. Визначено і запропоновано оптимальну ЛФ для засобу внутрішнього застосування із сухим екстрактом кабачка – тверді желатинові капсули, відповідно до їх споживчих і виробничих переваг.

3. В ході роботи було досліджено фізико-хімічні та фармако-технологічні властивості сухого екстракту кабачка, його сумішей із допоміжним речовинами-наповнювачами, лубрикантами, вологорегуляторами. Експериментальним шляхом визначено оптимальний якісний та кількісний склад капсули.

4. Запропоновано схему для промислового виробництва розробленого фітотерапевтичного засобу у формі твердих желатинових капсул, описано основні стадії виробничого процесу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Державна служба статистики України : офіційний сайт. URL: <https://www.ukrstat.gov.ua/> (дата звернення: 11.01.24).
2. Коруля І. А., Марухно І. С., Герасименко О. М. Діагноз хронічний гастрит. Проблемні питання. Сучасні підходи до діагностики та лікування. *Сучасна гастроентерологія*. 2014. № 2 (76). С. 133–138.
3. Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги "Пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки у дорослих і дітей" : Наказ МОЗ України від 25.08.2023 № 1514. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1514282-23> (дата звернення: 10.02.24).
4. Скирда І. Ю., Петішко О. П., Завгородня Н. Ю. Епідеміологічні особливості хвороб органів травлення в дітей та підлітків в Україні. *Гастроентерологія*. 2017. Т. 51, № 4. С. 229–236.
5. Степанов Ю. М., Скирда І. Ю., Петішко О. П. Хвороби органів травлення—актуальна проблема клінічної медицини. *Гастроентерологія*. 2019. Т. 53, № 1. С. 1–6.
6. Степанов Ю. М. Хвороби органів травлення та гастроентерологічна допомога населенню України: здобутки, проблеми та шляхи їх вирішення. *Здоров'я України*. 2014. Т. 33, № 3. С. 10–11.
7. Іосипенко О. О. Фармакогностичне вивчення кабачків (*Cucurbita pepo subsp. pepo L.*): дис. ... д-ра фармацевт. наук / НФаУ. Харків : НФаУ, 2023, 200 с.
8. Іосипенко О. О., Кисличенко В. С. Дослідження сапонінів листя кабачків. *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження* : матеріали V Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 14 квіт. 2023 р. Харків : НФаУ, 2023. С. 106.

9. Іосипенко О. О., Кисличенко В. С., Омельченко З. І. Визначення вмісту аскорбінової кислоти у листях кабачків. *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження* : матеріали III Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 2 квіт. 2021 р. Харків, 2021. С. 93–94.

10. Іосипенко О. О., Кисличенко В. С., Омельченко З. І. Динаміка накопичення флавоноїдів у листях кабачків. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матеріали V Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. м. Харків, 26 лист. 2020 р. Харків: НФаУ, 2020. С. 211–212.

11. Іосипенко О. О., Кисличенко В. С., Омельченко З. І. Дослідження ліпофільної фракції листя кабачків. *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України, м. Харків, 19-20 верес. 2019 р. : у 2 т. Харків : НФаУ, 2019. Т. 1. С. 257–258.

12. Іосипенко О. О., Кисличенко В. С., Омельченко З. І. Листя кабачків - перспективна лікарська рослинна сировина. *Modern approach of experimental and preclinical pharmacology* : матеріали міжнар. дистанц. наук.-практ. конф., м. Харків, 19 лют. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 96.

13. Іосипенко О. О., Кисличенко В. С., Омельченко З. І. Мінеральний склад листя кабачків. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12, № 2. С. 148–152.

14. Іосипенко О. О., Кисличенко В. С., Омельченко З. І. Хроматографічне вивчення полісахаридів листя кабачків. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : зб. наук. пр. Харків, 2019. № 6. С. 207.

15. Chigurupati S. Antioxidant and antidiabetic potentials of Cucurbita pepo leaves extract from the gulf region. *Rasayan Journal of Chemistry*. 2021. Vol. 14, № 4. P. 2357–2362.
16. Chomicki G., Schaefer H., Renner S. S. Origin and domestication of cucurbitaceae crops: insights from phylogenies, genomics and archaeology. *New Phytologist*. 2019. Vol. 226, № 5. P. 1240–1255.
17. Evaluation of antioxidant potential and comparative analysis of antimicrobial activity of various extracts of Cucurbita pepo L. Leaves / Dar P. et al. *Journal of Agricultural Science and Food Technology*. 2017. Vol. 3, № 6. P. 103–109.
18. Investigation of Polyphenol Content and Antioxidative Activity of Cucurbita pepo L. Leaf Extracts Obtained by Ultrasonic Extraction / L. Kolarević et al. *International Research Journal of Pure and Applied Chemistry*. 2023. Vol. 24, № 4. P. 1–8.
19. Ratnam N. A review on Cucurbita pepo. *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*. 2017. Vol. 9, № 9. P. 1190–1194.
20. Şavkan A. N., Türkmen Ö. Morphological Characterization and Selection in Some Summer Squash (Cucurbita pepo L.) Genotypes. *Yuzuncu Yil University Journal of Agricultural Sciences*. Vol. 33, № 4. P. 665–674.
21. Squashes, pumkins, zucchinis and gourds (Cucurbita species). *Safety Assessment of Transgenic Organisms in the Environment*. 2016. Vol. 5. P. 83–143.
22. Tracing back the origin of pumpkins (Cucurbita pepo ssp. pepo L.) in Mexico / G. Castellanos-Morales et al. *The Royal Society*. 2019. Vol. 286, № 1908. P. 1–9.
23. Brief review on the causes, diagnosis and therapeutic treatment of gastritis disease / M. M. Elseweidy et al. *Alternative and Integrative Medicine*. 2017. Vol. 6, № 1. P. 1–6.
24. Gastric atrophy: use of OLGA staging system in practice / M. Molaei et al. *Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench*. 2016. Vol. 9, № 1. P. 25–29.

25. Gastritis: An update in 2020 / M. Rugge et al. *Current Treatment Options in Gastroenterology*. 2020. Vol. 18, № 1. P. 488–503.
26. Prevalence of chronic atrophic gastritis worldwide from 2010 to 2020: an updated systematic review and meta-analysis / Z. Zheng et al. *Annals of palliative medicine*. 2022. Vol. 11, № 12. P. 3697–3703.
27. Saka A., Yagi K., Nimura S. OLGA-and OLGIM-based staging of gastritis using narrow-band imaging magnifying endoscopy. *Digestive Endoscopy*. 2015. Vol. 27, №7. P. 735–742.
28. Sipponen, P., Maaros, H. I. Chronic gastritis. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2015. Vol. 50, № 6. P. 657–667.
29. Bereda G. Peptic Ulcer disease: definition, pathophysiology, and treatment. *Journal of Biomedical and Biological Sciences*. 2022. Vol. 1, № 2. P. 1–10.
30. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease / T. Kamada et al. *Journal of Gastroenterology*. 2021. Vol. 56. P. 303–322.
31. Graham D. Y. History of Helicobacter pylori, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. *World Journal of Gastroenterology*. 2014. Vol. 20, № 18. P. 5191–5204.
32. Lanas A., Chan F. K. L. Peptic ulcer disease. *The Lancet*. 2017. Vol. 390, № 10094. P. 613–624.
33. McConaghy J. R., Decker A., Nair S. Peptic Ulcer Disease and H. pylori Infection: Common Questions and Answers. *American family physician*. 2023. Vol. 107, № 2. P. 165–172.
34. Tarnawski A. S., Ahluwalia A. The Critical Role of Growth Factors in Gastric Ulcer Healing: The Cellular and Molecular Mechanisms and Potential Clinical Implications. *Cells*. 2021. Vol. 10, № 1964. P. 1–19.
35. The global, regional and national burden of peptic ulcer disease from 1990 to 2019: a population-based study / X. Xie et al. *BMC Gastroenterology*. 2022. Vol. 22, № 58. P. 1–13.

36. Antioxidant and Anti-Inflammatory Potential of Polyphenols Contained in Mediterranean Diet in Obesity: Molecular Mechanisms / A. Nani et al. *Molecules*. 2021. Vol. 26, № 4 (985). P. 1–16.
37. Asnaashari S., Dastmalchi S., Javadzadeh Y. Gastroprotective effects of herbal medicines (roots). *International Journal of Food Properties*. 2018. Vol. 21, № 1. P. 902–920.
38. Aziz N., Kim M. Y., Cho, J. Y. Anti-inflammatory effects of luteolin: A review of in vitro, in vivo, and in silico studies. *Journal of ethnopharmacology*. 2018. Vol. 225. P. 342–358.
39. Bi W. P., Man H. B., Man, M. Q. Efficacy and safety of herbal medicines in treating gastric ulcer: a review. *World Journal of Gastroenterology*. 2014. Vol. 20, № 45. P. 17020–17028.
40. Chatterjee A., Bandyopadhyay S. K. Herbal remedy: An alternate therapy of nonsteroidal anti-Inflammatory drug induced gastric ulcer healing. *Ulcers*. 2014. Vol. 2014, № 61586. P. 1–13.
41. Effects of plant essential oils and their constituents on *Helicobacter pylori*: A Review / T. H. Tran et al. *Plant Science Today*. 2023. Vol. 10, № 2. P. 334–344.
42. Gastroprotective polysaccharide from natural sources: Review on structure, mechanism, and structure–activity relationship / X. Y. Wang et al. *Food Frontiers*. 2022. Vol. 3, № 4. P. 560–591.
43. González A., Casado J., Lanas Á. Fighting the antibiotic crisis: Flavonoids as promising antibacterial drugs against *Helicobacter pylori* infection. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2021. Vol. 11, № 709749. P. 1–9.
44. Health effects, sources, utilization and safety of tannins: A critical review / K. Sharma et al. *Toxin Reviews*. 2019. Vol. 40, № 4. P. 432–444.
45. Kadhim H. M., Hamad M. N., Kadhim Y. M. Isolation and Identification of two Cucurbitacins B and E, and Detection of Phytosterols in *Cucurbita pepo* L. var. *pepo* (Pumpkin) Leaves Extract. *International Journal of Drug Delivery Technology*. 2020. Vol. 10, № 3. P. 369–373.

46. Kaushik U., Aeri V., Mir S. R. Cucurbitacins – An insight into medicinal leads from nature. *Pharmacognosy reviews*. 2015. Vol. 9, № 17. P. 12–18.
47. Kelber O., Bauer R., Kubelka W. Phytotherapy in functional gastrointestinal disorders. *Digestive Diseases*. 2018. Vol. 35, Suppl. 1. P. 36–42.
48. Mazumder A., Yadav B., Sharma H. Phytotherapy for Peptic-ulcer: An overview on important Indian herbal plants having flavonoid as antiulcer activity. *Plant Science Today*. 2021. Vol. 8, № 4. P. 1006–1014.
49. Natural Antioxidants in Foods and Medicinal Plants: Extraction, Assessment and Resources / D. P. Xu et al. *International journal of molecular sciences*. 2017. Vol. 18, № 1(96). P. 1–32.
50. Phytotherapeutic modalities for the management of Helicobacter pylori associated peptic ulcer / R. Zahid et al. *European Journal of Inflammation*. 2020. Vol. 18. P. 1–16.
51. The Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Role of Polyphenols / C. Matar et al. *Nutrients*. 2018. Vol. 10, № 1618. P. 1–23.
52. Ursolic Acid and Its Derivatives as Bioactive Agents / Mlala S. et al. *Molecules*. 2019. Vol. 24, №2751. P. 1–25.
53. Ursolic Acid and Related Analogues: Triterpenoids with Broad Health Benefits / R. Asmis et al. *Antioxidants*. 2021. Vol. 10, №1161. P. 1–24.

ДОДАТКИ