

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

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

на тему: **«ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБКИ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОЇ  
МІКСТУРИ НА ОСНОВІ НАСТОЮ СУПЛІДЬ ВІЛЬХИ КЛЕЙКОЇ»**

**Виконала:** здобувачка вищої освіти Фм19(4,10д)–02  
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація  
освітньої програми Фармація

Валерія ДОРОШЕНКО

**Керівник:** професор закладу вищої освіти кафедри аптечної  
технології ліків, д.фарм.н., професор Світлана ЗУЙКІНА

**Рецензент:** професор закладу вищої освіти кафедри заводської  
технології ліків, д.фарм.н., професор Інна КОВАЛЕВСЬКА

## АНОТАЦІЯ

Досліджено соціальні та медико-фармакологічні аспекти внутрішніх кровотеч та фітотерапевтичну складову їх фармакокорекції. Обґрунтовано вибір вільхи суплідь, кислоти амінокапронової, кислоти аскорбінової та коригенту для рідкої лікарської форми. Робота викладена на 47 сторінках, містить 8 таблиць, 5 рисунків, 43 джерела літератури та 2 додатки.

*Ключові слова:* внутрішні кровотечі, вільха клейка, екстемпоральна мікстура.

## ANNOTATION

Were studied the social and medico-pharmacological aspects of internal bleeding and the phytotherapeutic component of their pharmacocorrection were studied. The choice of alder suppository, aminocaproic acid, ascorbic acid and corrigent for liquid dosage form is justified. The work is presented on 47 pages, contains 8 tables, 5 figures, 43 references and 2 appendices.

*Key words:* internal bleeding, sticky alder, extemporaneous mixture.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. ПРОБЛЕМА ФАРМАКОКОРЕКЦІЇ ВНУТРІШНІХ КРОВОТЕЧ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	8
1.1 Етіологія, класифікація та фармакокорекція внутрішніх кровотеч.....	8
1.2 Огляд лікарських рослин, що володіють гемостатичною дією .....	16
1.3 Перспективи використання ЛРС вільхи клейкої при розробці лікарських препаратів кровоспинної дії.....	19
1.4 Дослідження обсягів реалізації фітопрепаратів кровоспинної дії.....	21
Висновки до розділу 1.....	25
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ .....	26
2.1 Об'єкти дослідження.....	26
2.2 Методи досліджень.....	27
Висновки до розділу 2.....	29
РОЗДІЛ 3. ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБКИ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОЇ МІКСТУРИ НА ОСНОВІ НАСТОЮ ВІЛЬХИ КЛЕЙКОЇ СУПЛІДЬ .....	30
3.1 Маркетингові дослідження лікарських препаратів кровоспинної дії.....	30
3.2 Обґрунтування використання кислоти амінокапронової та аскорбінової при розробці екстемпоральної мікстури кровоспинної дії .....	36
3.3 Перспективи використання екстракту стевії медової як коригенту смаку при розробці мікстури гемостатичної дії.....	38
3.4 Технологія та контроль якості екстемпоральної мікстури на основі настою вільхи суплідь.....	40
Висновки до розділу 3.....	46
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	47
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	48
ДОДАТКИ .....	53

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ	– активний фармацевтичний інгредієнт
БАС	– біологічно активні сполуки
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я
ГЛЗ	– готові лікарські засоби
ДД	– дієтичні добавки
ДФУ	– Державна Фармакопея України
ЕЛП	– екстемпоральні лікарські препарати
ЄФ	– Європейська фармакопея
ЛЗ	– лікарські засоби
ЛРС	– лікарська рослинна сировина
ЛФ	– лікарські форми
МОЗ	– міністерство охорони здоров'я
ОЦК	– об'єм циркулюючої крові
РЛФ	– рідкі лікарські форми
ЧСС	– частота серцевих скорочень

## ВСТУП

### **Актуальність теми.**

Використання лікарських рослин як етіотропної терапії кровотеч обумовлене вмістом у них біологічно активних речовин, таких як вітаміни та провітаміни (вітамін К1, вітамін С – фітоменадіон), флавоноїди (рутин, кверцетин), дубильні речовини, органічні кислоти, ефірні олії, пектинові речовини, алкалоїди (ацетилхолін, ахілеїн, лагохілін та інші), а також макро- та мікроелементи. Ці компоненти діють як місцево, так і резорбтивно.

Фітосполуки забезпечують гемостаз, здебільшого, завдяки в'язучій, припікаючій та вазоконстрикторній дії, зменшенню проникності судинної стінки та участі у процесі згортання крові через вміст вітаміну К та іонів кальцію.

Масивні кровотечі вимагають екстреного лікування, в тому числі – хірургічного. Тому фітотерапія за гострого перебігу захворювання ні в якому разі не повинна виключати основного лікування, а лише доповнювати інші методи і засоби гемостазу або бути направленою на підтримання адаптивних систем організму.

З огляду на мінливість фармацевтичного ринку, економічної та політичної ситуації в країні, аналіз асортименту антигеморагічних лікарських засобів дозволяє виявити чинники, що впливають на надання фармацевтичної допомоги хворим, і окреслити напрями оптимізації фізичної та економічної доступності препаратів досліджуваного сегменту.

Створення вітчизняних лікарських препаратів кровоспинної дії з урахуванням численних травмованих як серед військових, так і цивільного населення, дозволить своєчасно надати допомогу та запобігти масивним кровотечам, зберегти здоров'я та життя українців.

**Мета дослідження.** Проведення фармакологічних досліджень з розробки складу екстемпоральної мікстури кровоспинної дії на основі настою вільхи клейкої.

### **Завдання дослідження:**

- провести бібліосемантичні дослідження щодо етіології, класифікації внутрішніх кровотеч;
- дослідити питання асортименту ЛРС, що володіють гемостатичною дією;
- проаналізувати перспективи використання ЛРС вільхи клейкої при розробці препаратів кровоспинної дії;
- провести маркетинговий аналіз ринку України на предмет забезпеченості препаратами кровоспинної дії за країнами-виробниками, лікарськими формами, фармакотерапевтичними групами;
- обґрунтувати вибір використання кислоти амінокапронової та аскорбінової при розробці екстемпоральної мікстури кровоспинної коригенту у складі екстемпоральної РЛФ кровоспинної дії;
- дослідити перспективи використання стевії медової екстракту рідкого як коригенту смаку при розробці технології мікстури гемостатичної дії;
- запропонувати технологічну схему виготовлення екстемпоральної мікстури на основі настою вільхи клейкої суплідь та дослідити її якісні характеристики.

**Об’єкти дослідження:** вільхи клейкої супліддя, кислота амінокапронова, кислота аскорбінова, стевії екстракт рідкий, вода очищена.

**Предмет дослідження.** Фармакотехнологічні дослідження з розробки складу екстемпоральної мікстури кровоспинної дії на основі ЛРС вільхи клейкої суплідь.

**Методи дослідження.** Інформаційно-пошукові, інформаційно-аналітичні, маркетингові, органолептичні, фізико-хімічні, фармакотехнологічні.

**Практичне значення отриманих результатів.** Обґрунтовано склад екстемпоральної мікстури кровоспинної дії на основі вільхи клейкої суплідь.

**Елементи наукових досліджень.** Вперше відповідно до чинних норм та методик розроблено склад рідкої лікарської форми для орального застосування кровоспинної дії на основі вільхи клейкої суплідь.

**Апробація результатів дослідження і публікації.** Фрагменти роботи опубліковано у матеріалах XXX Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (17–19 квітня 2024 р., м. Харків)

**Структура та обсяг кваліфікаційної роботи.** Кваліфікаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, 2-х розділів експериментальних досліджень, загальних висновків, списку літературних джерел і додатків. Основний зміст кваліфікаційної роботи викладено на 47 сторінках. Робота ілюстрована 8 таблицями, 5 рисунками, список використаних джерел містить 43 джерела літератури та 2 додатки.

# РОЗДІЛ 1

## ПРОБЛЕМА ФАРМАКОКОРЕКЦІЇ ВНУТРІШНІХ КРОВОТЕЧ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

### 1.1 Етіологія, класифікація та фармакокорекція внутрішніх кровотеч

За даними ООН, протягом останніх 20 років понад 1 мільярд людей у світі постраждали від наслідків природних, техногенних та соціальних надзвичайних ситуацій, а близько 3 мільйонів осіб загинули. В Україні середній показник смертності від надзвичайних ситуацій становить 130–140 осіб на 100 тисяч населення, що в 4 рази перевищує відповідні показники європейських країн. Ситуація значно ускладнилася з початком військового вторгнення Росії.

За статистичними даними, в Україні серед тих, хто загинув або помер у невідкладних станах, близько 20 % помирають у лікарнях, тоді як 70 % – на догоспітальному етапі. У розвинутих країнах світу ситуація протилежна: більшість смертей відбувається вже в лікарнях.

Відповідно до оцінок медичних фахівців, серед 100 осіб в Україні, які померли на догоспітальному етапі, 20% летальних випадків пов'язані з отриманням травм, несумісних із життям. Причиною інших 80 % стала недосконалість системи організації надання домедичної допомоги постраждалим безпосередньо в зоні надзвичайної ситуації чи бойових дій, а також внаслідок неефективних заходів під час медичної евакуації постраждалих до медичних закладів [10].

Кровотеча – це витікання крові з кровоносних судин, що виникає внаслідок порушення їх цілісності або при порушенні проникності судинної стінки [2].

Кровотечі класифікуються за видом судини, що кровоточить, наступним чином:

➤ Артеріальна кровотеча – виникає при ушкодженні артеріальних судин і є найбільш небезпечною, оскільки смерть може настати за кілька



хвилин. Характерною ознакою є яскраво-червона кров, що витікає пульсуючим струменем. Кровотечу можна зупинити натисканням на центральний кінець судини.

➤ Венозна кровотеча – кров витікає рівномірно і повільно, має темно-бурий колір. Натискання на центральний кінець судини не зупиняє кровотечу. Пошкодження великих вен, особливо в області шиї, може призвести до повітряної емболії, коли повітря всмоктується в судини. Повітряна пробка може заблокувати праву половину серця і легеневі артерії, що викликає рефлекторну зупинку серця та параліч дихального центру, призводячи до смерті.

➤ Капілярна кровотеча є видом кровотечі, при якому кров виходить з усієї поверхні рани. Ця кровотеча характеризується тим, що за забарвленням крові вона знаходиться між артеріальною та венозною кровотечами. Її особливо небезпечною робить певні обставини, такі як гемофілія, патології печінки або сепсис, де може спостерігатися зниження здатності крові до згортання.

➤ Паренхіматозна кровотеча спостерігається при травмах та розривах внутрішніх органів, таких як печінка, селезінка, легені, нирки тощо, коли пошкоджуються всі види судин (капіляри, вени, артерії). Цей тип кровотечі є надзвичайно небезпечним через те, що пошкоджені судини внутрішніх органів не можуть контролювати вилив крові через сполучнотканинну структуру паренхіматозних органів. Крім того, при ураженні таких органів може утворюватися антикоагулянтна речовина, що ускладнює процес згортання крові.

➤ Змішана кровотеча поєднує ознаки обох вищезгаданих видів кровотечі і вимагає комплексного підходу у лікуванні та зупиненні кровотечі.

Кровотечі поділяють за причиною виникнення на кілька типів:

1. Травматичні кровотечі виникають внаслідок механічних пошкоджень стінки судини. Такі кровотечі часто спостерігаються при відкритих і закритих травмах, опіках, відмороженнях або внаслідок хірургічних втручань. До цієї

групи також відносять кровотечі, що виникають при травматичних ушкодженнях судин, які вже мають патологічні зміни (такі як аневризми, гемороїдальні кровотечі, варикозне розширення вен).

2. Арозивні кровотечі виникають при руйнуванні цілісності судинної стінки через гнійні процеси або некроз. Це може бути результатом розпаду пухлин або інших патологічних утворень.

3. Діапедезні кровотечі виникають через порушення проникності судинної стінки і спостерігаються при різних захворюваннях, таких як геморагічні діатези, авітамінози, сепсис, уремія, холемія або дії токсинів. Цей тип кровотечі пов'язаний з функціональними та морфологічними змінами у стінках судин.

Кожен з цих типів кровотеч має свої особливості у виникненні та характері, що важливо враховувати при наданні медичної допомоги.

Кровотечі можна також поділити за часом виникнення, клінічними проявами, а також за швидкістю та об'ємом втрати крові.

#### 1. За часом виникнення:

➤ первинні кровотечі відбуваються безпосередньо після пошкодження судин і можуть бути результатом травми, хірургічного втручання чи іншого механічного впливу.

➤ вторинні кровотечі спостерігаються через певний час після зупинки первинної кровотечі. Це може статися, наприклад, при сповзанні лігатури або нагноєнні рани з розплавленням судини в ній.

#### 2. За клінічними проявами:

➤ зовнішні кровотечі – кров виливається із рани і потрапляє в зовнішнє середовище;

➤ внутрішні – характеризуються виливанням крові в просвіт кишки (кишкова кровотеча) або в різні порожнини тіла, такі як гемоперитонеум (кров у черевній порожнині), гемоторакс (у плевральній порожнині), гемоперикард (у навколосерцевій сумці), гемартроз (у порожнині суглоба) та ін.;

➤ приховані кровотечі відбуваються без видимих клінічних ознак і можуть бути важко виявлені без спеціальних лабораторних досліджень, таких як реакція Грегерсена на приховану кров у калі.

3. За швидкістю та об'ємом кровотечі:

➤ гостра кровотеча є найбільш небезпечною, оскільки при швидкій втраті крові може виникнути гостра анемія, гіпоксія головного мозку та інші небезпечні ускладнення.

➤ хронічна кровотеча відбувається повільно та поступово, дозволяючи організму адаптуватися до зменшення об'єму циркулюючої крові з часом.

Поділ допомагає лікарям класифікувати та керувати лікуванням кровотеч, забезпечуючи ефективну медичну допомогу пацієнтам [19].

Загальними ознаками кровотечі є:

1. Блідість шкірних покривів і слизових оболонок.
2. Запаморочення голови.
3. Загальна слабкість.
4. Спрага.
5. Потемніння в очах, миготіння мушок.
6. Нудота.
7. Зниження артеріального і венозного тиску.
8. Пульс прискорений, слабкого наповнення і напруження.
9. Часте дихання.

При несвоєчасному наданні допомоги може настати смерть від втрати функціональної здатності крові, так як кров несе кисень, вуглекислий газ, поживні речовини, продукти обміну тощо, і порушення кровообігу, що може спричинити гостру серцеву недостатність або геморагічний шок. Наслідки кровотечі залежать від багатьох чинників, але вирішальне значення у прогнозуванні наслідків має об'єм і швидкість крововтрати.

Артеріальна зовнішня кровотеча характеризується яскраво-червоним кольором крові, яка витікає пульсуючим струменем. Це вид кровотечі, який

може швидко спричинити розвиток гострої анемії. Симптоми цієї анемії включають наростаючу блідість, частий пульс малого наповнення, поступове зниження артеріального тиску, запаморочення, потемніння в очах, нудоту, блювання та втрату свідомості. Артеріальна кровотеча може призвести до смерті через порушення функцій мозку та серцево-судинної системи.

У разі зовнішньої венозної кровотечі спостерігається повільне витікання темної крові. Якщо пошкоджено вену великого діаметру з підвищеним внутрішньо венозним тиском, кров може витікати струменем без пульсації. Іноді може спостерігатися легка пульсація через передачу пульсової хвилі з артерії, що знаходиться поряд.

Ураження великих вен шиї може бути небезпечним через ризик повітряної емболії мозкових або серцевих судин, оскільки при вдиху в венах виникає від'ємний тиск. Для капілярної та паренхіматозної кровотечі характерним є те, що кров виходить на всю поверхню рани, включаючи дрібні судини і капіляри. Це ускладнює зупинку кровотечі, оскільки пошкоджені судини залишаються фіксованими в стромі та не зміщуються.

Симптоми внутрішньої кровотечі залежать від пошкодженого органу та порожнини, де накопичується кров. Загальні симптоми характерні для всіх видів кровотеч, включаючи внутрішні, і включають у себе блідість, запаморочення, частий малий пульс, поступове зниження артеріального тиску та зниження рівня гемоглобіну в крові.

Крововилив у плевральну порожнину супроводжується стисканням легень з боку ураження, що спричиняє задишку, зменшення дихальної екскурсії грудної клітки та ослаблення дихальних шумів. При скупченні крові в черевній порожнині (наприклад, через розрив печінки, селезінки або маткових труб) виникають симптоми подразнення очеревини, такі як біль, напруження м'язів живота, нудота і блювання.

Кровотеча в порожнину перикарда супроводжується погіршенням серцевої діяльності, синюшністю шкірних покривів та підвищеними показниками венозного тиску. Крововилив у порожнину суглоба, через свої

анатомічні особливості, зазвичай не буває значним, тому ознаки гострої анемії не проявляються. Місцеві симптоми включають збільшення об'єму суглоба, інтенсивний біль при рухах і пальпації, а також обмеження рухливості [2, 11, 36].

Основним ризиком при кровотечі є розвиток гострої анемії та кисневого голодування мозку, що може призвести до смерті внаслідок порушення функцій життєво важливих центрів. Загроза життю особливо велика, коли систолічний артеріальний тиск падає до 80 мм рт. ст. під час гострої крововтрати, оскільки компенсаторні механізми не встигають уникнути кисневого голодування мозку. У разі повільної (протягом декількох тижнів) крововтрати організм може адаптуватися до хронічної анемії й існувати протягом тривалого часу.

Внутрішня кровотеча може стати прямою загрозою для життя людини через можливе стискання важливих для життя органів, таких як мозок, серце або легені, що порушує їхню функцію.

Внутрішньотканинні кровотечі, які стискають судини, що живлять тканини, іноді можуть призвести до некрозу кінцівки. У випадку, якщо гематома сполучена з просвітом великої артерії, існує ризик утворення пульсуючої гематоми, навколо якої з часом утворюється капсула, а також може розвинути псевдотравматична аневризма.

При ушкодженні вен великого калібру, особливо на шії або в змінених рубцями тканинах, де судини не стискаються при пошкодженні, існує ризик потрапляння повітря в вени, що подальшим шляхом може потрапити в праве передсердя, шлуночок і легені, що може призвести до розвитку повітряної емболії.

Кров, яка перебуває в судинах, має бактерицидні властивості, тобто здатність пригнічувати зростання і розвиток бактерій. Однак кров, що виходить з судинного русла в тканини і порожнини, може стати поживним середовищем для росту мікроорганізмів та виникнення зони запалення.

При внутрішніх і внутрішньо тканинних скупченнях крові, існує ризик виникнення інфекційних ускладнень. Наприклад, у випадку гемотораксу може розвинутися гнійний плеврит, а при гемартрозі – гнійний артрит. Обсяг крововтрати та її наслідки залежать від численних факторів. Смерть при крововтраті настає внаслідок втрати функціональних властивостей крові, таких як транспорт кисню, вуглекислого газу, поживних речовин, метаболічних продуктів та функція детоксикації, а також внаслідок порушення кровообігу, що може призвести до гострої судинної недостатності – геморагічного шоку.

Ключовими факторами є обсяг і швидкість крововтрати: швидка втрата приблизно  $\frac{1}{3}$  об'єму циркулюючої крові є небезпечною для життя, тоді як гостра втрата близько половини ОЦК є смертельною. Швидкість і обсяг крововтрати залежать від типу та характеру ушкодженої судини, причому найшвидша втрата крові спостерігається при ушкодженні артерій.

Загальний стан організму також відіграє важливу роль у переносимості крововтрати. Здорові люди легше переносять втрату крові, тоді як несприятливі умови виникають при травматичному шоці, попередній анемії, виснаженні, голодуванні, тривалих операціях тощо.

Результат крововтрати залежить від здатності організму адаптуватися до неї. За рівних умов жінки і донори легше переносять крововтрату, оскільки регулярна втрата крові під час менструацій або постійне донорство покращують адаптацію серцево-судинної системи до крововтрати. Переохолодження та перегрів негативно впливають на здатність організму пристосовуватися до втрати крові [22, 34, 39].

Згідно з класифікацією Американської асоціації хірургів (P. L. Marino, 1998), виділяються такі класи крововтрати:

Клас I:	Втрата до 15% об'єму циркулюючої крові (ОЦК). Клінічні симптоми зазвичай відсутні, але може спостерігатися ортостатична тахікардія (збільшення частоти серцевих скорочень на 20 ударів за хвилину і більше при переході з горизонтального положення у вертикальне).
Клас II:	Втрата 20-25% ОЦК. Основним клінічним симптомом є ортостатична гіпотензія, тобто зниження артеріального тиску на 15 мм рт. ст. і більше при зміні положення тіла з горизонтального на вертикальне. Діурез при цьому зберігається.
Клас III:	Втрата 30-40% ОЦК. Спостерігається гіпотензія навіть у положенні лежачи, а також олігурія (діурез менше 400 мл на добу).
Клас IV:	Втрата понад 40% ОЦК. Цей стан характеризується колапсом і порушенням свідомості аж до коми.

#### Ступені крововтрати за О. О. Шалімовим:

I ступінь (легкий)	Втрата до 20% об'єму циркулюючої крові. Загальний стан пацієнта задовільний або середньої тяжкості. Шкіра бліда, пульс становить 90–100 уд/хв, артеріальний тиск 100–90/60 мм рт. ст. Спостерігається олігурія.
II ступінь (середньої тяжкості)	Втрата від 20 до 30% об'єму циркулюючої крові. Загальний стан середньої тяжкості. Шкіра бліда, пульс 120–130 уд/хв, слабкого наповнення. Артеріальний тиск знижується до 90–80/50 мм рт. ст. Відзначаються липкий піт, поверхнєве прискорене дихання, виражена олігурія.
III ступінь (тяжкий)	Втрата понад 30% об'єму циркулюючої крові. Стан пацієнта тяжкий або вкрай тяжкий, можлива втрата свідомості, пригнічення м'язових рефлексів. Шкіра блідо-ціанотична або вкрита ціанотичними плямами через порушення мікроциркуляції, холодна. Пульс 130–140 уд/хв, ниткоподібний, може не визначатись на периферичних артеріях. Артеріальний тиск падає до 0–60 мм рт. ст. Дихання поверхнєве і рідке, анурія. Втрата 50–60% об'єму циркулюючої крові може призвести до зупинки серця через недостатнє кровопостачання міокарда.

Клінічні ознаки крововтрати дозволяють визначити її ступінь та вжити відповідних заходів.

Своєчасно розпочате лікування може запобігти розвитку геморагічного шоку, тому діяти слід якомога швидше. При важкій крововтраті, ще до визначення групи крові та проведення проб на сумісність, починають вводити кровозамінні рідини. Це обґрунтовано тим, що організм важче переносить втрату плазми та зменшення ОЦК, ніж втрату еритроцитів. Альбумін, протеїн і поліглюкін ефективно утримуються в кров'яному руслі. У разі необхідності можна застосовувати кристалоїдні розчини, проте слід враховувати, що вони швидко покидають судинне русло.

Низькомолекулярні декстрини допомагають відновити об'єм внутрішньосудинної рідини, покращують мікроциркуляцію та реологічні властивості крові. Переливання крові необхідне, коли рівень гемоглобіну падає нижче 80 г/л, а гематокрит – нижче 30 %. Для усунення анемії використовують інфузії еритроцитарної маси, що доцільніше проводити після введення кровозамінників, оскільки це покращує капілярний кровотік і зменшує депонування формених елементів крові.

Проте всі наведені компенсаторні, адаптаційні та захисні механізми є недостатніми, тому пацієнт з будь якою з описаних вище кровотеч потребує невідкладної професійної допомоги [10, 38, 40, 43].

## **1.2 Огляд лікарських рослин, що володіють гемостатичною дією**

Сучасна наукова фітотерапія, здебільшого, використовує традиційні лікарські форми екстемпорального виготовлення, такі як настої, відвари та екстракти, значно рідше застосовуючи соки лікарських рослин, які є досить поширеними засобами в народній медицині. Фармакологічну активність можуть мати природні речовини первинного (до прикладу, поліцукри, вітаміни, ферменти, ліпіди, білки, органічні кислоти) або вторинного синтезу (глікозиди, флавоноїди алкалоїди, сапоніни, дубильні речовини, терпени, тощо).



Рослина завжди містить певний фармакологічно активний комплекс, де виділяють основну діючу речовину. Ця речовина впливає на фізіологічні процеси в організмі людини або має біологічну активність щодо збудників різних хвороб. Всі інші речовини, присутні в складі рослини, є супутніми і також впливають на перебіг процесу лікування. До прикладу, деякі супутні речовини (полісахариди, дубильні речовини) під час набухання сприяють пролонгованій дії основних лікувальних речовин, що є надзвичайно важливим у випадку затяжних, хронічних захворювань [12].

Фітопрепарати відрізняє від інших лікарських наявність мікроелементів, вітамінів, антиоксидантів, пектину, мінеральних солей, ефірних олій та біогенних речовин. Завдяки цьому, їх доцільно застосовувати як з профілактичною метою, так і на початкових етапах оздоровлення, під час тривалих курсів лікування, а також у період реабілітації після виснажливих захворювань чи хірургічних втручань. Сьогодні рослини використовуються для виготовлення понад 60 % лікарських препаратів. Попит на фітопрепарати залишається високим і продовжує зростати. За даними ВООЗ, 80 % населення світу віддає перевагу саме рослинним ЛЗ. [20].

Затребуваність фітопрепаратів у терапії пояснюється їх доступністю, м'якістю дії, відсутністю токсичних ефектів, можливістю тривалого застосування та різноспрямованою дією біологічно активних сполук, що містяться в рослинах. З давніх часів лікарські рослини використовували як кровоспинні засоби завдяки їх здатності впливати на різні фази зсідання крові: підвищувати синтез протромбіну, прискорювати перехід протромбіну в тромбін та сприяти перетворенню фібриногену в фібрин.

Інтерес до дослідження лікарських рослин як гемостатичних засобів почав зростати на початку 2000-х років. Це пов'язано з відносно невеликим асортиментом зареєстрованих гемостатичних препаратів, серед яких переважна більшість має синтетичне походження [13, 33].

Відомо, що вітчизняна флора налічує понад 30 видів рослин з гемостатичними властивостями, серед яких кропива дводомна (*Urtica dioica*

L.), родовик лікарський (*Sanguisorba officinalis* L.), грицики звичайні (*Capsella bursa-pastoris* L.), зайцегуб п'янкий (*Lagochilus inebrians*), калина звичайна (*Viburnum opulus*), рута запашна (*Ruta graveolens* L.), арніка гірська (*Arnica montana*), подорожник великий (*Plantago major* L.), бузина чорна (*Sambucus nigra*), рутвиця смердюча (*Thalictrum foetidum* L.), аронія чорноплідна (*Aronia melanocarpa*), ожина сиза (*Rubus caesius* L.), барбарис звичайний (*Berberis vulgaris* L.), барвінок малий (*Vinca minor* L.), блошниця звичайна (*Pulicaria vulgaris*), вовчуг польовий (*Ononis arvensis* L.), кропива глуха біла (*Lamium album*), горобина звичайна (*Sorbus aucuparia*), деревій звичайний (*Achillea millefolium*), гіркокаштан звичайний (*Aesculus hippocastanum* L.), журавець болотяний (*Geranium palustre*), приворотень звичайний (*Alchemilla vulgaris* L.), калган (*Potentilla erecta* L.), буквиця лікарська (*Betonica officinalis* L.), шипшина звичайна (*Rosa canina* L.), вільха чорна (*Alnus glutinosa* L.), хвощ польовий (*Equisetum arvense* L.), гірчак перцевий (*Polygonum hydropiper* L.), татарник колючий (*Onopordum acanthium*), софора японська (*Styphnolobium japonicum*), живокіст лікарський (*Symphytum officinale*), живучка повзуча (*Ajuga reptans*) та конюшина лучна (*Trifolium pratense*).

За результатами аналізу, найпоширенішими компонентами кровоспинних зборів є: листя кропиви дводомної, трава грициків звичайних, листя подорожника великого, трава деревію звичайного, листя і квіти зайцегуба п'яного, корінь родовика лікарського, квіти конюшини лучної, квіти бузини чорної, трава хвоща польового, трава гірчака перцевого, листя ожини сизої, трава живучки повзучої, квіти татарника звичайного, квіти арніки гірської та плоди софори японської.

За родинною приналежністю рослини з гемостатичними і капілярозміцнюючими властивостями переважно відносились до розових, губоцвітих, айстрових і бобових (табл. 1.1) [14, 21].

Таблиця 1.1

### Родини рослин з кровоспинними властивостями

№ з/п	Назва родини	Кількість представників
1.	Розові <i>Rosaceae</i>	7
2.	Губоцвіті <i>Lamiales</i>	5
3.	Айстрові <i>Asteraceae</i>	4
4.	Бобові <i>Fabaceae</i>	3
5.	Адоксові, або пижмівкові <i>Adoxaceae</i>	2

Використання лікарських рослин у якості етіотропної терапії кровотеч обумовлене наявністю в них біологічно активних речовин, таких як вітаміни і провітаміни (віт. С, віт. К1 – фітоменадіон), флавоноїди (кверцетин, рутин), дубильні речовини, органічні кислоти, ефірні олії, пектинові речовини, алкалоїди (ахілеїн, ацетилхолін, лагохілін та ін.), а також макро- і мікроелементи. Вони можуть діяти як при місцевому, так і резорбтивному застосуванні. Зазначені фітосполуки забезпечують гемостаз, переважно, через наявність в'язучого ефекту, припікання, вазоконстрикторну дію, зменшення проникності судинної стінки і участь у процесі згортання крові за рахунок наявності вмісту іонів кальцію та вітаміну К.

У разі масивних кровотеч необхідне негайне лікування, включаючи хірургічні методи. Тому фітотерапія під час гострого перебігу захворювання не повинна замінити основне лікування, але може доповнювати інші методи і засоби гемостазу або спрямовуватися на підтримку адаптивних систем організму.

### 1.3 Перспективи застосування ЛРС вільхи клейкої при розробці лікарських препаратів кровоспинної дії

Вільха клейка (*Alnus glutinosa* (L.) Gaertn.) з родини березових (*Betulaceae*) є поширеним деревом у країнах з помірним кліматом. Це дерево зустрічається як у дикорослому стані, так і часом культивується як

декоративна рослина [10].

У науковій медицині використовують супліддя (шишки) вільхи клейкої, які мають в'язучу та дезінфікуючу дію, здатні зупиняти. З цих шишок в Україні виготовляються препарати, такі як альтабор та альтан.

У народній медицині, окрім коренів, кори, деревини та суплідь вільхи клейкої, широко використовують листя, переважно в травневий період збору [37].

У листі виявлено 4 речовини фенольної природи, у бруньках виявлено 7 сполук цієї групи. Загальними для обох видів сировини були галова кислота, епікатехін та епікатехінгалат. Однак лише в бруньках були виявлені вільна елагова кислота, галокатехін, катехін та епігалокатехін. З листя було виявлено катехін галат, що не був знайдений у бруньках. Вміст галової кислоти в листі виявився вп'ятеро вищим, а вміст епікатехіну увосьмеро порівняно з бруньками (0,19 % проти 0,04 % та 1,64 % проти 0,20 %). Проте, вміст епікатехіну в листі знизився більш ніж вдвічі (3,90 % у бруньках, 1,63 % у листі). Загальний вміст катехінів у бруньках становив більш ніж 9%, при цьому найвищий вміст спостерігався у епігалокатехіну (3,80 %) та епікатехінгалату (3,90 %).

Наразі, в медицині використовують кору, супліддя та листя вільхи клейкої, які містять дубильні речовини, алкалоїди, поліцукри, амінокислоти, галову кислоту та інші компоненти [5].

У корі вільхи клейкої виявлено дубильні речовини, тритерпени, флавоноїди, стерини і моносахариди. Супліддя містить поліфенольний комплекс, що складається з алкалоїдів, амінокислот та полісахаридів. Листя включають кумарини (ескулін та умбеліферон), глікозид саліцин, флавоноїд гіперозид, полісахариди, фенолкарбонові кислоти. За даними літератури, лікарські рослини залишаються цінною сировиною для створення лікарських засобів для терапії різних захворювань [30, 31, 32].

Лікарські рослини викликають інтерес завдяки їхній низькій токсичності, можливості тривалого застосування, відсутності резистентності та, здебільшого, доступності за ціною.

Хімічний склад вільхи визначає широкий спектр її фармакологічних властивостей. У медицині вона використовується як в'яжучий, протизапальний та кровоспинний засіб при запаленні тонкого та товстого кишечника, ентеритах, колітах, виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки, диспепсії, дизентерії, суглобовому ревматизмі та застуді. Супліддя вільхи використовують при будь-яких гострих і хронічних розладах травлення. Їх використання дозволяє швидко зупинити діарею, усуваючи здуття та біль в животі, покращуючи загальний стан пацієнта [5, 37].

#### **1.4 Дослідження обсягів реалізації фітопрепаратів кровоспинної дії**

Протягом останнього десятиріччя в Україні відзначено зменшення рівня захворюваності населення на патології, пов'язані з порушеннями гемостазу, такі як «Хвороби крові і кровотворних органів та окремі порушення із залученням імунного механізму» та «Хвороби системи кровообігу». Кількість уперше зареєстрованих випадків захворюваності на 100 000 населення зменшилася на 17,7 % та 16,5 % відповідно. Але, в порівнянні з даними за 1995 рік, за зазначеними класами хвороб відбулося збільшення на 12 % та 60 % відповідно [1, 9, 16].

Зазначена динаміка може бути результатом зміни клімату, забруднення навколишнього середовища, нервового напруження, постійних стресів, що супроводжують українців в умовах війни, та інших факторів. Дані статистики показують рівень захворюваності населення України, що вимагає постійного вдосконалення підходів до лікування та впровадження нових схем фармакокорекції для регулювання порушень гемостазу [17].

Важливим є проведення маркетингових досліджень ринку лікарських засобів, що володіють кровоспинною дією. Особливу увагу слід приділити

місцю фітопрепаратів у досліджуваній групі. Вони не можуть повністю замінити синтетичні препарати, але мають чинне важливе місце у фармакокорекції цих захворювань.

За класифікацією АТС, препарати, що впливають на гемостаз, входять до групи В, яка складається з підгруп на другому рівні: В01 «Антитромботичні засоби», В02 «Антигеморагічні засоби», В03 «Антианемічні засоби», В05 «Кровозамінники та перфузійні розчини», В06 «Інші гематологічні засоби» [1].

Підгрупа В02 «Антигеморагічні засоби» на третьому рівні поділяється на дві підгрупи: В02А «Інгібітори фібринолізу» та В02В «Вітамін К та інші гемостатичні засоби» [12].

В рамках підгрупи В02В «Вітамін К та інші гемостатичні засоби» виокремлюються рослинні препарати – «Гемостатичні засоби рослинного походження» В02В Х06\*\*. Ця підгрупа має обмежений асортимент, що складає 8 позицій, що становить 12,5 % у групі В02 на другому рівні «Антигеморагічні засоби», яка налічує 64 препарати.

Препарати В02В Х06 на українському фармацевтичному ринку представлені екстрактом водяного перцю (3 виробники), листям кропиви (3 виробники) та травою деревію (2 виробники). Ні один іноземний виробник не постачає на український ринок препарати рослинного походження з гемостатичною дією. Це може бути пов'язано з різноманітними чинниками, характерними для кожної країни, які впливають на споживання лікарських засобів та назначення медикаментозної терапії [1, 12].

Серед таких факторів можна виділити соціально-економічні умови у країні, медичні та культурні традиції, рівень освіченості пацієнтів у санітарно-гігієнічних питаннях, особливості організації та фінансування охорони здоров'я, а також структуру соціального забезпечення та медичного страхування. Препарати групи В є серед провідних за обсягами закупівель для лікарень (17,9 % у грошовому вираженні та 31,6 % у натуральному вираженні від загальних обсягів реалізації).

Підгрупа В02 «Антигеморагічні засоби» складає 8 % (приблизно 160 млн грн) від загального обсягу сегмента, що відповідає третьому місцю серед інших підгруп АТС-класифікації 2 рівня. Дослідження виявили, що в натуральному вираженні всередині групи В підгрупа В02 складає майже 3 %. Підгрупа В02А «Амінокислоти» є лідером за реалізацією у грошовому вираженні (45 %), а підгрупа В02В Х «Інші гемостатичні засоби» – лідером за реалізацією у натуральному вираженні (52 %).

Серед лідерів підгруп 5 рівня за обсягами реалізації у грошовому та натуральному еквіваленті виділили п'ять підгруп:

1. В020А А02 «Транексамова кислота»;
2. В020А В01 «Апротинін»;
3. В02В Х01 «Етамзилат»;
4. В02А А01 «Амінокапронова кислота»;
5. В02В Х06 «Гемостатичні засоби рослинного походження».

Препарати підгрупи В02В Х06 «Гемостатичні засоби рослинного походження»; В02А А01 «Амінокапронова кислота»; В02В Х01 «Етамзилат»; В020А А02 «Транексамова кислота»; В020В А02 «Менадіон» відзначаються високими обсягами реалізації в натуральному вираженні. Вони мають специфічну ефективність і низьку вартість. Рослинні препарати з цієї групи відносяться до нечисленного сегменту на ринку.

При дослідженні особливостей реалізації препаратів підгрупи В02, важливо враховувати галузі медицини, де частіше застосовують ці препарати. Серед основних медичних напрямків, де використовують препарати групи В02, можна виділити гінекологію, анестезіологію, хірургію, терапію, неврологію, офтальмологію, педіатрію, гастроентерологію, отоларингологію, урологію, алергологію/пульмонологію, ортопедію/травматологію, дерматологію/венерологію, кардіологію, ендокринологію. Найбільш часто ці препарати застосовують у гінекології, анестезіології та хірургії (табл. 1.2) [23, 24, 25].

Таблиця 1.2

**Обсяги реалізації препаратів підгрупи B02**

Напрямок	Препарати підгрупи B02, % від загального обсягу реалізації		Препарати рослинного походження підгрупи B02, % від обсягу реалізації напрямку	
	обсяг реалізації, грн.	обсяг реалізації, уп.	обсяг реалізації, грн.	обсяг реалізації, уп.
Вільні продажі	14,2	40,6	21,7	69,3
Гінекологія	37,6	25,4	3,0	46,5
Анастезіологія	21,9	14,2	0	0
Хірургія	11,9	8,0	–	–
Інші напрямки медицини	14,4	11,8	–	–

Розглядаючи розподіл реалізації лікарських препаратів підгрупи B02 у медичних напрямках, можна відзначити, що гінекологія має найбільшу реалізацію у грошовому вираженні, а в натуральному обсяги реалізації препаратів B02 у вільних продажах переважають. Іншими словами, гемостатичні засоби рослинного походження відіграють значну роль у гінекології та анестезіології.

Дослідження показали, що препарати рослинного походження складають майже 70 % у вільних продажах та 46,5 % у гінекології серед загального обсягу реалізації. Це свідчить про великий попит на ці препарати через їхню ефективність та доступність. Також важливо відзначити, що рослинні препарати належать до нечисленного сегменту гемостатиків і здебільшого виробляються локально. Ці фактори впливають на їхню популярність і велику вживаність у клінічній практиці, особливо в гінекологічних випадках, де вони часто призначаються через їхню ефективність і доступність без рецепту.



### **Висновки до розділу 1**

1. Проаналізовано етіологічні чинники, сучасні підходи до класифікації кровотеч.
2. Досліджено асортимент лікарських рослин, що застосовуються при комплексному лікуванні внутрішніх кровотеч.
3. Вивчено хімічний склад та фармакологічні ефекти БАС вільхи клейкої в аспекті застосування її при створенні препаратів гемо статичної дії.
4. Проаналізовано частоту призначення фітопрепаратів кровоспинної дії та обсяг їх реалізації.

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

### РОЗДІЛ 2

### ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### 2.1 Об'єкти досліджень

При виконанні роботи користувалися основними методи дослідження регламентованими монографіями Державної Фармакопеї України 2 видання та аналітичної нормативної документації, а саме, наказами МОЗ України № 275 «Про затвердження інструкції по санітарно-епідеміологічний стан аптечних закладів», наказ МОЗ України № 360 «Про затвердження Правил виписування рецептів на лікарські засоби і вироби медичного призначення, порядку відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів, Інструкції про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків», наказ МОЗ України № 812 «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках» [6–8, 18, 26, 27, 29, 41, 42].



#### ***Alnus glutinosa* (L.) Gaerth. Вільхи супліддя, *Alni fructus***

**Зовнішні ознаки подрібненої сировини.** Сировина – це суміш суплідь («шишок»), лусок і плодів. Супліддя поодинокі або зібрані по декілька на загальній плодоніжці до 15 мм завдовжки, з плодоніжками або без них. Окреме супліддя яйцеподібної або довгастої форми, темно-бурого або темно-коричневого кольору, до 20 мм завдовжки та до 13 мм у діаметрі. На твердій

осі супліддя розташовані численні віялоподібні луски з потовщеним, дещо лопатевим зовнішнім краєм. У пазухах лусок знаходяться однонасінні сплюснуті плоди горішки з дуже вузькими шкірястими крилами.

**Зберігання.** В захищеному від світла місці.

**Термін зберігання.** 3 роки.

**Кислота аскорбінова *Acidum ascorbicum*** (ДФУ 2.0 Т 2, с. 308, с. 61).

Кристалічний порошок білого або майже білого кольору або безбарвні кристали, що змінюють колір під впливом повітря та вологи. Легко розчинна у воді, помірно розчинна в етанолі (96 %), практично не розчинна в ефірі.

**Кислота амінокапронова. *Acidum aminocaproicum*** (6-аміногексанова кислота). М.м 131,2.

Безбарвні кристали або білий кристалічний порошок без запаху, розчинні у воді, важкорозчинні у спирті, нерозчинні етері.  $T_{пл}$  близько 205 °С з розкладанням. Зберігають у добре закупореній тарі.

**Стевії екстракт рідкий**

***Extractum Steviae herbae fluidi (1:2)***

Густа рідина коричнево зеленого кольору зі специфічним запахом.

Добре розчинна у воді.

**Зберігання.** В захищеному від світла місці.

**Термін зберігання.** 3 роки.

**Вода очищена. *Aqua purificata*** (ДФУ, 1.0, доп. 1, с. 308).

Безбарвна прозора рідина без запаху і смаку, рН – 5,0 – 7,0.

## 2.2. Методи досліджень

**Зовнішній вигляд, колір та однорідність визначали** згідно з ДФУ, 2.0 видання.

**Втрата в масі при висушуванні.** Випробування проводили за ДФУ, 2.0 вид., п. 2.2.32, с. 49–50.

Значення втрати в масі при висушуванні лікарської рослинної сировини має бути не більше 14,0 % .

**Коефіцієнт поглинання екстрагенту ( $K_v$ )** означає кількість екстрагенту, який заповнює міжклітинні пори, вакуолі, порожнини в лікарській рослинній сировині та не вилучається зі шроту.

Коефіцієнт поглинання екстрагенту в мл / г визначали за відомою методикою та обчислювали за формулою:

$$K_v = (V - V_1) : P, \quad (2.2)$$

де  $V$  – об'єм екстрагенту, яким заповнювали сировину, мл;

$V_1$  – об'єм екстрагенту, який одержали після поглинання його сировиною, мл;

$P$  – маса подрібненої сировини, г.

**Ситовий аналіз лікарської рослинної сировини** проводили за методикою, наведеною у ДФУ, 1-е вид., п. 2.9.12

**Загальна зола.** Визначення проводили за ДФУ [9].

Значення загальної золи повинно бути не більшим за 15,0 %.

**В'язкість** визначали за допомогою ротаційного віскозиметра [9].

**Густина** визначали за допомогою пікнометра [9].

**Значення рН** визначали потенціометричним методом за допомогою рН-метра [9].

**Органолептичні властивості** мікстури визначали за наступними методами: *Метод визначення числових індексів.* Характеризується основним маком речовини. Ступінь основного смаку визначають у балах від 0 до 5. Вищий числовий індекс вказує на кращу маскувальну силу середовища.

2. *Органолептичний метод оцінки коригентів* (запропонований А. І. Тенцовою). Заснований на розмежуванні інтенсивності сприйняття відчуттів і емоцій при проведенні аналізу. Органолептична оцінка випробовуваного коригенту проводиться групою осіб (20 осіб) за п'ятибальною системою. З отриманих даних виводять індекс смаку як середнє арифметичне усіх свідчень для осіб, які беруть участь у випробуваннях. Чим більше числовий індекс, тим вище маскує потенціал коригенту. Для надійності і перевірки результатів потім проводять оцінку тих самих розчинів, але з іншими значеннями балів. Подвійна оцінка інтенсивності смаку і відчуттів, що сприймаються,

забезпечує кращий підхід до вибору коригувальних речовин.

3. *Метод оцінки смаку за допомогою буквених і числових індексів* (запропонований І. А. Єгоровим). Із метою визначення даних органолептичної оцінки препарату в більш об'єктивних і порівнянних показниках запропонована «формула смаку». Суть її полягає в тому, що найважливіші якісні ознаки препарату оцінюються буквеними і числовими індексами, складовими «смакової карти», що згодом дає можливість записати загальну формулу смаку певного зразка.

**Об'єм вмісту упаковки.** Випробування проводили на 10 упаковках відповідно до ДСТ 64-492-85.

Об'єм вмісту упаковки має бути не менше 100 мл для флаконів об'ємом 100 мл.

## **Висновки до розділу 2**

1. Наведено АФІ природного та синтетичного походження, допоміжні речовини, що були використані при дослідженні екстемпоральної РЛФ кровоспинної дії, їх характеристичні показники, умови та термін зберігання.

2. Описано методи органолептичних, фармакотехнологічних, фізико-хімічних досліджень, що дозволяють дослідити та об'єктивно оцінити якість розробленого ЕЛП.

## РОЗДІЛ 3

### ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБКИ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОЇ МІКСТУРИ НА ОСНОВІ НАСТОЮ ВІЛЬХИ КЛЕЙКОЇ СУПЛІДЬ

#### 3.1 Маркетингові дослідження лікарських препаратів кровоспинної дії

Стан здоров'я населення безпосередньо впливає на розвиток економіки та підвищення добробуту. Аналіз даних свідчить про значне погіршення стану здоров'я за останні роки. У здоров'ї велике значення має правильний підбір лікарських засобів, зокрема антигеморагічних.

При вивченні ринку антигеморагічних лікарських засобів були використані дані з Державного реєстру лікарських засобів, дослідницьких компаній та виробничих підприємств. Аналіз проводився за допомогою методів маркетингового, структурного, статистичного та графічного аналізу [18, 21, 46–51].

Для характеристики асортименту враховувалися такі показники, як широта та структура асортименту за кодом АТС, міжнародні непатентовані назви, виробники, форми випуску та АФІ.

Наразі в терапії різних станів важливу роль відіграють антигеморагічні засоби синтетичного та рослинного походження. Особливою увагою користується асортимент рослинного походження через їхню ефективність та безпечність для пацієнтів.

Дослідження вітчизняного фармацевтичного ринку щодо виробників антигеморагічних лікарських засобів продемонструвало наступне (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

#### Розподіл лікарських засобів підгрупи В02 «Антигеморагічні лікарські засоби»

Класифікаційна категорія	Кількість торгових назв препаратів без урахування форм випуску та дозування		
	Кількість зареєстрованих препаратів	Кількість препаратів на ринку	Частка препаратів на ринку від

				зарєстрованих, %
<b>В02А Інгібітори фібринолізу</b>				
	В02А А01 Кислота амінокапронова	8	8	100
В02А А				
Амінокислоти	В02А А02 Кислота транексамова	15	12	80
В02А В	В02А В01 Апротинін	3	3	100
Інгібітори протеїназ	В02А В Улінастатин	1	–	0
<b>В02В Вітамін К та інші гемостатичні засоби</b>				
В02В А	В02В А01 Фітоменадіон	1	1	100
Вітамін К				
	В02В А01 Менадіон	1	1	100
В02В С	В02В С30 Фібриноген людський	1	1	100
Гемостатичні засоби для місцевого застосування	В02В С50** Інші засоби	1	1	100
	В02В D01 Комбінація чинників згортання ІХ, ІІ, VІІ, X	1	1	100
	В02В D02 Фактор згортання VІІІ	6	2	35
	В02В D03 Засоби, що виявляють конкуруючі властивості по відношенню до інгібітора фактора згортання VІІІ	1	1	100
В02В D				
Чинники згортання крові	В02В D04 Фактор згортання ІХ	4	2	50
	В02В D06 Фактор Фон Віллебранта у комбінації з фактором згортання VІІІ	4	3	75
	В02В D09 Нонаког альфа	1	0	0
	Ептаког альфа	1	1	100
	В02В Х01 Етамзилат	5	4	80
В02В Х Інші	В02В Х05 Ельтромбопаг	1	1	100
гемостатичні засоби для	В02В Х06** Гемостатичні засоби	8	7	85

системного застосування	рослинного походження			
	Рекомбінантний тромбопоетин людини	1	–	0
Загалом:		64	49	76,5

Таблиця 3.2

**Кількість позицій ЛП групи В02 «Антигеморагічні засоби»  
вітчизняного виробництва**

Фірма виробник	Кількість найменувань
АТ «Київський вітамінний завод»	1
АТ «Нижфарм»	1
ПАТ «Галичфарм»	1
АТ «Фармак»	3
АТ «Ліксуплідь»	2
ПАТ «Технолог»	1
ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»	3
ПАТ «Фітофарм»	2
ПАТ Фармацевтична фабрика «Віола»	4
ПАТ «Інфузія»	1
ПАТ Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод»	1
ТОВ «Біофарма плазма»	4
ТОВ «Істок-Плюс»	1
ТОВ «Ніко»	1
ТОВ «Тернофарм»	2
ТОВ «ФЗ «Біофарма»	1
ТОВ «Юрія-Фарм»	3
ТОВ «Дослідний завод «ДНЦЛЗ»	1



ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я»	4
ТОВ «Новофарм-Біосинтез»	1

Таблиця 3.2 демонструє, що ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» та ПАТ Фармацевтична фабрика «Віола» є лідерами серед вітчизняних виробників препаратів групи В02 «Антигеморагічні засоби», випускаючи по 4 найменування лікарських засобів. Більшість інших фармацевтичних виробників пропонують лише одну позицію на вітчизняному ринку.

Зважаючи на переваги фітопрепаратів перед синтетичними аналогами, наступним етапом є аналіз фітопрепаратів, зокрема, лікарської рослинної сировини з кровоспинною дією, які присутні в аптеках України. Результати цього аналізу відображені у таблиці 3.3 згідно з маркетинговими дослідженнями.

Таблиця 3.3

**Перелік фітопрепаратів які використовуються в якості  
антигеморагічних засобів**

Назва	Лікарська форма	Склад	Виробник
Перцю водяного екстракт	Екстракт рідкий	1 флакон містить рідкого екстракту суплідь перцю водяного ( <i>Herba Polygoni hydropiperis</i> ) (1:1) (екстрагент – етанол 70 %) 25 мл	ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола», ПрАТ «Фітофарм»
Деревію трава	Трава	1 пачка містить: деревію суплідь ( <i>Millefolii herba</i> ) 50 г; 1 фільтр – пакет містить: деревію суплідь ( <i>Millefolii herba</i> ) 1,5 г	ПрАТ «Ліксуплідь»
Кропиви листя	Листя	1 пачка містить: Кропиви листя ( <i>Urticae Folia</i> ) 50 г; 1 фільтр – пакет містить: Кропиви листя ( <i>Urticae Folia</i> ) 1,5 г	ПрАТ «Ліксуплідь»

Дані таблиці 3.3 свідчать, що асортимент стандартизованих

фітопрепаратів антигеморогічної дії дуже обмежений і представлений лише трьома позиціями.

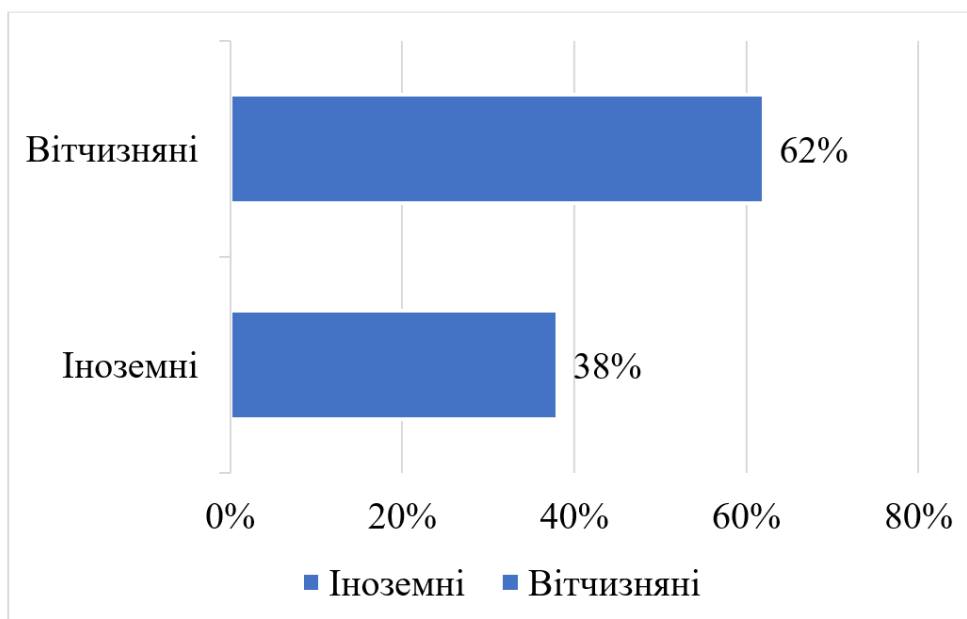


Рис. 3.1 Розподіл ЛП, що застосовують при лікуванні кровотеч, за групами та підгрупами

Як свідчать дані рисунку, 3.1, препарати вітчизняних виробників значно перевищують обсяг іноземних ЛП кровоспинної дії.

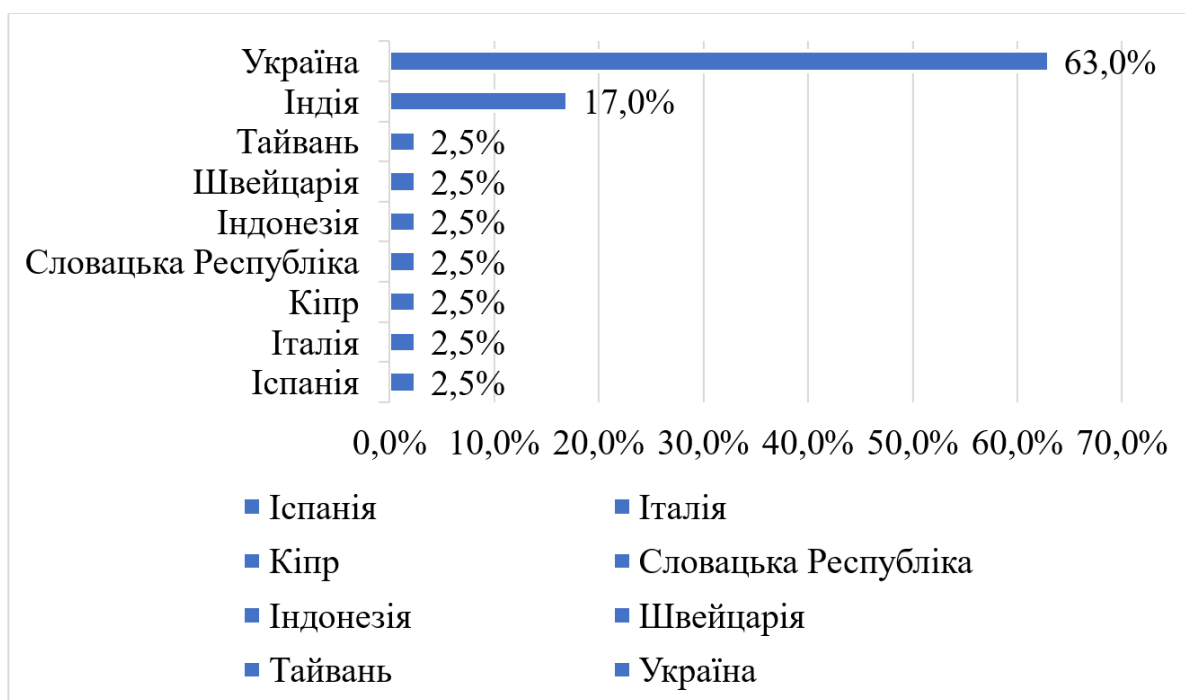


Рис. 3.2 Розподіл антигеморагічних ЛП за країнами-виробниками  
Беззаперечним лідерами серед закордонних виробників є Тайвань – 17%. Інші представлені на рис. виробники майже порівну розподілили позиції між собою (рис. 3.2).

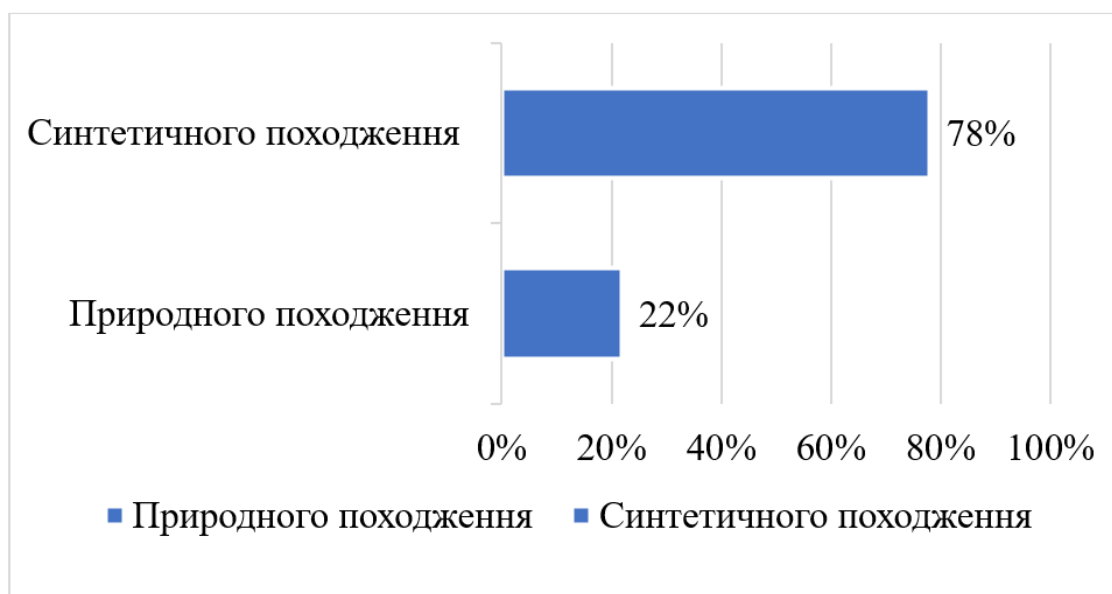


Рис. 3.3 Розподіл ЛП для лікування кровотеч за походженням АФІ

Як свідчать дані рис. 3.3., АФІ синтетичного походження у складі антигеморагічних ЛП у 3,5 рази перевищують такі природного походження (рис. 3.3).

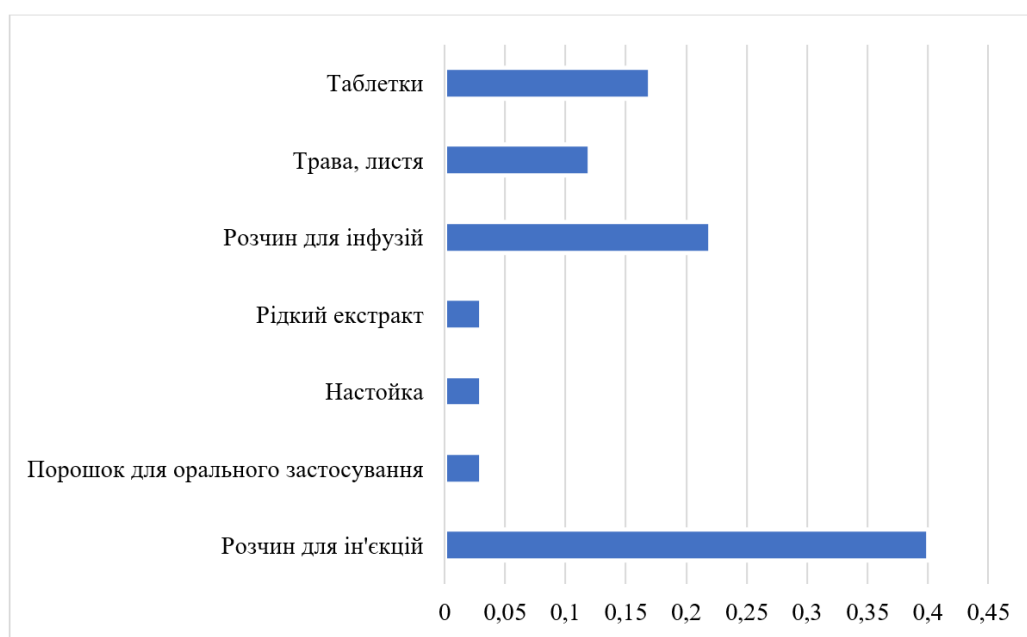


Рис. 3.4 Розподіл ЛП для лікування кровотеч за формами випуску

Аналіз рис. 3.4 підтверджує, що розчини для ін'єкцій та інфузій є лідерами з виробництва лікарських препаратів для лікування кровотеч, займаючи 40% та 22% відповідно. Це легко пояснюється термінальністю та невідкладністю стану пацієнтів. Таблетовані лікарські форми складають 17%, а фітопрепарати на основі лікарської рослинної сировини (ЛРС) у вигляді водних витяжок - 12%. На порошки для орального застосування, настойки та рідкі екстракти припадає по 3%.

Отже, детальний аналіз цієї інформації підтверджує потребу у створенні фітокомпозицій з кровоспинною дією як на промисловому, так і на екстемпоральному рівнях, враховуючи беззаперечні переваги фітопрепаратів та наявність достатньої вітчизняної сировинної бази.

### **3.2 Обґрунтування використання кислоти амінокапронової та аскорбінової при розробці екстемпоральної мікстури кровоспинної дії**

Ми вирішили використовувати ЛРС вільхи клейкої як основний АФІ рослинного походження через їхні особливості та різні етіологічні чинники внутрішніх кровотеч. У якості синтетичних компонентів були вибрані кислота амінокапронова та кислота аскорбінова.

Кислота амінокапронова відома своєю гемостатичною та антифібринолітичною дією, особливо ефективною при кровотечах, спричинених підвищеним фібринолізом. Її вплив полягає в блокаді активаторів плазміногену та частковому пригніченні плазміну. Крім того, препарат також пригнічує біогенні поліпептиди, зокрема кініни, сприяє стабілізації фібрину та його відкладенню в судинному руслі, стимулює агрегацію тромбоцитів та еритроцитів.

Амінокапронова кислота дійсно проявляє широкий спектр дій, серед яких важливе місце займає протиалергічна та противірусна активність. Крім того, вона сприяє підвищенню детоксикаційної функції печінки. Особливо

варто відзначити її здатність пригнічувати протеолітичну активність, яка асоціюється з вірусом грипу.

АФІ ефективно гальмує початкові етапи взаємодії вірусу з чутливими клітинами та пригнічує протеолітичний процес гемаглютиніну, що є важливим компонентом для інфекційної активності вірусу грипу. Це призводить до зменшення кількості дочірніх вірусів і зниження інфекційної активності.

Крім того, амінокапронова кислота сприяє поліпшенню деяких клітинних і гуморальних показників специфічного та неспецифічного імунного захисту організму від респіраторних вірусних інфекцій.

Аскорбінова кислота відіграє важливу роль у підтримці оптимального тканинного обміну та участь в окисно-відновних процесах. Вона активно взаємодіє з дегідроаскорбіновою кислотою, утворюючи систему перенесення протону гідрогену, що сприяє стабільності клітинних мембран. Також вона бере участь у синтезі речовини сполучної тканини судинної стінки, запобігаючи розвитку геморагічного діатезу.

Недостатнє споживання аскорбінової кислоти призводить до різних проблем, таких як кровотеча з ясен та слизових оболонок. Вітамін С також бере участь у обміні глюкози, катаболізмі холестерину та синтезі стероїдних гормонів. Під час стресових ситуацій рівень аскорбінової кислоти в організмі, зокрема в надниркових залозах, може значно знизитись, що підтверджує її участь у реакціях адаптації.

Крім того, аскорбінова кислота може мати антианемічну дію через вплив на обмін заліза. Вона відновлює тривалентне залізо у двовалентне, що забезпечує його транспортування з кровотоком.

Аскорбінову кислоту застосовують при гіповітамінозі С, цинзі, різних кровотечах (у тому числі маткових, легневих, носових, печінкових), геморагічних діатезах, кровотечах, які є симптомом променевої хвороби, а також при різних інтоксикаціях, нефропатіях у вагітних, аддісоновому кризі, передозуванні антикоагулянтів, переломах кісток та погано гранулюються ранах.

Для підбору доз синтетичних АФІ використовували результати літературного дослідження. Згідно узагальнених літературних даних, доза аскорбінової кислоти складає 0,5, а для кислоти амінокапронової для дорослих – 5,0 (середнє значення, що може варіювати залежно від інтенсивності та локалізації кровотечі).

Ураховуючи об'єм столової ложки, який відповідає разовій терапевтичній дозі ЕЛП, концентрація аскорбінової кислоти склала 3,5 %, а кислоти амінокапронової – 35 %. Оскільки амінокапронову кислоту рекомендують розчиняти в підсолодженій воді для збалансування смаку, до складу екстемпоральної мікстури доцільно включити коригуючий агент [3, 4 28, 35].

### **3.3 Перспективи використання екстракту стевії медової як коригенту смаку при розробці мікстури гемостатичної дії**



Основні активні речовини стевії – стевіозид та ребаудіазид. Ці глікозиди мають солодкий смак, що в 300 разів солодше за звичайний цукор, але не мають негативного впливу на здоров'я, тому стевія використовується як альтернатива цукру. Листя стевії багате на антиоксиданти – кверцетин, рутин, а також на мінеральні речовини,

такі як кальцій, фосфор, калій, цинк, хром, магній, селен, мідь, та вітаміни групи В, А, С, Е.

Лікарські препарати та дієтичні добавки, які включають стевію, можуть знижувати артеріальний тиск, стимулювати виведення зайвої рідини та підтримувати роботу серцевого м'яза. Вони також зміцнюють судини,

сприяють швидкому загоєнню ран, виведенню продуктів обміну, шлаків і солей важких металів. Стевія має антиоксидантні властивості, що запобігають утворенню та сповільнюють ріст ракових клітин, та позитивно впливає на функцію підшлункової залози й печінки (табл. 3.4) [3, 9].

Таблиця 3.4

### Номенклатура ЛП та ДД на основі ЛРС стевії медової

Назва, лікарська форма	Склад	Виробник
Лікарські препарати до складу яких входить ЛРС стевії медової		
Стевія загальнозміцнююча Збір 20 фільтр-пакетів по 1,0 г	Трава стевії	«Ліксуплідь», Україна
Дієтичні добавки до складу яких входить ЛРС стевії медової		
«Бактосила» Порошок 40 мг (40 стіків по 1г), 80 мг в пласт. банці	Лактитол, екстракт стевії сухий	«Стевіасан», Україна
Stevia Powder Extract Стевії Екстракт 36 г	Екстракт стевії (Stevia rebaudiana), інулін	Nature's Sunshine Products, США
Екстракт Стевії густий «Стевіасан» Густий екстракт фл. 50 мл	Екстракт стевії густий	«Стевіасан», Україна
Екстракт Стевії сухий «Стевіасан» Порошок 10 г	Екстракт стевії сухий	«Стевіасан», Україна
Стевії лист повітряно-сухий Картонна коробка по 50 г	Лист стевії гранульований	«Стевіасан», Україна
Таблетки з листям Стевії Таблетки 0,5 г, № 120 в пласт. банках	Листя суплідь стевії, густий екстракт «Стевіасан»	«Стевіасан», Україна

Підтверджено імуномодулюючі властивості стевіозиду *in vivo* (Sehar et al., 2008). Експерименти *in vitro* також підтвердили здатність стевіозиду збільшувати фагоцитарну активність і стимулювати проліферацію В і Т клітин

за впливу конкаваліну А. Крім того, під час низки досліджень було виявлено, що стевіозид сповільнює ріст злоякісних пухлин шкіри (Nakamura et al., 1995).

Однак, переважно екстракти стевії використовуються як замінювачі цукру та підсолоджувачі. З урахуванням гіркового смаку водного витяжки суплідь вільхи клейкої, доцільно використовувати рідкий екстракт стевії як коригента для покращення смакових якостей мікстури, над якою ведеться розробка.

### **3.4 Технологія та контроль якості екстемпоральної мікстури на основі настою вільхи клейкої суплідь**

Розмір частинок ЛРС суттєво впливає на ефективність процесу екстракції в його початкових етапах. Ця залежність прямо пропорційна, що означає, чим менше розмір рослинної сировини, тим швидше збільшується концентрація біологічно активних речовин у витяжці. Протягом перших 30 хвилин екстрагування, вміст активних речовин поступово зростає, але після цього часу досягає стабільного рівня незалежно від ступеня розмірності сировини, і практично не змінюється після 50 хвилин.

Крім розміру частинок сировини, на вихід БАР в екстрагент досягнення рівноважного стану в системі також впливають температура і гідродинамічні умови.

Так, висока температура під час екстрагування та енергійне перемішування сировини дійсно мають великий вплив на вихід біологічно активних речовин і кінцевий результат екстракції, порівняно з розміром частинок рослинної сировини.

У першому етапі дослідження було важливо визначити коефіцієнт водопоглинання досліджуваної лікарської рослинної сировини (ЛРС). Для цього суплідь вільхи клейкої було подрібнено до розміру  $5 \pm 0,25$  мм в масі 10,0 г. Потім цю сировину залили очищеною водою та нагрівали на водяній



бані протягом 15 хвилин. Після цього воду охолоджували протягом 45 хвилин при кімнатній температурі під щільною кришкою інфундирки.

Після охолодження водний витяжок проціджували, а залишкову сировину віджимали у перфорованій склянці інфундирки, після чого вимірювали об'єм отриманої водної витяжки.

Коефіцієнт водопоглинання розраховували, як середнє арифметичне результатів 5 паралельних визначень (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

**Результатів 5 паралельних визначень коефіцієнта водопоглинання  
( $K_v$ ) вільхи клейкої суплідь**

п/п	№	Маса, наважки, г	Об'єм водної витяжки, який необхідно отримати ( $V_1$ )	Об'єм водної витяжки, $cm^3$ ( $V_2$ )	ЛРС вільхи клейкої ( $K_v$ )
	1	10,0	100 ml	81,4	1,86
	2			81,8	1,82
	3			81,5	1,85
	4			81,8	1,82
	5			81,6	1,84

В результаті наших досліджень був визначений коефіцієнт водопоглинання ( $K_v$ ) вільхи клейкої суплідь, який складає 1,84 мл/г. Далі ми розраховували кількість води очищеної, використовуючи співвідношення між сировиною і екстрагентом у співвідношенні 1:10. Для отримання 100 мл настою суплідь вільхи клейкої потрібно відміряти:  $100 + (10,0 \times 1,84) = 118,4$  мл.

Згідно з інформацією Наказу Міністерства охорони здоров'я України N 40 від 07.02.1997 року, з вільхи клейкої суплідь готують настої.

Виготовлення екстемпоральної мікстури проводили згідно з вимогами Державної фармакопеї України 2.0, згідно Наказу МОЗ України № 812 «Про затвердження правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки», а також Стандарту МЗУ 42 - 4.5: 2015 «Вимоги до виготовлення

нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» (Затверджено Наказом МОЗ України № 398 від 01.07.2015 року) з використанням багатогніздного інфундирного апарату.

Властивостями, що визначають смак мікстур на основі водних витяжок ЛРС, є наявність специфічних смакових характеристик, які обумовлені наявністю різних біологічно активних речовин у складі витяжок. Флавоноїди і ефірні олії надають гіркий смак, полісахариди та сапоніни мають солодкий смак, органічні кислоти - кислий, а дубильні речовини - в'язучий смак. Для замаскування неприємних відчуттів і забезпечення прийнятних органолептичних властивостей використовуються коригенти смаку та запаху [3,4].

Оцінка органолептичних властивостей лікарського препарату проводиться комплексно і включає в себе оцінку смакових відчуттів, запахів, консистенції та інших параметрів.

Зазвичай вважають, що люди є більш чутливими до запахів, ніж до смаку, особливо це стосується старших людей, чутливість до запахів яких може збільшуватись у 3-5 разів. Це також пов'язано з віковими особливостями: жінки частіше виявляють більшу чутливість до запахів, ніж чоловіки. Різні захворювання, зокрема респіраторні, можуть спотворювати відчуття смаку і запаху. Однак при тривалому застосуванні лікарських засобів краще використовувати препарати з помірним смаком або взагалі без нього.

У деяких лікарських формах використовуються коригувальні речовини, які спрямовані на психоемоційне та смакове відштовхування пацієнта від неприємного смаку, присмаку або післясмаку. Для обґрунтування оптимального складу коригентів смаку екстемпоральних мікстур проводилося дослідження параметрів смаку та емоційних відчуттів за класичними методиками, такими як «смакова панель» А. В. Тенцової та «смакова карта» І. А. Єгорова.

Органолептичний метод оцінки коригентів, автором якого є А. В. Тенцова (див. методику у розділі 2), базується на оцінці інтенсивності

сприйняття відчуттів та емоцій під час аналізу. Група з 20 осіб оцінювала випробовувані коригенти за п'ятибальною системою. Індекс смаку обчислювали як середнє арифметичне значення відгуків усіх учасників випробувань. Чим вищий числовий індекс, тим вищий маскувальний потенціал коригенту.

Для коригування смакових характеристик екстемпоральної мікстури було розроблено декілька зразків з різною концентрацією екстракту стевії рідкого в діапазоні від 1 % до 5 %.

Порівняльний аналіз композицій «смакової карти» наведений у табл. 3.6

Таблиця 3.6

**«Смакова карта» дослідних зразків екстемпоральної мікстури  
гемостатичної дії**

№ зразка	Концентрація стевії екстракту рідкого, %	Оцінка основного смаку	Формула смаку	Загальний смак
1 (контроль)	–	$2,20 \pm 0,15$	K2Г2	Слабо кислий, слабо гіркий, в'язучий
2.	1	$3,20 \pm 0,10$	K2Г2O2	Слабо кислий, слабо гіркий, слабо солодкий, в'язучий
3.	2	$4,30 \pm 0,10$	K2Г2O2	Слабо кислий, слабо гіркий, слабо солодкий, в'язучий
4.	3	$4,70 \pm 0,15$	K1Г1O2	Не кислий, не гіркий, слабо солодкий, злегка в'язучий
5.	4	$4,20 \pm 0,10$	K1Г1O3	Не кислий, не гіркий, солодкий, злегка в'язучий
6.	5	$3,90 \pm 0,15$	K1Г1O4	Не кислий, не гіркий, сильно солодкий, злегка в'язучий

Отриманий результат порівняльного аналізу «смакової карти» показав, що дослідний зразок № 4, який містить концентрацію екстракту стевії на рівні 3%, володіє найбільш комфортним та прийнятним смаком. Цей зразок показав поліпшені органолептичні властивості порівняно з іншими композиціями.

Отже, в результаті проведених досліджень було отримано рецептурно-лікарську формулу (РЛФ), яка вважається комфортною та має поліпшені органолептичні властивості. Для її створення використовували рідкий екстракт стевії, який додавали до процідженої водної витяжки у відповідний контейнер.

Технологічний процес виробництва екстемпоральної мікстури наведено на рис. 3.5.

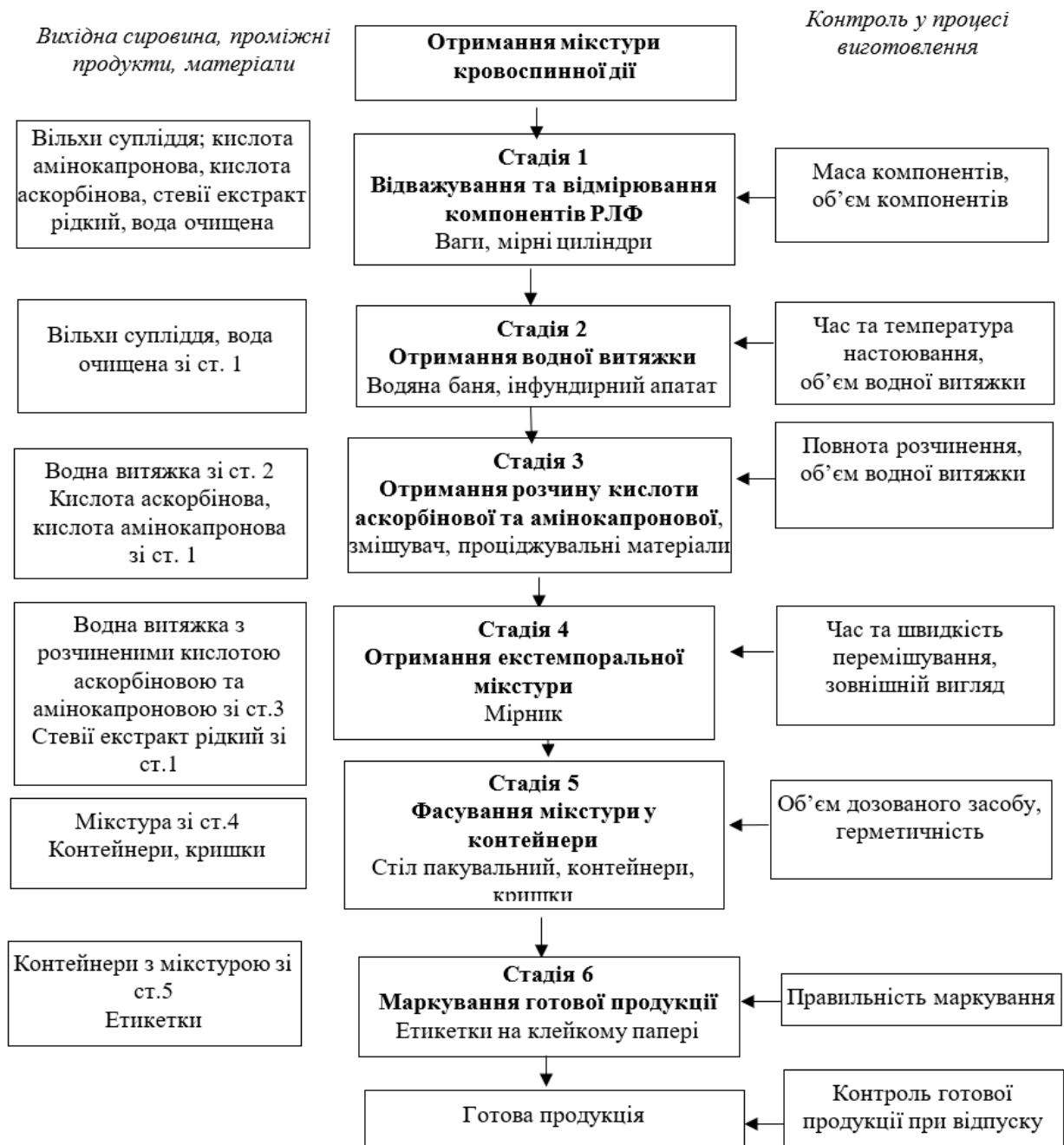


Рис. 3.5 Технологічна схема виготовлення екстемпоральної мікстури кровоспинної дії

Для здійснення контролю якості пропонованого препарату в процесі його виготовлення і зберігання ми вивчили найважливіші показники відповідності вимогам Державної фармакопеї України 2.0, Наказу МОЗ України № 812 «Про затвердження правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки», Стандарту МОЗ України «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» (СТ-Н МЗУ 42 - 4.5 : 2015). Якість екстемпорально розробленого препарату досліджували за наступними показниками: органолептичні (колір, запах), показник рН, кількісний вміст діючих речовин.

Результати дослідження показників якості препарату в процесі зберігання наведені в табл. 3.6.

Таблиця 3.6

**Результати дослідження показників якості екстемпоральної мікстури кровоспинної дії на основі ЛРС вільхи клейкої**

Показник	Значення
Зовнішній вигляд	Рідина коричневого кольору, слабо солодкого, злегка в'язучого смаку зі специфічним запахом. В процесі зберігання допускається утворення осаду
Фізико – хімічні властивості	
В'язкість, мПа·с	154,02 ± 3,01
Відносна густина, г / см <sup>3</sup>	1,241 ± 0,002
рН	3,20 ± 0,14
Об'єм вмісту упаковки, мл	101,5
Ідентифікація: якісні реакції на флавоноїди	
Розчин аміаку	Жовте забарвлення, що при нагріванні переходить у помаранчеве
2% розчин основного алюмінію ацетату	Жовто помаранчеве забарвлення
Розчин хлориду заліза	Брудно жовте забарвлення з коричневим осадом
Розчин хлориду алюмінію	Світло жовте забарвлення
Якісні реакції на аскорбінову кислоту	
Розчин азотної кислоти та срібла нітрату	Сірий осад
Якісні реакції на амінокапронову кислоту	
З розчином 0,1 М натрію гідроксиду та 0,1 % розчину	Синє забарвлення

нінгідрину фенолфталеїн)	(індикатор	
-----------------------------	------------	--

Як свідчать результатів табл. досліджений зразок за описом, значенням рН, відносною густиною, в'язкістю, ідентифікацією, кількісним визначенням та об'ємом вмісту контейнеру відповідає вимогам чинної НД.

### **Висновки до розділу 3**

1. Здійснено асортиментний аналіз ринку України щодо наявності препаратів кровоспинної дії за кодом АТС, міжнародними непатентованими назвами, виробниками, формами випуску, природою АФІ.
2. Досліджено перспективу використання стевії екстракту рідкого як коригенту смаку екстемпоральної мікстури гемостатичної дії, за результатами органолептичних досліджень запропоновано його концентрацію, яка склала 2 %.
3. Грунтуючись на аналізі рецептури та результатах літературно пошукових досліджень запропоновано дозування кислоти аскорбінової та амінокапронової у складі ЕЛП, що розробляється.
4. Запропоновано технологічну схему виготовлення екстемпоральної мікстури на основі настою вільхи клейкої суплідь та досліджено її якісні характеристики.

## ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Проведено бібліосемантичні дослідження щодо етіології, класифікації внутрішніх кровотеч.
2. Досліджено асортимент ЛРС, що володіє кровоспинною дією. Проаналізовано перспективи використання вільхи клейкої суплідь при розробці препаратів кровоспинної дії.
3. Здійснено асортиментний аналіз ринку України щодо наявності препаратів кровоспинної дії за кодом АТС, міжнародними непатентованими назвами, виробниками, формами випуску, природою АФІ.
4. Обґрунтовано вибір кислоти амінокапронової та аскорбінової як АФІ при розробці екстемпоральної РЛФ кровоспинної дії та визначено їх концентрації.
5. Запропоновано використання стевії медової екстракту рідкого як коригенту смаку при розробці технології мікстури гемостатичної дії та визначено його концентрацію.
6. Запропоновано технологічну схему виготовлення екстемпоральної мікстури на основі настою вільхи клейкої суплідь та досліджено її якісні характеристики.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аналіз обсягів реалізації рослинних лікарських засобів із кровоспинною дією. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12, №2(30). С. 196–201.
2. Боднар П. М., Свінціцький А. С. Абрагамович О. О. Внутрішня медицина: порадник лікарю загальної практики: навч. посібн. / За ред. А. С. Свінціцького. Київ: ВСВ «Медицина». 2014. 1272 с.
3. Вивчення коригуючого потенціалу допоміжних речовин у складі сиропу / Л. Л. Давтян та ін. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика* 28/2017. С. 438–445.
4. Вишневська Л. І., Шмалько О. О., Яковенко В. К., Мегалінський В. А. Технологічні дослідження з розробки основи коригованої лікарської форми. *Science Rise*. 2016. Vol. 4, № 4 (4). С. 4–9.
5. Вільха клейка – цілющі властивості та застосування в медицині: Лікарські рослини. URL: <https://zillya.in.ua/vilxa-klejka-cilyushhi-vlastivosti-ta-zastosuvannya-v-medicini/> (дата звернення: 19.10.2023).
6. Державна Фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий 196 фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1130 с.
7. Державна Фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
8. Державна Фармакопея України: в 3 т. ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Х.: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.



9. Державний реєстр лікарських засобів України. Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument>(дата звернення: 03.10.2023).
10. Екстрена медична допомога: догоспітальний етап: новий клінічний протокол. 2019. 317 с. URL: [https://moz.gov.ua/uploads/2/12737-dn\\_20190605\\_1269\\_dod.pdf](https://moz.gov.ua/uploads/2/12737-dn_20190605_1269_dod.pdf) (дата звернення: 05.10.2023).
11. Запорожан В. М., Татарчук Т. Ф., Бер А. Ю., Дубоссарська З. М. Національний консенсус щодо ведення пацієток із аномальними матковими кровотечами Асоціації гінекологів–ендокринологів України *Репродуктивна ендокринологія*. 2015. 1 (21). С. 7 – 14.
12. Карпюк У. В., Кисличенко В. С. Аналіз асортименту лікарських засобів гемостатичної дії. *Медична та клінічна хімія*. 2017. Т. 19. №2. С. 53–59.
13. Кисличенко В. С., Кузнецова В. Ю., Ю. С. Колісник. Про необхідність розробки монографії «Грициків трава» для введення до Державної Фармакопеї України. *Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика*. 23 (4). 2014. С. 281 – 287.
14. Кисличенко В. С., Кузнецова В. Ю., Колісник Ю. С. Визначення впливу кратності екстракції на вихід біологічно активних речовин з трави грициків звичайних. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії: матеріали I Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 7–8 листоп. 2014 р.* Х.: Видавництво НФаУ, 2014. С. 86–87.
15. Компендіум. Лікарські препарати. URL: <https://compendium.com.ua/uk/> (дата звернення: 14.10.2023).
16. Корпорація «Артеріум» : офіційний сайт. URL: <http://www.arterium.ua>. (дата звернення: 1.11.2023).
17. Котвіцька А. А., Костюк В. Г. Дослідження сучасних підходів до формування асортиментної політики вітчизняних фармацевтичних *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2016. Т. 2, №2. С. 37–43.

18. Котова Е. Е., Котов А. Г. Систематизація фармакопейних вимог до методів контролю якості лікарської рослинної сировини. Уніфіковані ТШХ-методики. *Фармаком*. 2015. № 1. С. 41–47.
19. Кровотеча. Крововтрата. Екстрена медична допомога : навч.посібник. / Ю. В. Шкатула та ін. ; за заг. ред. д-ра мед. наук, проф. Ю. В. Шкатули. Суми : Сумський державний університет, 2020. 132 с.
20. Кучмістова О. Ф., Кучмістов В. О., Шматенко В. В. Аналіз доступних фітопрепаратів для лікування інфікованих ран та дерматитів. *Проблеми військової охорони здоров'я*. 2014. Вип. 42(1). С. 316–329.
21. Маркетингові дослідження вітчизняного ринку антигеморагічних лікарських засобів. / С. А. Куценко та ін. *Social pharmacy in health care*. 2016. № 3. Р. 65–74.
22. Маткові кровотечі та якість життя жінки резолюція експертної ради / Ю. Г. Антипкін та ін. *Репродуктивна ендокринологія*. 3(47). 2019 . С. 8 – 12.
23. ПАТ «Дарниця» : офіційний сайт. Режим доступу: <http://www.darnitsa.ua/> (дата звернення 14.10.2023).
24. ПАТ «Київський вітамінний завод» : офіційний сайт. Режим доступу: <http://www.vitamin.com.ua/ua/> / (дата звернення 16.10.2023).
25. ПАТ «Фармак» : офіційний сайт. Режим доступу: <http://farmak.ua/ru> (дата звернення 19.10.2023).
26. Про затвердження Інструкції по приготуванню в аптеках лікарських форм з рідким дисперсійним середовищем: наказ МОЗ України від 07.09.93 № 197. *Відомості Верховної Ради України*. 1993.
27. Про затвердження правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки: Наказ МОЗ України від 17.10.2012 № 812. *Офіційний вісник України* від 23.11.2012 № 87.
28. Соловйов О. С., Тихонов О. І., Ярних Т. Г та ін. Проблема наукового обґрунтування технологій екстемпоральної рецептури та шляхи її вирішення. Повідомлення II. Порівняльний аналіз сучасних

- фармакопейних вимог до технології і контролю якості екстемпоральних лікарських засобів. *Фармацевтичний журнал*. № 2. 2014. С. 3 – 12
29. Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» СТ–Н МОЗУ 42 – 4.5 : 2015 / за ред. проф. О. І. Тихонова і проф. Т.Г. Ярних. Київ, 2015. 109 с. (Затверджено наказом МОЗ України № 398 от 01.07.2015 р.).
30. Федченкова Ю. А., Хворост О. П. Дослідження деяких фенольних сполук бруньок та листя вільхи клейкої. Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. 2015. Вип. 24, кн. 5. С. 243–246.
31. Федченкова Ю.А., Хворост О.П. Встановлення умов кількісного визначення флавоїдів в листі вільхи клейкої. *Аналітична хімія у фармації: матеріали Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф.* (19-20 березня м. Харків), 2015 р. Х.: Вид-во НФаУ, 2015. С. 113–114.
32. Федченкова Ю.А., Хворост О.П. *Міждисциплінарний підхід в рішенні естетичних проблем в практиці косметолога: матеріали Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф.* (13 березня м. Харків), 2015 р. Х.: Вид-во НФаУ, 2019. С. 165–168.
33. Ярних Т. Г., Рубан О. І., Ольховська А. Б. Аналіз асортименту антигеморагічних лікарських засобів на вітчизняному фармацевтичному ринку. *Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики : IV Міжнар. наук.-практ. Internet-конф.* (Харків, 24–25 берез. 2016 р.) : зб. наук. ст. Харків : НФаУ, 2016. С. 362–363.
34. Chaudhary A., Bhatia B. K. Relationship between thyroid disorder and abnormal menstrual bleeding. *Int. J. Cur. Res. Rev.* 2021. № 13 (02). P. 29–32. doi: 10.31782/IJCRR.2021.13216.
35. Comparative analysis of maple syrups and natural sweeteners: carbohydrates composition and classification (differentiation) by hpaec-pad and ftir spectroscopychemometrics/ Erika Mellado-Mojica, Navindra P. Seeram, Mercedes G. López. *Journal of Food Composition and Analysis*. 2016. Vol. 52. P. 1–8.

36. European Commission. Public health. Register. Full Human ATC list URL.: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/atc.htm>
37. Fedchenkova Ya. A., Khvorost O. P. The research of organic acids in black alder *Alnus glutinosa* (L.) Gaertn. bud and leaves. *Вісник фармації*. 2014. № 3 (79). С. 51–53.
38. Khafaga A., Goldstein S. R. Abnormal Uterine Bleeding. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2019. Vol. 46 (4). P. 595–605.
39. Marnach M. L., Laughlin-Tommaso S. K. Evaluation and Management of Abnormal Uterine Bleeding. *Mayo Clin. Proc.* 2019. Vol. 94 (2). P. 326–335.
40. Suman S., Sinha G. An analytical study to evaluate the relationship between thyroid dysfunction and abnormal uterine bleeding. *Int. J. Health and Clin. Res.* 2020. Vol. 3 (4). P. 189–191.
41. The European Pharmacopoeia. 9th ed. Strasbourg, 2018. Vol. 6. URL: <http://online6.edqm.eu/ep900/> (Date of access: 12.06.2020).
42. USP Pharmacists' Pharmacopoeia. 2nd ed. Rockville, 2008. 1519 p.
43. Wouk N., Helton M. Abnormal Uterine Bleeding in Premenopausal Women. *Am. Fam. Physician.* 2019. Vol. 99 (7). P. 435–443.

# ДОДАТКИ



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ



## СЕРТИФІКАТ УЧАСНИКА

Цим засвідчується, що

**Дорошенко В.**

**Науковий керівник: проф. Зуйкіна С.С.**

брав(ла) участь у роботі

XXX Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів

**«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»**

В.о. ректора  
Національного фармацевтичного  
університету



Алла КОТВИЦЬКА

17-19 квітня 2024 р. м. Харків



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ  
НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

МАТЕРІАЛИ  
XXX МІЖНАРОДНОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ  
КОНФЕРЕНЦІЇ МОЛОДИХ ВЧЕНИХ ТА СТУДЕНТІВ

17-19 квітня 2024 року  
м. Харків

Харків  
НФаУ  
2024

Кіпр. Як можна помітити в переліку немає України, тому що жодне українське фармацевтичне підприємство не виробляє Цефуроксим у лікарській формі – таблетки. Комбінована терапія двома або більше антимікробними препаратами вважається потенційно ефективним засобом мінімізації частоти виникнення бактеріальної резистентності (Eliopoulos and Moellering, 1991). У зв'язку з цим фармацевтичною промисловістю запропоновано низку комбінацій антибактеріальних препаратів включаючи ампіцилін/сульбактам, триметоприм/сульфаніламід, триметоприм/сульфадиметоксин та флорфенікол/тилозин. Тоді як цефуроксим міг гарно поєднуватися з флорфеніколом.

Відповідно до біофармацевтичної системи класифікації (БСК), цефуроксим ацетил є погано розчинним у воді препаратом, що має властивості II класу з низькою розчинністю, але високою проникністю (woo, chang, 2000). Розчинність і проникність є важливим параметром в рецептурі стандарту розробки та регулювання. Для II класу БСК стадією обмеження швидкості або найповільнішою стадією є вивільнення препарату

Розглянувши всі можливі варіанти і джерела літератури, можна зробити висновок, що Цефуроксим в лікарській формі – таблетки необхідний на українському фармацевтичному ринку, і для його зменшення виникнення бактеріальної резистентності та підвищення бактеріостатичної та бактерицидної дії пропонуємо комбінацію з флорфеніколом. Були проведені дослідження, які показали синергічну або адитивні взаємодії між багатьма бактеріостатичними та бактерицидними агентами. Наприклад, синергічна або адитивна взаємодія між бактерицидними пеніциліном/цефалотиним та бактеріостатичним ролітетрацикліном (daschner, 1976). послідовно комбінація флорфеніколу з амоксициліном/цефуроксимом в даному дослідженні призвело до синергічної/адитивної взаємодії залежно від досліджуваних видів бактерій E.coli, S.aureus, S.choleraesuis, P.mirabilis. Комбінація флорфеніколу та амоксициліну /цефуроксиму призвела до багаторазового зниження мінімальної інгібувальної концентрації амоксициліну/цефуроксиму порівняно з окремими препаратами. Найкраща активність була отримана, коли комбінація складалася щонайменше на 50% з флорфеніколом.

**Висновки.** Хімічне поєднання цефуроксиму з флорфеніколом можна спробувати використати як в ветеринарній фармацевтиці так і на фармацевтичній розробці ліків для людини. Тоді підвищиться попит на вироблення цефуроксиму в лікарській формі - таблетки на українському ринку.

#### **ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ ВЛЪХИ КЛЕЙКОЇ СУПЛІДЬ ПРИ РОЗРОБЦІ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОЇ МІКСТУРИ ГЕМОСТАТИЧНОЇ ДІЇ**

Дорошенко В.

Науковий керівник: проф. Зуйкіна С.С.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

zujkin.svetlana@gmail.com

**Вступ.** З огляду на мінливість фармацевтичного ринку, економічної та політичної ситуації в країні, аналіз асортименту антигеморагічних лікарських засобів дозволяє виявити чинники, що впливають на надання фармацевтичної допомоги хворим, і окреслити напрями оптимізації фізичної та економічної доступності препаратів досліджуваного сегменту.

Створення вітчизняних лікарських препаратів кровоспинної дії з урахуванням численних травмованих як серед військових, так і цивільного населення, дозволить своєчасно надати допомогу та запобігти масивним кровотечам, зберегти здоров'я та життя українців.



XXX Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених та студентів  
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»

---

**Мета дослідження** – вивчити асортимент антигеморагічних засобів, що представлені на вітчизняному фармацевтичному ринку, виявити місце препаратів рослинного походження та дослідити перспективи використання лікарської рослинної сировини (ЛРС) вільхи клейкої при створенні лікарських препаратів (ЛП) кровоспинної дії.

**Матеріали та методи.** Використано аналітично-порівняльний, системно-аналітичний, маркетингові, математично-статистичний, описовий та логічні методи аналізу.

**Результати дослідження.** Гемостатичні засоби рослинного походження, зазвичай, прискорюють процес згортання крові та мають помірну кровоспинну дію. Їх призначають для зменшення кровотеч при геморагічних діатезах, гемороїдальних, носових, легеневих, ниркових, маткових та кишкових кровотечах.

Аналіз фармацевтичного ринку показав, що він переважно представлений препаратами синтетичного походження, лише підгрупа В02В Х «Інші гемостатичні засоби для системного застосування» складається майже на 60 % з рослинних препаратів. За частотою продажу гемостатичні засоби рослинного походження (перцю водяного екстракт рідкий, деревію трава) є одними з лідерів. Крім того, за даними аналітичної системи «Pharm-Xplorer»/«Фармстандарт», препарати В02В Х06\*\* «Гемостатичні засоби рослинного походження» багато років поспіль займали лідируючі місця за обсягами реалізації в натуральному виразі.

Проте, з огляду на нагальну потребу у кровоспинних препаратах, наразі не всі можливі лікарські рослини реалізували свій потенціал як джерела ЛП гемостатичної дії.

На тлі вищевикладеного нами була розглянута ЛРС вільхи клейкої. В результаті досліджень у супліддях вільхи клейкої знайдено 7 сполук фенольної природи, в листі – 4 речовини цієї групи. Спільними для обох видів сировини були галова кислота, епікатехін і епікатехінгалат. Лише у супліддях виявлено вільну елагову кислоту, галокатехін, катехін та епігаллокатехін.

Завдяки хімічному складу та достатній сировинній базі вільхи клейкої супліддя є перспективною сировиною для розробки екстемпоральної мікстури для комплексного лікування та реабілітації хворих, що зазнали внутрішніх кровотеч.

**Висновки.** Проаналізовано вітчизняний фармацевтичний ринок гемостатичних препаратів, визначено частку ліків рослинного походження. На підставі проведених досліджень визначено, що розробка лікарських препаратів на основі рослинної сировини кровоспинної дії є перспективною та необхідною. Грунтуючись на результатах вивчення хімічного складу вільхи клейкої суплідь, доведено перспективність їх використання при розробці екстемпоральної мікстури кровоспинної дії.

#### ПІДБІР СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК ДЛЯ РОЗСМОКТУВАННЯ З РОСЛИННИМИ ЕКСТРАКТАМИ

Євсюков Д.В.

Науковий керівник: проф. Сліпченко Г.Д.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

galinaslipchenko@ukr.net

**Вступ.** Проблеми зі здоров'ям може переживати кожен з нас, особливо сьогодні, коли ми живемо в умовах повномасштабної війни. Величезний потік негативної інформації, активні бойові дії, хвилювання за рідних, які перебувають на війні, втрата контролю за життям — далеко неповний перелік стресових чинників, які впливають на психологічний та фізичний стан українців. Наслідки можуть бути найрізноманітніші — депресія, безсоння, емоційний

*Додаток Б*

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

# ГРАМОТА

за участь

отримав(ла)

**Дорошенко Валерія**

у секційному засіданні студентського наукового товариства кафедри  
аптечної технології ліків

XXX Міжнародна науково-практична  
конференція молодих вчених та студентів  
**"Актуальні питання створення нових  
лікарських засобів"**

В.о. ректора  
Національного фармацевтичного  
університету



Алла КОТВИЦЬКА

17-19 квітня 2024 р.  
м. Харків

