

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

**Факультет фармацевтичних технологій та менеджменту
Кафедра промислової технології ліків та косметичних засобів**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему «Розробка технології твердих дозованих лікарських форм
на основі сухого екстракту кукурудзи стовпчиків»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи ТФПм19 (5,5з)-02
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Технологія фармацевтичних препаратів

Дарина КОЛОМІЄЦЬ

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
промислової технології ліків та косметичних засобів

к.фарм. н., доцент **Ніна НІКОЛАЙЧУК**

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
біотехнології к.фарм.н., доцент **Ольга КАЛЮЖНАЯ**

Харків – 2025 рік

АНОТАЦІЯ

В роботі представлені результати досліджень щодо розробки складу технології капсул з сухим екстрактом та комбінованих таблеток з ентеросорбентом. Проведено вибір методу приготування маси для капсулювання, за фармакопейними методиками визначено основні показники якості.

Робота складається з наступних частин: вступ, огляд літератури, вибір методів дослідження, експериментальна частина, загальні висновки, перелік використаних літературних джерел, загальний обсяг роботи 43 сторінка, містить 5 таблиць, 2 рисунків, 37 джерел літератури.

Ключові слова: сухий екстракт, капсули, таблетки, грануляція, ентеросорбенти

ANNOTATION

The paper presents the results of research on the development of the composition of the technology of capsules with dry extract and combined tablets with enterosorbent. The method of preparing the mass for encapsulation was selected, and the main quality indicators were determined according to pharmacopoeial methods.

Work consists of next parts: an entry, review of literature, choice of research methods, experimental part, general conclusions, list of the used literary sources general volume of work a 43 page, contains 5 tables, 2 drawing, 37 sources of literature.

Keywords: dry extract, capsules, tablets, granulation, enterosorbents

ЗМІСТ

	Вступ	5
1	Розділ Кукурудза звичайна як перспективне джерело біологічно активних речовин. Гепатопротектори рослинного походження	8
1.1	Кукурудза звичайна як перспективне джерело біологічно активних речовин.....	8
1.2	Хімічна вивченість	9
1.3	Фармакологічна вивченість	10
1.4	Гепатопротекторні засоби рослинного походження	13
1.5	Застосування сорбентів у фармації і медицині	20
1.6	Використання сорбційних процесів в технології систем доставки лікарських речовин	23
	Висновки до розділу 1	26
2	Об'єкти та методи дослідження	27
2.1	Об'єкти дослідження	27
2.2	Методи досліджень	28
	Висновки до розділу 2	30
3	Розділ 3...Експериментальна частина	31
3.1	Розробка технології екстракту кукурудзи стовпчиків з приймочками сухого і вивчення його фармакологічної активності	31
3.2	Розробка технології твердих дозованих лікарських форм на основі екстракту кукурудзи стовпчиків з приймочками сухого	35
3.3	Розробка комплексної таблетованої лікарської форми з екстрактом кукурудзи стовпчиків з приймочками сухим і ентеросорбентом ...	38
	Висновки до розділу 3	42
	Висновки	43
	Список використаних джерел	44
	Додатки	48

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФІ – активні фармацевтичні інгредієнти
БАР – біологічно активні речовини
ВЕРХ – високоефективні рідинна хроматографія
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
ВУМС – вуглець мінеральний сорбент
ДФУ – Державна фармакопея України
ЕФЛ – есенціальні фосфоліпіди
ЛЗ – лікарські засоби
ЛФ – лікарська форма
ТЛФ – тверді лікарські форми
ТШХ – тонкошарова хроматографія
ФС – фармакопейна стаття
ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ВСТУП

Актуальність теми. Кукурудза звичайна (*Zea mays L.*) - рослина сімейства пакові (*Grammineae*), офіційною лікарською сировиною якої є стовпчики з приймочками, зареєстровані в державному реєстрі лікарських засобів, в якості жовчогінного препарату.

Кукурудза звичайна - одна з найдревніших рослин, введених в культуру; культивується по всій території України.

За даними державної служби статистики посівні площі в Україні постійно зростають і останніми роками становлять 4-5 млн. га. На частині цих площ агро-виробники практикують повторне або беззмінне вирощування кукурудзи. Широко кукурудза культивується і як лікарська рослинна сировина. При встановленні якості цієї лікарської рослинної сировини виробники орієнтуються на вимоги ДФУ 2.2, ФС «Кукурудзи стовпчики з приймочками^N».

Згідно з даними зарубіжних авторів основними групами фенольних сполук кукурудзи стовпчиків з приймочками є флавоноїди (аглікони і С-глікозиди флавонів, в основному, похідні лютеоліну), фенолокислоти (хлорогенова, каваова, ферулова кислоти) і дубильні речовини гідролізованої групи.

У офіційній медицині кукурудзи стовпчики з приймочками використовуються з першої половини ХХ століття в якості жовчогінного, сечогінного, гемостатичного засобу. Проте, з урахуванням сучасних даних, спектр фармакологічної активності лікарських засобів на основі кукурудзи стовпчиків з приймочками може бути розширений. Найбільш перспективним є створення препаратів гепатопротекторної дії, оскільки, окрім вказаної фармакологічної активності, кукурудзи стовпчики з приймочками мають протизапальну, антиоксидантну і жовчогінну дію.

Незважаючи на вищевикладене, нині відсутні офіційні лікарські препарати на основі цього виду сировини. Препарати рослинного походження є найбільш затребуваною групою гепатогіротекторів, яка на фармацевтичному ринку

країни представлена в основному препаратами зарубіжного виробництва. Перспективним напрямом розробки гепатопротекторів, окрім пошуку нових рослинних джерел БАР, являється також створення комплексних препаратів, що містять компоненти, що відрізняються по механізму гепатопротекторної активності. На особливу увагу, на наш погляд, заслуговує комбінація рослинних препаратів з ентеросорбентами, що використовується в комплексній терапії гепатитів, але що не знайшла досі втілення в одній лікарській формі.

Вищевикладені факти свідчать про актуальність проведення комплексних фітохімічних досліджень кукурудзи стовпчиків з приймочками, а також необхідність розробки фітопрепаратів на їх основі і розширення спектру їх застосування в медичній практиці.

Мета дослідження Метою дослідження являється комплексне вивчення хімічного складу БАР гідрофільної фракції кукурудзи стовпчиків з приймочками, і розробці на їх основі лікарських препаратів гепатопротекторної дії.

Задачі дослідження. Відповідно до поставленої мети визначені наступні завдання:

- Вивчити хімічний склад БАР гідрофільної фракції кукурудзи стовпчиків з приймочками.
- Розробити раціональну технологію отримання екстракту кукурудзи стовпчиків з приймочками сухого.
- Розробити склад і технологію капсульованої лікарської форми на основі екстракту кукурудзи стовпчиків з приймочками сухого, а також провести оцінку її якості.
- Експериментально обґрунтувати склад і оптимальну технологію комбінованих таблеток екстракту кукурудзи стовпчиків з приймочками сухого з ентеросорбентом.

Об'єкт дослідження. Об'єктом дослідження стали кукурудзи стовпчики з рильцями. Кукурудза цукрова, також маїс (лат. *Zéa máys*) - однорічна трав'яниста культурна рослина, єдиний культурний представник роду Кукурудза (*Zea*) сімейства Злаки (Poaceae).

Предмет дослідження. склад, технологія та методи контролю якості твердих лікарських форм.

Методи дослідження включали комплексний аналіз джерел наукової літератури, проведення досліджень, теоретичне узагальнення отриманих даних та їх логічний аналіз.

Практичне значення отриманих результатів (за наявності) На підставі проведених експериментів розроблена раціональна технологія і створений ефективний стабільний екстракційний препарат з кукурудзи стовпчиків з приймочками, на основі якого розроблені склад і технологія капсул і комбінованих з енте-росорбентом ВУМС-1 таблеток.

Елементи наукових досліджень (за наявності) Проведене поглиблене комплексне вивчення хімічного складу БАР гідрофільної фракції (флавоноїди, фенолокіслоти, дубильні речовини, полісахариди) кукурудзи стовпчиків з приймочками. Теоретично обґрунтована і експериментально підтверджена технологія отримання сухого екстракту методом багатоступінчастого протитечійного екстрагування з наступним згущуванням і вакуумною сушкою. Вивчені технологічні властивості екстракту, вибраний оптимальний склад і розроблена технологія отримання капсульованої лікарської форми на його основі.

Апробація результатів дослідження і публікації (за наявності) участь у конференції з доповіддю та написанням статті «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» : Матеріали XI Міжнародної науково-практичної конференції, (27 листопада 2024 р., м. Харків). – Х.: Вид-во НФаУ, 2024.

Доповідь на конференції « V Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «YOUTH PHARMACY SCIENCE», 10-11 грудня 2024 рік, м. Харків

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків, списку використаної літератури та доповнень. Зміст роботи викладено на 43 сторінках основного тексту і містить 5 таблиць і 2 рисунки.

РОЗДІЛ 1

Кукурудза звичайна як перспективне джерело біологічно активних речовин. Гепатопротектори рослинного походження

Пошук рослин, які можуть бути джерелом біологічно активних речовин, з метою створення високоефективних лікарських засобів є одним із основних завдань сучасної фармацевтичної науки. Особливо це стосується рослин, які мають багатовікову історію використання у народній медицині. До таких рослин належить кукурудза звичайна (*Zea mays* L.) - однорічна однодомна трав'яниста рослина родини злакових [1], яка досягає у висоту 1-3 м, має сильно розвинену мичкувату кореневу систему. Стебла поодинокі, прямі, дерев'яніючі біля основи, діаметром 2-3 см і більше, всередині заповнені пухкою паренхімною тканиною. Листки чергові, пластинка листка широка, ланцетно-лінійна або широколінійна. Маточкові (жіночі) квітки зібрані в складні колосся, зазвичай звані качанами, що сидять у пазухах стеблових листків, звичайно по 1-2 на кожному стеблі. Качани закриті листям, з верхньої частини яких при цвітінні виступають ниткоподібні приймочки зі стовпчиками, звисають у вигляді пучка. Плід - велика, гола, округла, стисла або ниркоподібна зернівка [2].

1.1. Кукурудза звичайна як перспективне джерело біологічно активних речовин

Кукурудза (лат. *Zea mays* L.) відноситься до сімейства злакових (лат. Poaceae, або Gramineae). Рід Кукурудза (лат. *Zea*) включає 4 сорти однорічних трав'янистих рослин.

Наукова родова назва утворена від греч. *zeia* (хліб, полба), пов'язано з *zaō*, *zen* (жити, життя). Видова назва утворена від мексиканської або перуанської назви кукурудзи (*mahiz* або *mahis*). Слово проникло в європейські мови після подорожі Колумба. Кукурудза - прадавня хлібна культура індіців Південної Америки. Кукурудзу стали розводити в садах Іспанії як заморська дивовижна рослина.

Незабаром її стали культивувати. У Росію кукурудза потрапила через Крим. Російська назва кукурудза - від іспанського *susugicho*.

1.2. Хімічна вивченість

Кукурудза звичайна (*Zea mays* L.) - рослина сімейства злакові; традиційно служить одним з джерел біологічно активних речовин (БАР) рослинного походження. У офіційній медицині використовують стовпчики з рильцями кукурудзи, в склад яких входить цілий комплекс біологічно активних речовин.

У медицині застосовують кукурудзяні стовпчики з рильцями, які містять фітостерини (цитостерин, ситостерол, стигмастерин), ефірна і жирна олія (до 2,5%), гіркі глікозиди (1%) алкалоїди, флавоноїди, сапоніни (3%), інозит, криптоксантин, вітаміни (К1, В1, В2, В6, С, Е, D), пантотенова кислота, камедь (3,8%), смоли (2,7%), гіркота, мікроелементи (залізо, марганець, мідь, хром, алюміній). Насіння, ендосперм насіння кукурудзи і кукурудзяне масло також містять широкий спектр біологічно активних речовин і застосовуються в лікувальній практиці. Важливим компонентом насіння є крохмаль, що має обволікаючі властивості. У кукурудзяному маслі містяться ненасичені жирні кислоти (80%), фосфатиди (1,5%), токоферол.

У листі кукурудзи знайдені флавоноїди, каротиноїди, стерини і тритерпенові сапоніни. Кукурудзяні рильця містять аскорбінову кислоту, вітамін К, жирне масло, сліди ефірної олії, гіркі речовини, сапоніни, смоли ситостерол, стигмастерол.

Основними біологічно активними сполуками приймочок зі стовпчиками кукурудзи є флавоноїди: зокрема 6-С-глікозилфлавоїди, з яких основним є маїсін. У числі флавоноїдів присутні глікозид лютеолін, невелика кількість 6-С-глікозиланалогів апігеніну і хрізоеріола; маїсін-3'-метил ефір; рутин; антоціанідини і флаван-4-оли (лютеофорол, апіфорол). Із сировини ізольовані: флавоно-С-глікозиди (хрізоеріол-6-С-Р-фукупіранозид і хрізоеріол-6-С-Р-боівінопіранозил-7-О-Р-глюкопіранозид. Також містяться жирні олії (приблизно 2%, включаючи пантотенову та лінолеву кислоти); ефірна олія (приблизно 0,2%, що містить кар-

вакрол, а-терпінеол, ментол і тимол); сапоніни (2-3%); таніноподібні поліфеноли (приблизно 12%, головним чином проантоціанідини); алкалоїди (0,05%), стероїди (стігматостерол і сітостерол); вітамін К слиз (порівняно багатий калієвими солями), каротиноїди [3, 4, 5]. Приймочки зі стовпчиками кукурудзи містять цінні мікроелементи, які сприяють засвоєнню вітамінів, у тому числі К, Se, 2п, Са, Mg, Fe, Р [6].

Насіння містить 65-70% вуглеводів, в основному крохмалю (до 61,2%), жирні олії (4-6%), пентозани (до 4,7%), речовини алкалоїдного характеру (близько 0,21%), а також вітаміни: В1 (0,15-0,2 мг%), В2 (близько 100 мг%), нікотинову кислоту (1,8-2,6 мг%), пантотенову кислоту (близько 0,7 мг%) і біотин (до 77 мг%). Кукурудзяна олія багата вітаміном Е [6].

1. 3. Фармакологічна вивченість

У наш час кукурудза широко використовується в народній медицині багатьох країн. Приймочки зі стовпчиками кукурудзи застосовувалися зовнішньо у медицині індіанців майя, інків і в американській народній медицині для лікування синців, шишок, наривів, забитих місць, опіків, бешихових запалень, дерматиту і зовнішніх запалень [7].

У науковій та народній медицині використовують приймочки зі стовпчиками та кукурудзяну олію. Приймочки зі стовпчиками кукурудзи використовуються для підтримуючого лікування хронічного нефриту [8], вони діють також на функцію печінки, внаслідок чого збільшується секреція жовчі, зменшується її в'язкість, питома вага і вміст білірубіну [3]. Застосовують кукурудзяні приймочки також при гострих і хронічних циститах і уретритах, при лікуванні хвороб серця (як діуретичний засіб), гіпертонії, ревматизму і цукрового діабету [9, 10, 11, 12].

Для внутрішнього застосування приймочки зі стовпчиками кукурудзи використовуються при лікуванні подагри, гастриту, надлишку жовчі, алкоголізму, захворювань простати, нічного нетримання сечі і коклюшу, як седативний і про-

носний засоби [13, 14, 15, 16, 17]. Приймочкам зі стовпчиками кукурудзи притаманна антиоксидантна активність [18,19].

Препарати рилець кукурудзи звичайною використовують як жовчогінні, сечогінні засоби. Відвар і настій з кукурудзяних рилець призначають при холангітах, холециститах, ентероколітах і інших захворюваннях шлунково-кишкового тракту при набряках, пов'язаних із захворюваннями серцево-судинної системи і хворобами нирок. Тривалий прийом препаратів кукурудзяних рилець сприяє розчиненню каменів (карбонати, урати і фосфати) в сечоводах і бруньках. Препарати кукурудзи в якості кровоспинних засобів можуть бути використані при геморагічному діатезі і маткових кровотечах.

У дослідженнях, проведених у Китаї і у колишніх республіках СРСР, вказується, що кукурудзяні приймочки знижують кров'яний тиск, прискорюють згортання крові, збільшують кількість протромбіну, завдяки вмісту вітаміну К. Рекомендують кукурудзяні приймочки при крововиливах, гіпотромбінемії, маткових кровотечах, кровотечі з носа та ін. [20].

Екстракт приймочок зі стовпчиками кукурудзи проявляв діуретичну дію на щурів при введенні всередину в дозі 0.6 г на тварину [21, 22]. Аналогічним чином 50% екстракт свіжих приймочок зі стовпчиками виявляв діуретичну дію при внутрішньо-шлунковому введенні щурам у дозі 40 мл / кг [23]. Настій висушених приймочок зі стовпчиками кукурудзи додавався щурам у питну воду в дозі 2 г / л (виходячи з сухої маси сировини). Було відзначено діуретичну дію з пониженням концентрації магнію та фосфатів у сечі. Ці ефекти не спостерігалися, якщо тварини отримували корм з високим вмістом протеїнів або вуглеводів [24].

Після відділення зерна від зародків з останніх шляхом віджиму під пресом або екстракцією одержують кукурудзяну олію. Свіжа олія прозора, золотисто-жовтого кольору, запах слабкий, має гарні смакові якості, добре засвоюється. Кукурудзяна олія сприятливо діє на обмін речовин. Цінність кукурудзяної олії визначається, в основному, вмістом ненасичених жирних кислот (80%) і фосфатидів (1,5%) [26]. Ненасичені жирні кислоти (лінолева, ліноленова, арахідонова) відносяться до речовин, які регулюють обмін холестерину. Ненасичені жирні ки-

слоти утворюють з холестерином розчинні сполуки і перешкоджають його відкладенню в судинній стінці. Фосфатиди кукурудзяної олії входять до складу клітинних мембран; особливо важливу роль вони відіграють у функції тканини мозку. Олія багата вітаміном Е (токоферолом). Кукурудзяна олія в сирому, нерафінованому вигляді рекомендується як допоміжний дієтичний засіб для профілактики і лікування атеросклерозу, ожиріння, при цукровому діабеті, хворобах печінки [27].

Кукурудзяна олія підвищує тонус жовчного міхура, посилює скорочення його стінок, регулює видільну функцію. Через 1-1,5 год. після прийому дози кукурудзяної олії тонус жовчного міхура зменшується, і він знову наповнюється свіжою жовчю. За характером дії кукурудзяна олія близько до яєчного жовтка. Приймати по 1 ст. л. 2 рази на день за 30-60 хв до їди.

Кукурудзяну олію рекомендують для профілактики і лікування атеросклерозу. Приймають по 25 г 3 рази на день під час їди. На фоні прийому масла знижується рівень холестерину в крові, поліпшуються загальне самопочуття, настрій і сон. Кукурудзяна олія застосовується місцево при опіках, тріщинах губ і шкірних покривів, а також при алергічному риніті.

У народній медицині є велика кількість рецептів, основу яких складають приймочки зі стовпчиками кукурудзи [28].

Настій приймочок зі стовпчиками кукурудзи використовують при хворобах нирок, зокрема при гломерулонефриті, циститі, уретриті. Найбільше поширені наступні рекомендації. Заливають 300 мл окропу 2-3 ст. л. сухої і подрібненої сировини, настоюють 30-40 хв та проціджують. Приймають по 2-3 ст. л. 3-4 рази на день за 10-15 хв до їди.

При гепатиті заливають 1 склянкою окропу 1 ч. л. подрібнених приймочок, настоюють 20 хв і проціджують. Приймають по 2-3 ст. л. 3-4 рази на день за 20 хв до їди. Для досягнення нормального ритму гепатобіліарної системи багатьом хворим буває достатньо 3-4 тижневого курсу лікування [30].

Медичною промисловістю випускається екстракт кукурудзяних приймочок зі стовпчиками рідкий (1:1), виготовлений на 70 % етанолі, який приймають по 30-40 крапель 2-3 рази на день як жовчогінний засіб [28].

Екстакти приймочок зі стовпчиками кукурудзи є офіційними монопрепаратами у Швейцарії, Франції, Іспанії та Португалії. На фармацевтичному ринку України присутні висушені приймочки зі стовпчиками кукурудзи (A05). Сировина входить до складу рослинних зборів гепатофіт (A05) і нефрофіт A04) та складної настойки поліфітол -1 (A05) [29].

Препарати з кукурудзяних рилець вживають як сечогінний, протизапальний, жовчогінний, кровоспинний засіб при лікуванні бруньок (сечокам'яній хворобі, нефриті, циститах), печінці (холециститах, гепатитах), при урологічних захворюваннях, набряках різного походження. Препарати кукурудзяних рилець чинять помірно заспокійливу дію, а також здатні зменшувати апетит.

Відвар із стовпчиків і рилець кукурудзи застосовується при хронічному гепатиті, некалькульозному холециститі, дискінезії жовчовивідних шляхів, набряклому синдромі слабкої вираженості, панкреатиті.

Кукурудзяне масло, що отримується із зародків кукурудзяного насіння регулює рівень холестерину в крові, знижує його відкладення на стінках судин, знижує ризик тромбоутворення і має жовчогінну дію.

Качани кукурудзи у відвареному вигляді з вершковим маслом вживаються при замках, хворобах печінки, подагрі, нефриті і при захворюваннях серцево-судинної системи.

1.4. Гепатопротекторні засоби рослинного походження

Згідно з даними ВООЗ за останні 20 років у всьому світі намітилася виразна тенденція до росту числа захворювань печінки, що обумовлюють високу смертність населення. Сьогодні у світі кількість хворих з різною гепатобіліарною патологією перевищує 2 млрд чоловік. Тільки у країнах СНД щорічно реєструється від 500 тис. до 1 млн чоловік, що страждають на те або інше захворювання печінки. У Україні за останні 10 років поширеність хронічних гепатитів і цирозів

печінки збільшилася не менше чим в 2,5 разу. Так, нині тільки на диспансерному обліку в Україні полягає більше 280 тис. хворих хронічним гепатитом різної етіології (652 на 100 тис. населення) і більше 40 тис. хворих цирозом печінки (128 на 100 тис. населення). Різкому збільшенню числа хворих з хронічними захворюваннями печінки сприяли збільшення рівня захворюваності вірусними і токсичними (алкогольними і медикаментозними) гепатитами, а також істотний ріст числа хворих з ожирінням і цукровим діабетом, які є головною причиною розвитку порівняно нової нозологічної форми - неалкогольної жировій хворобі печінки.

Сучасна програма комплексного лікування патології печінки включає два основні напрями: етіотропну і патогенетичну терапію. Етіотропна терапія, як правило, застосовується при вірусних гепатитах з парентеральним механізмом зараження і спрямована на пригнічення реплікації збудника захворювання і його елімінацію. Основу патогенетичної терапії складають препарати, що впливають на структуру і функцію гепатоцитів. Саме засоби патогенетичної терапії прийнято означати терміном «гепатопротектори». До них відносяться представники різних груп лікарських засобів, що підвищують стійкість гепатоцитів до патологічних дій; що посилюють їх знешкоджуючу функцію і сприяють відновленню порушених функцій печінкових клітин.

Дія гепатопротекторів спрямована на відновлення гомеостазу в печінки, підвищення її стійкості до дії патогенних чинників, нормалізацію функціональної активності і стимуляцію в печінці процесів регенерації.

На жаль, на сьогодні жоден з використовуваних в медичній практиці гепатопротекторів не задовольняє повною мірою цим вимогам, хоча останніми роками арсенал сучасних гепатозахисних засобів розширився за рахунок появи як синтетичних препаратів, так і нових природних засобів.

Загальноприйнятої класифікації гепатопротекторів не існує. Залежно від хімічної структури і походження виділяють декілька груп гепатопротекторів :

- препарати рослинного походження;
- препарати тваринного походження;
- препарати, що містять есенціальні фосфоліпіди (ЕФЛ);

- амінокислоти або їх похідні;
- вітаміни-антиоксиданти і вітаміноподібні з'єднання;
- препарати різних груп.

Нині найчастіше застосовують засоби рослинного походження (до 54%), тоді як на фосфоліпідні препарати доводиться 16%, а на інші засоби, у тому числі синтетичні, органопрепарати і препарати амінокислот - 30% від загальної кількості «істинних» гепатопротекторів. Існує представлення, що будь-який засіб, що представляється як «гепатопротектор», апріорі ефективний і безпечно в профілактиці і лікуванні будь-якого захворювання печінки. Особливо це стосується гепатопротекторів рослинного походження і численних широко рекламованих харчових добавок. Дійсно, згідно з експериментальними даними, багато з використовуваних нині гепатопротекторів, зокрема фітопрепаратів, мають протизапальні, антиоксидантні і імуномодулюючі властивості, а також перешкоджають прогресу фіброзу печінки. І хоча у багатьох дослідженнях показано поліпшення самопочуття і біохімічних показників функції печінки, для більшості подібних препаратів не існує переконливих доказів поліпшення гістологічної картини або вірусологічних параметрів. Позитивні або суперечливі результати відносно їх ефективності, приведені в літературі, частково можна пояснити методологічними недоліками досліджень, гетерогенністю популяцій хворих, відсутністю стандартизованих препаратів, а також нечіткістю і необ'єктивністю досліджуваних показників.

Головне завдання печінки - фільтрація сторонніх, токсичних, шкідливих речовин, робота органу безпосередньо пов'язана з функціональністю підшлункової залози, дванадцятипалої кишки, шлунку, а дисфункції завжди призводять до появи хронічних захворювань. Крім того, в медицині розрізняють до 50 різних хвороб, прямо або побічно пов'язаних зі збоями в роботі печінки : це нервові і ендокринні порушення, набряки, розлади кровообігу і інші прояви. Тому від препаратів, спрямованих на усунення причин захворювань печінки, потрібно комплексну дію.

Різні види хвороб печінки істотно погіршують якість життя, а за відновлення нормальної роботи цього органу відповідають ліки, чия дія поширюється на саму печінку, а також на жовчний міхур. Усі препарати для печінки і забезпечення її здорового функціонала - велика група гепатотропних засобів.

- Гепатопротектори (функції захисту і відновлення)
- Жовчогінні види препаратів (посилують порушений відтік жовчі)
- Холекінетики (підвищують тонус жовчного міхура)
- Холелітітичні ліки (розчинення холестерину і каменів в жовчному міхурі)

При порушеному травленні, болях в області печінки, а також в профілактичних цілях прийом препаратів для печінки допоможе позбавитися від неприємних симптомів і зупинити розвиток захворювання. Без своєчасної діагностики і лікування будь-якої з хвороб печінки, окрім явного погіршення самопочуття, порушується обмін речовин, вироблення гормонів і ферментів, підвищується рівень холестерину.

Засоби для профілактики, захисту і відновлення печінки

Проблеми з печінкою можуть виникнути з різних причин, і в кожному випадку знадобиться лікування, що відповідає діагнозу. Чинників, що чинять деструктивну дію на печінку немало :

- вірусні захворювання (гепатити);
- наслідки прийому токсичних складів;
- лікування медичними препаратами
- неправильне харчування і зайва вага;
- вживання спиртних напоїв і наркотичних засобів;
- генетична схильність;
- хронічні захворювання інших органів;
- несприятлива екологічна обстановка;
- малорухомий спосіб життя.

Вибирати дієві, ефективні ліки самотійно, без консультації лікаря, не коштує, оскільки без визначення причини дисфункції і відповідних діагнозу мето-

дів лікування захворювань печінки отримати результат досить складно, а варіантність курсу виявиться досить високою.

Багато видів препаратів з цієї категорії діють комплексно: знімають спазм, нормалізують відтік жовчі при її застої, обмін речовин, відновлюють мембранну цілісність клітин печінки. При цьому безпосередньо лікування, упродовж усього періоду, рідко супроводжується мінімальними побічними діями, а їх прояви незначні. Завжди можна скористатися рослинними препаратами, які складають найбільшу частину групи гепатопротекторів.

Есенціальні фосфоліпіди

Фосфатидилхолін (фосфоліпіди) - основна діюча речовина препаратів цього виду гепатопротекторів, має ліпотропну властивість: сприяє нормалізації і поліпшенню, транспортного і жирового обміну холестерину в печінці.

- Нормалізує білковий обмін
- Відновлює ліпідний обмін
- Уповільнює втрату ферментів
- Гальмує ріст сполучної тканини
- Зупиняє втрату ферментів, активних речовин

Препаратами на основі фосфоліпідів успішно користуються для лікування різної вираженості захворювань печінки, включаючи важкі вірусні, токсичні поразки, застосовують також в терапії при відновленні функцій організму - після курсів радіотерапії, радіаційного забруднення.

Захворювання, при яких можуть призначатися фосфоліпіди

- жирова дистрофія печінки
- алкогольні і вірусні гепатити
- фібрози і цирози печінки
- поразки залози при цукровому діабеті
- допоміжна терапія при псоріазі
- підготовка до операцій на печінку і відновлення після хірургічного втручання
- променева хвороба

- токсикоз при вагітності

Препарати для печінки з групи есенціальних фосфоліпідів : Есенціале форте, Есліал форте, Альвеофакт, Еслівер, Антралів, Ліпоїд ППЛ 400, Ліпоїд С, Резалют ПРО, Есенціальні фосфоліпіди.

Рослинні флавоноїди

Це природні антиоксиданти, натуральні, природні сполуки, їх механізм дії - знешкодження вільних радикалів (частки, що вражають оболонку клітини). Джерелами таких ліків є рослинні компоненти: куркума, чистотіл, рутка, росторопша плямиста. Як і медикаменти попередньої групи, препаратами рослинних флавоноїдів користуються при широкому спектрі захворювань печінки, їм віддають перевагу із-за мінімального списку побічних реакцій.

Окрім лікування хвороб печінки рослинні екстракти і засоби натурального походження чинять багатонаправлену дію: їх використовують, як спазмолітики, ліки, що покращують вироблення і відтік жовчі. Застосовуються для лікування хронічних уражень печінки, важких форм захворювань :

- Токсичні поразки з холестазом
- Хронічні гепатити
- Хіміо- і радіотерапія (включаючи курси лікування новоутворень)
- Алкогольні поразки
- Жирова дегенерація і дистрофія
- Наслідки вірусного гепатиту

Похідні амінокислот

У основі ліків цієї групи - засоби на основі декількох діючих речовин: аспартат орнітину, адеметіоніну, тіоктової (ліпоєвої) кислоти. Амінокислоти активно беруть участь в синтезі фосфоліпідів, обміні речовин, чинять протизапальну дію, сприяють регенерації, добре захищають клітини печінки від дії шкідливих і токсичних сполук. Такими препаратами ефективно знімають важкі форми інтоксикацій, а окрім курсу відновлення печінки призначають при лікуванні печінкової недостатності.

Крім того, амінокислоти чинять позитивну побічну дію на інші органи.

Жовчогінні засоби - холеретики і холекінетики

У програмі лікування печінки дуже часто передбачається регуляція роботи жовчного міхура. Нормальний відтік і виведення жовчі потрібний для здорового функціонування усього шлунково-кишкового тракту. За допомогою препаратів, що впливають на механізми роботи жовчного міхура, можна отримати комплексний фармакологічний результат:

- Посилити утворення жовчних кислот і жовчі клітинами печінки (холеретики)
- Сприяти виділенню, виведенню секреції в дванадцятипалу кишку:
- через стимуляцію жовчного міхура (холекінетики)
- розслабленням мускулатури жовчних шляхів (холеспазмолітики)

У практиці лікування різні види медикаментів цієї групи найчастіше чинять комплексну дію на роботу печінки - одночасно посилюючи секрецію жовчі, і в той же час, полегшуючи її вивід в кишечник.

Холеретики

До таких засобів відносяться ліки синтетичного і рослинного походження, розрізняються також і механізми збільшення об'єму жовчі. Розрізняють два види препаратів - істинні холеретики і гідрохолеретики.

Істинні холеретики - це окрема підгрупа препаратів для відновлення роботи печінки, медикаменти збільшують утворення жовчних кислот, секрецію жовчі.

- Лікарські засоби, що вже містять в кожній пігулці жовчні кислоти, необхідні для нормалізації здорового виведення рідини. Застосовуються при лікуванні холангіту, холециститу, хронічного гепатиту. Крім того, деякі види препаратів чинять позитивну дію на функціональність ШКТ, зокрема, покращують перистальтику кишечника, сприяють ліквідації замків, усуненню метеоризму.

- Синтетичні - з аналогічним механізмом дії, що охоплює комплексно органи травної системи : окрім лікування печінки і жовчного міхура застосовуються при гастриті, гастроентериті, ефективні відносно діагностики і нормалізації роботи ШКТ після інфекційної діареї (наприклад, при дизентерії, бактерійній

природі захворювань). До препаратів також звертаються як із спазмолітикам, при хворобах печінки, що супроводжуються болями.

Рослинні види препаратів - чинять жовчогінну і спазмолітичну дію, ефективні при токсичних ураженнях печінки, жовчного міхура, органів ШКТ, включаючи алкогольні і лікарські отруєння.

Квітки безсмертника піщаного, бруньки берези, трава материнки, кукурудзяні рильця, корінь куркуми, пижмо звичайне, масло лепехове, масло м'яти перцевої, квітки волошки синьої, листя скумпії, плоди шипшини, трава конвалії далекосхідної, масло терпентинне, жостір, барбарис. Також для зручності прийому деякі рослинні компоненти випускаються у формі пігулок. Це Холосас, Холемакс, Танацехол, Фебіхол, Фламін, Берберину бісульфат.

1.5. Застосування сорбентів у фармації і медицині

Ентеросорбенти це унікальні препарати, які активно використовуються в медицині для виведення токсинів, алергенів і інших шкідливих речовин з організму. Вони взаємодіють з небажаними елементами в шлунку і кишечнику, зв'язуючи їх і допомагаючи вивести природним чином.

В медицині використовують різні типи сорбентів – це сорбенти для зовнішнього застосування (тканинній вуглецевий сорбент, пудра-присипка), внутрішньовенні сорбенти (сорбенти для плазмо- і гемосорбції), і найбільш відома група універсальні сорбенти або ентеросорбенти.

Сучасні ентеросорбенти, вітчизняного виробництва, представлені як лікарськими препаратами, так і дієтичними добавками, мають різні властивості й відрізняються за такими ознаками, як форма для прийому (гранули, порошки, таблетки, капсули); хімічна структура, походження (натуральні, синтетичні); механізми дії тощо.

Натуральні вуглецеві ентеросорбенти на основі активованого вугілля. Їх отримують з матеріалів природного походження: деревини, фруктових кісточок та шкаралупи кокосового горіха. Після активації утворюється універсальний сорбент з розвинутою сорбційною площею — понад 1500–1800 м².

За походженням та хімічною будовою ентеросорбенти поділяються на групи, представлені в таблиці 1.1.

Походження сорбенту	Препарати на їх основі
Натуральні вуглецеві сорбенти на основі активованого вугілля	Сорбекс, активоване вугілля/карболен, увесорб, білосорб*, ультрасорб*, карболонг
Натуральні засоби на основі торфу*	Сіал-С*
Препарати рослинного походження на основі пектинів та харчових волокон	Лактофільтрум, МЦ, БАД мікотон, альгісорб*, детоксал*, полісорбовіт*
Кремнієві сорбенти силікатного походження на основі кремнію	Ентеросгель, солісорб, атоксил, біле вугілля, силікс*.
Гелі на основі солей алюмінію, в тому числі глинистих мінералів (переважно синтетичні)	Силікагель, цеоліт*, смекта, діосмектид*, неосмектин*, біла глина
Засоби на основі іонообмінних матеріалів і смол (синтетичні)	Холестирамін
Препарати на основі полівінілпіролідону (синтетичні)	Ентеродез, Ентеросорб*

* препарати не зареєстровані в Україні

Ефективність ентеросорбентів визначають не тільки кількість і склад допоміжних речовин. Важливе значення мають: спектр дії, механізм сорбції (адсорбенти, абсорбенти, іонообмінні тощо), особливо сорбційна ємність. За спектром дії розрізняють сорбенти комплексної чи вибіркової дії. Сорбенти комплексної дії (наприклад, сорбекс) поглинають всі або більшість токсичних речовин у шлунково-кишковому тракті, у той час як сорбенти вибіркової дії активні тільки щодо певних компонентів. Сорбційна ємність - це кількість речовини, що сорбент може поглинати на одиницю своєї маси. Крім того, при виборі сорбенту важливо, щоб він був нетоксичним для людини, швидко евакуювався з кишечника без зво-

ротного всмоктування в кров та не порушував біоценоз і рН.

Відомий «білий» сорбент силікатного походження не має відношення до активованого вугілля. Діючою речовиною цього сорбенту — діоксид кремнію, чи кремнезем, за хімічним складом близький до кварцевого піску. Таблетована форма цього сорбенту містить, окрім діоксиду кремнію до 70 % інших речовин - целюлоза, цукрова пудра й картопляний крохмаль, що можуть значно погіршити сорбційну здатність, а отже, і ефективність препарату.

Відтепер завдяки використанню сучасних технологій при виробництві сорбентів на основі активованого вугілля з'явилась можливість отримувати досконалі препарати з більш високими адсорбційною активністю й цілющим потенціалом за умови повної безпечності для пацієнтів [10].

Відомий вуглецьмінеральний сорбент ВУМС-1, який широко і ефективно використовується в практичній охороні здоров'я як гемо-, ентеросорбент, аплікаційний матеріал, як носій лікарських препаратів.

Для отримання вуглецьмінерального сорбенту ВУМС-1 для медичного призначення і для отримання на його основі імобілізованих препаратів - ферментів, гормонів, антибіотиків, бактерійних препаратів, біологічно активних речовин, лікарських препаратів - використовують як матрицю оксид алюмінію різного гранулометричного складу від 0,1 мм до 2 мм (і вище) з розвиненою мезо-, макропористою структурою, високою механічною міцністю і високою питомою поверхнею.

Вуглець наносять при температурах 630-650°C шляхом піролізу вуглеводнів в киплячому шарі сорбенту для кращого перемішування, масообміну і рівномірного покриття. Процес проводять при розбавленні вуглеводнів інертним газом в співвідношенні 1:3 - 1:6 і часу процесу від 40 хвилин до 1,5 години. Наступну активацію парою, розбавленою інертним газом, проводять впродовж 30-40 хвилин при температурах від 740 - 780°C.

Основою дезінтоксикації організму в способі, що заявляється, служить ВУМС-1. ВУМС-1 міцно сорбував середньо- і високомолекулярні сполуки, в той же час не виводить з організму низькомолекулярні сполуки - сірководень, іони

натрію, калію, кальцію, а також вітаміни і гормони. Він не викликає змін водно-сольового балансу, не токсичний, не розпадається в шлунково-кишковому тракті і не метаболізується, кількісно виводиться з організму впродовж 24-48 ч. Дозволений до використання в клінічній практиці. Перераховані властивості ВУМС-1 послужили відправним пунктом при розробці способу реабілітації хворих наркоманією, що заявлявся, при купіруванні синдрому абстиненту.

Сорбент ВУМС утримує токсини на своїй сорбційній поверхні, і запобігає зворотному всмоктуванню токсинів

Таким чином, в результаті додавання до складу БАД сорбенту ВУМС, в перших - різко посилюється детоксикаційна складова дії БАД. Відповідно, БАД знімає частину навантаження з системи детоксикації організму : печінки, бруньок, неспецифічної частини імунітету, що сприяє кращій їх роботі і, кінець кінцем кращому очищенню організму.

1.6. Використання сорбційних процесів в технології систем доставки лікарських речовин

Сучасна фармацевтична технологія має ряд проблем, рішенням яких будуть нові шляхи створення ефективних лікарських препаратів. Нині ЛФ класифікують по терапевтичному ефекту на три покоління:

1. традиційні ЛФ, що характеризуються системністю і періодичністю дії, в которых велика частина речовини, що вводиться, піддається метаболізму і не досягає мети;

2. ЛФ з системною дією і модифікованим вивільненням ЛР (трансдермальні терапевтичні системи, системи доставки на основі сорбційних процесів масо-переносу);

3. ЛФ, що характеризуються адресною дією в органи, тканини, клітини і навіть в структури клітин і регульованим вивільненням (ліпосоми).

Традиційні ЛФ характеризуються негайним і неконтрольованим вивільненням ЛР. Перспективними є ЛФ з модифікованим вивільненням, що характеризуються зміною механізму і характеру вивільнення ЛР [6]. Модифікацію вивільнення ЛР можна добитися наступними шляхами:

1. технологічними і нанотехнологічними - виробництво мікророзмірних ЛФ, виробництво нанорозмірних ЛФ із спрямованою дією на біологічну мішень;
2. фізично-хімічними - використання допоміжних речовин, що змінюють розчинність, всмоктування, розподіл або елімінацію, а також утворення комплексів або зміну структури молекули ЛР [4, 7, 8].

Технологічні методи модифікації розглядають сорбційні лікарські системи, в яких ЛР фізично або хімічно пов'язано з твердим носієм з метою модифікування його вивільнення при наступній десорбції. Сорбційна лікарська система дозволить зменшувати дозування і частоту введення ЛР. У цьому аспекті біофармацевтичні дослідження по створенню ліків нового покоління придбавають особливу актуальність.

Існує декілька способів отримання сорбційних лікарських систем :

1. спільне диспергування ЛР з твердим носієм в млинах різного типу. Подрібнення полімеру при його використанні в якості твердого носія можливо проводити в діапазоні низьких температур, оскільки підвищується здатність до стирання;
2. змішування ЛР з твердим носієм в середовищі розчинника з наступним видаленням розчинника випарюванням [9].

Полімерна сорбційна система з модифікованим вивільненням активних фармацевтичних інгредієнтів - це структура, в яких полімерний носій і ЛР знаходяться в комплексі, що має фізіологічну активність і регульовану фармакокінетику [10, 11]. У гастроентерології широко використовуються висушені культури живих бактерій - пробіотики. Біомаса живих бактерій, адсорбованих на кісточно-

вому активованому вугіллі, являється поліпшеною ЛФ по відношенню до традиційних ліофілізованих пробіотиків. У основі технології отримання препаратів-пробіотиків лежать сорбційні процеси, спрямовані на сорбцію мікроорганізмів активованим вугіллем. Сорбція забезпечує виживаність мікроорганізмів в кислому середовищі шлунку, їх взаємодія з пристінним шаром слизової оболонки кишечника і підвищення терапевтичного ефекту пробіотика [12, 13].

Вуглецьмінеральний сорбент ВУМС-1 з імобілізованими на своїй поверхні біфідобактеріями показав високу адсорбційну активність і пробіотичний терапевтичний ефект [14]. Комбінована ЛФ для ентерального застосування показала високу ефективність при лікуванні опікових ран. [15, 16].

Дослідники з Університету Хельсінкі і Інституту теоретичної і експериментальної біофізики створили кістковий каркас на основі гідроксиапатиту, желатину, поліпірола і мезопористого оксид кремнію. Каркас містить адсорбовані антибіотики, що пригнічують інфекцію в пошкодженій кістці, і допомагає працювати клітинам-відновникам. Адсорбція антибіотиків дозволяє пролонгувати їх вивільнення з каркаса до 4 місяців [14].

Огляд літературних джерел показав широке використання сорбційних процесів в технології систем доставки ЛР. В ролі носіїв для різних речовин використовуються наступні сорбенти: активоване вугілля, мінеральні сорбенти (медичні глини), синтетичні сорбенти (полімери і їх комбінації).

Структура сорбційної лікарської системи складається з сорбенту-носія, активного фармацевтичного інгредієнта і допоміжної речовини, що забезпечують десорбцію. Десорбція активного фармацевтичного інгредієнта може сприяти його модифікованому вивільненню.

Вказаний ефект забезпечує постійну терапевтичну концентрацію, відому швидкість вивільнення в часі, усунення побічних ефектів, підвищення стабільності.

У технології отримання сорбційних лікарських систем для використання *per os* можливе використання тільки зареєстрованих фармацевтичних субстанцій з адсорбційною фармакологічною дією.

Висновки до розділу 1

Проведено огляд вітчизняної і зарубіжної літератури, що відбиває сучасний стан досліджень в області фітохімічного вивчення, фармакологічних властивостей і застосування в медичній практиці кукурудзи стовпчиків з рильцями. Також представлені дані про сучасні рослинні гепатопротектори.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Об'єкти дослідження

Об'єктом дослідження були кукурудзи стовпчики з рильцями (*Stylicum stigmatis Zea maydis*), заготовлені в різних районах країни в періоди молочно-воскової або повної стиглості качанів кукурудзи.

Екстракт кукурудзи стовпчиків з рильцями сухий - сипкий порошок темно-коричневого кольору, специфічного запаху, солодкуватого смаку, розчинний у воді і спирті етиловому 60%. Вміст флавоноїдів в екстракті складав $1,62 \pm 0,02\%$, фенолокіслот - $4,31 \pm 0,09\%$, втрата в масі при висушуванні - $3,44 \pm 0,17\%$.

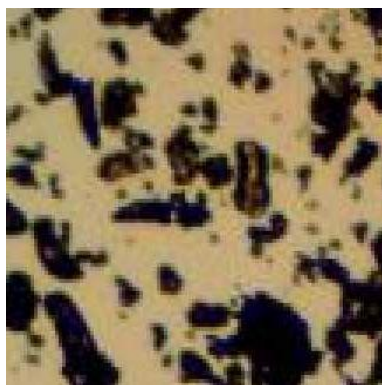


Рис. 2.1 Мікрофотографія часток порошку сухого екстракту

У результаті аналізу сорбційної активності і технологічних властивостей найбільш часто вживаних в медичній практиці ентеросорбентів для отримання комплексних таблеток з екстрактом кукурудзи стовпчиків з приймочками сухим були вибрані вугілля активоване і ВУМС-1.

Вуглецьмінеральний ентеросорбент ВУМС-1 є міцними гранулами розміром 0.2-1.0 мм, нерозчинні у воді, органічних і біологічних середовищах, має високорозвинену поверхню, що поєднує гідрофільні і гідрофобні центри, розвинутою мезо- і макропористою структурою.

В якості допоміжних речовин для гранулювання використовували сухі зв'язуючі речовини - полівінілпіролідон та наповнювачі – лактоза.

2.2 Методи досліджень

Хімічний склад БАР гідрофільної фракції кукурудзи стовпчиків з рильцями вивчали за допомогою загальноприйнятих якісних реакцій, методів тонкошарової (ТШХ) хроматографії. Дослідження проводили порівняно із стандартними зразками флавоноїдів : лютеолина, орієнтина, апігенина («SIGMA Aldrich», США), кверцетину, рутину («Sigma-Aldrich», Німеччина).

Для вивчення фізико-хімічних і технологічних властивостей сировини, екстракту, капсульованих та таблетованих сумішей використовували стандартні методики наведені в Державній фармакопеї України та нормативній документації

Якість ТЛФ визначається різними показниками. Вони поділяються на такі групи:

1. Органолептичні
2. Фізичні
3. Хімічні
4. Бактеріологічні
5. Біологічні

Визначення якості таблеток починається з оцінки її зовнішнього вигляду (органолептичних властивостей), який визначається за фармакопейної статті «Таблетки» та за приватним статтями шляхом візуального огляду 20 таблеток. При цьому на таблетках не повинно бути таких дефектів розміру, кольору, покриття, шрифту напису, розділовій ризики:

- виступи (поверхня в виступах, прилиплих частинок порошку);
- поглиблення (лунки);
- бруд або пил на таблетках;
- мармуровість (нерівномірний колір, локальне, місцеве зміна кольору);
- сколи (відшарування або сколи таблетки, зменшення товщини);

- злипання (злипання двох таблеток разом або їх з'єднання зруйнованими поверхнями);
- кришення;
- деформація (порушення округлості форми);
- подряпини (нанесення ризику – подряпини по поверхні таблеток);
- дефект покриття (поверхня покриття нерівномірна, різної товщини, зміщена по відношенню до ядра).

Таблетки повинні мати круглу або іншу форму з плоскими або двоопуклою поверхнею, цільними краями, поверхня повинна бути гладкою і однорідною, колір – рівномірним, якщо в приватних статтях немає інших вказівок.

На зовнішній вигляд таблеток впливають наступні фактори:

- умова пресування;
- властивості та вологість таблеткової маси і її адгезійні і когезійні властивості;
- гранулометричний склад;
- поверхня і точність прес-інструменту;
- спосіб покриття та др.

До фізичним показникам якості ставляться геометричні (форма таблетки, геометричний вигляд поверхні, відношення товщини таблетки до її діаметра і т.д.) і власні фізичні показники (маса таблетки, відхилення від заданої величини маси, показники міцності, пористості, об'ємної щільності, а також показники зовнішнього вигляду – забарвленість, плямистість, цілісність, наявність знаків чи написів, відсутність металевих включень і т.д.).

До хімічних показників відносяться: розпадання, розчинність і сталість хімічного складу, активність лікарської речовини, термін придатності таблеток, її стабільність при зберіганні і т.д.

До бактеріологічними показниками якості відноситься забрудненість таблеток мікроорганізмами, спорами і бактеріями непатогенного характеру з вмістом не більше встановленої кількості.

На якість таблеток впливають чистота сировини, технологічний процес,

санітарно-гігієнічний стан виробництва, обладнання, персонал і т.п. Відтворюваність технології таблетування із заданими якісними показниками готової продукції може бути досягнута за допомогою поетапного контролю. Контроль якості готових таблеток проводять згідно з вимогами фармакопейної статті «Таблетки», а також приватним фармакопейним статтями за наступними показниками:

- органолептичні властивості – ДФУ, вип. 1, доп. 2, с. 335;
- стираність таблеток без оболонки – ДФУ, вип. 1, доп. 2, п. 2.9.7;
- стійкість таблеток до роздавлювання – ДФУ, вип. 1, п. 2.9.8;
- розпадання – ДФУ, вип. 1, доп. 2, п. 2.9.1;
- тест «Розчинення» – ДФУ, вип. 1, доп. 2, п. 2.9.3;
- однорідність маси – ДФУ, вип. 1, доп. 1, п. 2.9.5;
- мікробіологічна чистота – ДФУ, вип. 1, п. 5.1.4;
- розділення таблетки – ДФУ, вип. 1, доп. 2, с. 335;
- вміст лікарських речовин в таблетках – ДФУ, вип. 1; доп. 2, с. 340
- однорідність дозованих одиниць – ДФУ, вип. 1, доп. 3, п. 2.9.40;
- однорідність вмісту діючої речовини – ДФУ, вип. 1, доп. 1, п. 2.9.6;
- визначення тальку, аеросилу – ДФУ, вип. 1, доп. 2, с. 340;
- інші показники (ступінь диспергування, вміст води) визначають в залежності від типу таблеток.

Висновки до розділу 2.

У роботі застосовувалися сучасні фізико-хімічні та технологічні методи дослідження твердих лікарських форм. Проведена усебічна оцінка напівпродуктів і готових ЛФ відповідно до сучасних вимог нормативних документів.

РОЗДІЛ 3

3.1. Розробка технології екстракту кукурудзи стовпчиків з приймочками сухого і вивчення його фармакологічної активності

Нині створення нових лікарських форм на основі місцевих лікарських рослин є актуальним завданням сучасної фармації. У світовій фармацевтичній промисловості приділяється велика увага отриманню сухих екстрактів і на їх основі відбувається створення лікарських форм, які дозволяють отримати з подовженим терміном зберігання, зручних при застосуванні, стабільних лікарських форм, дають можливість розширити арсенал лікарських форм менш токсичними препаратами рослинного походження з гепатопротекторними властивостями.

Представляє інтерес отримання сухого екстракту на основі кукурудзи застосування його як гепатопротекторного засобу [1; 2].

Розробка ресурсозберігаючої технології екстракту кукурудзи стовпчиків з приймочками сухого була розпочата з вибору оптимального екстрагента.

Для підбору оптимального методу отримання сухого екстракту були вивчені ряд чинників, які впливають на екстракцію біоактивних речовин, таких, як міра подрібнення сировини, вплив концентрації і виду екстрагента, метод екстракції і різниця концентрації.

В результаті підбору оптимальних умов і методів отримання нами були проведені досліді з рослинними композиціями, що мають різну міру подрібнення 1-3 мм, 3-5 мм і 5-7 мм відповідно до [3].

При виборі екстрагента враховувалися розчинність діючих речовин в лікарських рослинах, що вивчалися. За літературними даними флавоноїди добре розчиняються в спирті високої концентрації. Враховуючи, що кукурудзяні рильця містять флавоноїди, для екстрагування був вибраний етиловий спирт в різній концентрації. Екстрагування проводили методами циркуляції, перколювання, реперколяції.

В якості параметрів порівняльної характеристики процесу екстрагування фенольних сполук з кукурудзи стовпчиків з приймочками були використані час настання рівноважного стану в системі «сировина – екстрагент» і коефіцієнт вимивання. Крім того, були визначені основні технологічні властивості і параметри процесу (насипна маса, коефіцієнт поглинання сировиною екстрагента, місткість дифузора і співвідношення «сировина: екстрагент») (таблиця. 3.1).

Таблиця 3. 1

Основні технологічні властивості сировини і параметри технологічного процесу

Показник	Подрібненість сировини, мм					
	1-3	3-5	5-10	10-15	15-20	Не подрібнений
Час настання рівноважного стану, год						В експерименті не встановлено
- по флавоноїдах	-	4	4	4	4	
- по фенолокіслотам	-	4	5	5	5	
Коефіцієнт вимивання						
- по флавоноїдах	-	0,330	0,317	0,252	0,196	0,193
- по фенолокіслотам	-	0,304	0,283	0,239	0,187	0,174
Швидкість вільного зливу, мл/хв	1,45	5,21	5,53	5,89	5,86	5,91
Насипна маса, г/см ³	0,514	0,218	0,131	0,067	0,072	0,072
Співвідношення «сировина: екстрагент»						
- без замочування	1:4	1:5,5	1:7	1:8,5	1:8,5	1:8,5
- із замочуванням	-	1:5,5	1:5,5	1:5,5	1:5,5	1:5,5

Примітка: « - » показник не визначався

З даних, представлених в таблиці. 3.1, видно, що найкращими показники має сировина з розміром часток 3-5 мм: час екстрагування на окремому ступені екстракції - 4 години; коефіцієнт вимивання по флавоноїдах - 0,330; коефіцієнт вимивання по фенолокислотах — 0,304; насипна маса — 0,208 г/см³, співвідношення «сировина: екстрагент» - 1:5,5 (без попереднього замочування). Місткість дифузора для сировини з вказаною подрібненістю - 640 см³ на 100 г кукурудзи стовпчиків з приймочками.

З урахуванням вибраних значень технологічних чинників, що впливають на процес витягання БАР гідрофільного характеру, і розрахунків теоретичної ефективності екстрагування була розроблена оптимальна технологія отримання екстракту кукурудзи стовпчиків з приймочками сухого методом багатоступінчастого протитечійного екстрагування із закінченим циклом у батареї з 5 перколяторів з наступним згущуванням і вакуумною сушкою, який забезпечує значний вихід по флавоноїдах (до 86,66%), фенолокислотах (до 88,63%) і екстрактним речовинам (до 86,26%).

На підставі цих даних для подальших досліджень ми використовували сировину з наступним розміром подрібнення - 3-5 мм. В якості екстрагенту було досліджено воду очищену, спирт етиловий різних концентрацій. При цьому виявлено, що спирт етиловий 60% витягає більшу кількість флавоноїдів і фенолокислот у порівнянні з спиртом етиловим 40% і 50%, однакову кількість вказаних груп БАР у порівнянні з спиртом етиловим 70%, але у порівнянні з останнім забезпечує меншу витрату цінного екстрагента.

Для забезпечення різниці концентрації екстрагента і сировини, екстракцію проводили в співвідношеннях 1:10, 1:15, 1:20, 1:30, 1:40. За підсумками досліджень і враховуючи витрату екстрагента і енерговитрат вибрано оптимальне співвідношення сировина: екстрагент - 1:20.

Для отримання сухого екстракту 10 кг сировини подрібнили, просіювали і завантажили в заздалегідь підготовлений перколятор. Залили екстрагентом і залишили для настоювати на 24 години. Отриманий розчин нагрівали до 50°C, залишили на 4 години.

Додатковим процесом нашого технологічного процесу в отриманні сухого екстракту у виробництві являється стадія сушки, яку ми проводили в розпилювальному сушарному апараті.

Отриманий сухий екстракт є темно - коричневий, сипкий порошок, зі своєрідним запахом, солодкуватого смаку, розчинимо у воді і спирті.

Стандартизація екстракту кукурудзи стовпчиків з приймочками сухого була проведена за показниками, рекомендованими нормативною документацією. Усі серії екстракту за показниками: опис, втрата в масі при висушуванні важкі метали, мікробіологічна чистота відповідали вимогам, що до них пред'являлися.

Для визначення *достовірності* екстракту були вивчені: характер УФ- спектрів спиртових розчинів вказаного екстракту в присутності алюмінію хлориду і якісний склад флавоноїдів і фенолокіслот встановлений за допомогою методу ВЕРХ. Як характер УФ-спектрів, так і склад основних груп БАР екстракту, що вивчається, були ідентичні аналогічним показникам початкової сировини.

Для *кількісного визначення* флавоноїдів і фенолокіслот в екстракті були застосовані методики, аналогічні методикам визначення вищеназваних груп БАР в початковій сировині. При цьому стадія екстрагування була замінена стадією розчинення навішування екстракту в спирті етиловому 60%. Рациональність використання цих методик була підтверджена даними визначення прецизионности в умовах повторюваності ($RSD = 2,24\%$ для флавоноїдів і $1,87\%$ для фенолокіслот).

Вміст флавоноїдів в екстракті, що вивчається, варіював від 0,92 до 1,71%, фенолокіслот - від 3,02 до 5,25%. Встановлений попередній термін придатності екстракту кукурудзи стовпчиків з приймочками сухого в умовах природного зберігання, рівний 1 року.

В ході проведення аналізу літературних джерел було виявлено, що екстракт кукурудзи стовпчиків з приймочками сухий в дозуванні 100 мг/кг проявляє гепатопротекторну активність (знижує гіперферментемію, рівень холестерину, тригліцеридів і сечовини в плазмі крові) рівну з ефективністю препарату порів-

няння. Застосування екстракту, що вивчається, у більшому дозуванні (200 мг/кг) супроводжується погіршенням деяких біохімічних показників.

Антиоксидантна активність. Вплив екстракту кукурудзи стовпчиків з приймочками на процеси вільно-радикального окислення оцінювали в досліді *in vitro* на підставі його здатності активувати або інгібувати окислення твін-80. Отримані дані свідчили про тому, що екстракт, що вивчається, залежно від концентрації здатний як пригнічувати, так і індукувати процеси вільно-радикального окислення що узгоджується з даними дослідів *in vivo*, в яких велику ефективність проявляє екстракт в дозуванні 100 мг/кг, і підтверджує раціональність вибору вказаного дозування.

3.2. Розробка технології твердих дозованих лікарських форм на основі екстракту кукурудзи стовпчиків з приймочками сухого

Капсули є однією з перспективних лікарських форм для сухих екстракційних препаратів з рослинної сировини, що забезпечують високу біологічну доступність БАР і захист екстракту від впливу чинників зовнішнього середовища.

Важливими параметрами, що визначають властивості матеріалу для твердих лікарських форм, найбільш повно його поведінку в технології відображають насипна маса, плинність, ступінь ущільнення та пресуємість.

Насипний об'єм кількісно характеризує здатність порошку до заповнення одиниці об'єму та залежать від питомої маси, дисперсності, форми та характеру поверхні часток порошку. Текучість це комплексна характеристика порошку що залежить від об'ємних характеристик і разом з ними впливає на рівномірність заповнення матриці або для інкапсулювання. Зі збільшенням насипної маси поліпшується плинність порошку. Важливою характеристикою що впливає на плинність є вміст вологи в матеріалі. Підвищення вологовмісту різко знижує плинність порошку, підвищує їх адгезивні властивості один до одного та до поверхонь, з якими вони контактують. Тому при підборі наповнювачів звертають увагу на використання речовин, які поліпшують плинність.

Нами вивчались властивості сухого екстракту кукурудзи стовпчиків з приймочками. Результати дослідження представлені в табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Показники фармако-технологічних властивостей порошку сухого екстракту кукурудзи стовпчиків з приймочками сухого (n=5; p≤0,05)

Параметри	Дані дослідження
V_0 , насипний об'єм до усадки, мл	104,0±0,02
V_{10} , насипний об'єм після усадки, 10 зіскоків, мл	98,0±0,06
V_{500} , насипний об'єм після усадки, 500 зіскоків, мл	80,0±0,05
V_{1250} , насипний об'єм після усадки, 1250 зіскоків, мл	78,0±0,04
Насипна щільність до усадки, m/V_0 , г/см ³	0,480±0,02
Насипна щільність після усадки, m/V_{10} , г/см ³	0,514±0,06
Насипна щільність після усадки, m/V_{500} , г/см ³	0,630±0,04
Насипна щільність після усадки, m/V_{1250} , г/см ³	0,630±0,06
Плинність, с/100	27,0±0,04
Втрата в масі при висушуванні, %	3,92±0,04

Результати досліджень по вивченню технологічних властивостей екстракту кукурудзи стовпчиків з приймочками сухого свідчили про те що екстракт, що вивчається, має задовільну сипучість (4,46±0,15 г/с, кут природного укусу - 50,0±1,76), великий насипний масою (0,952±0,025 кг/м³), невисокими показниками втрати в масі при висушуванні і відсирівання (3,45±0,12% і 4,48±0,22% відповідно) але високою гігроскопічністю (27,08±0,93%).

З урахуванням приведених технологічних властивостей екстракту кукурудзи стовпчиків з приймочками сухий нами було розроблено і отримане 8 прописів, до складу яких включили різні кількості допоміжних речовин (лактоза, аеросилів, магнію оксид, лудипрес) що знижують гігроскопічність, і вивчені їх технологічні властивості (таблиця. 3.3).

Порівняльна оцінка технологічних властивостей досліджуваних прописів

№	Склад пропису	Плинність, г/с	Насипна маса, г/см ³	Гігроскопічність, %
1	екстракт 0,4 лактоза 0,02	3,84±0,14	0,955±0,032	23,82±0,53
2	екстракт 0,6 лактоза 0,01 аеросил 0,01	1,86±0,06	0,840±0,028	24,47±0,62
3	екстракт 0,4 аеросил 0,02	1,73±0,07	0,636±0,025	24,83±0,48
4	екстракт 0,4 лактоза 0,01 магнію оксид 0,01	2,81 ±0,09	20,972±0,020	24,56±0,45
5	екстракт 0,4 лудипрес 0,02	5,16±0,19	1,000±0,015	25,05±0,56
6	екстракт 0,4 лактоза 0,08	3,39±0,08	0,973±0,028	19,83±0,69
7	екстракт 0,4 лудипрес 0,08	5,15±0,16	0,941 ±0,016	18,95±0,51
8	екстракт 0,4 лудипрес 0,12	5,44±0,20	0,903±0,022	19,32±0,72

При зіставленні отриманих даних по технологічних показникам сумішей (таблиця. 3.3), що вивчаються, було зроблено укладення про те, що найраціональніше виготовляти капсули з екстрактом кукурудзи стовпчиків з приймочками сухим по пропису № 7, такий цей пропис забезпечує одночасно задовільну сипучість (5,15±0,16 г/с) і нижчу гігроскопічність (18,95±0,51%) в порівнянні з початковим екстрактом. Для капсулювання терапевтичної дози екстракту кукурудзи стовпчиків з приймочками сухого по пропису № 7 необхідно використовувати капсули № 0.

Стандартизацію капсул, проводили за показниками, ДФУ ФС «Капсули» Основні положення: опис, достовірність (СФМ – максимум поглинання у прису-

тності алюмінію хлориду при довжині хвилі 400 ± 2 нм ВЕРХ - не менше 9 флавоноїдів, у тому числі лютеолін і апігенін, і 4 фенолокіслот, у тому числі хлорогенова і кавава кислоти) середня маса (0,563 г до 0,571 г), відхилення маси кожної капсули (не більше 10%), відхилення маси вмісту кожної капсули (не більше 10%) кількісне визначення (від $0,00364 \pm 0,00004$ до $0,00676 \pm 0,00015$ г флавоноїдів на капсулу), розпадання (не більше 15 хв), розчинення (від $95,19 \pm 2,25\%$ до $98,22 \pm 2,14\%$), мікробіологічна чистота.

3.3 Розробка комплексної таблетованої лікарської форми з екстрактом кукурудзи стовпчиків з приймочками сухим і ентеросорбентом.

Останніми роками набуває актуальності концепція екологічної медицини, що полягає в застосуванні таких універсальних природних засобів широкого профілю дії, як гранульовані вуглецеві сорбенти останніх поколінь.

Накопичені дані свідчать, що без застосування методів адсорбції якісними ентеросорбентами вже неможливо вилікувати хворих: без виведення токсичних продуктів усі методики терапії малоефективні або не працюють [9, 18, 19].

Великі перспективи мають сучасні ентеросорбенти в аспекті зменшення шкоди протівірусного лікування, хіміо- і променевої терапії, після наркозу, тривалих курсів антибіотиків, протівірусних та протитуберкульозних препаратів

У результаті аналізу сорбційної активності і технологічних властивостей найбільш часто вживаних в медичній практиці ентеросорбентів для отримання комплексних таблеток з екстрактом кукурудзи стовпчиків з приймочками сухим були вибрані вугілля активоване і ВУМС-1. З метою вибору оптимального ентеросорбенту була вивчена гепатопротекторна активність суміші екстракту, що вивчається, з вугіллям активованим і ВУМС-1 у співвідношенні 3:1. Експерименти проводили паралельно з вивченням гепатопротекторної активності початкового екстракту. В результаті досліджень встановлено, що застосування суміші екстракту кукурудзи стовпчиків з приймочками сухого з ентеросорбентом ВУМС-1 характеризується посиленням фармакологічної активності (частково відновлюється рівень глюкози, знижуються рівні тригліцеридів, сечовини, білірубину у плазмі

крові тварин в порівнянні з аналогічними показниками як контрольної групи, так і групи тварин, що отримували екстракт окремо), що свідчить про раціональність поєднання вказаних компонентів в одній лікарській формі.

В результаті проведених досліджень по вивченню технологічних властивостей суміші екстракту кукурудзи стовпчиків з приймочками сухого з ентеросорбентом ВУМС-1 встановлено, що об'єкт, що вивчається має дуже хорошу сипучість ($9,60 \pm 4,08$ г/с, кут природного укосу - $50,0 \pm 2,45$), великою насипною масою ($0,625 \pm 0,001$ г/см³) невисокими показниками втрати в масі при висушуванні і відсірівання ($3,23 \pm 0,54\%$ і $3,51 \pm 0,58\%$ відповідно), але високою гігроскопічністю ($34,76 \pm 1,25\%$). Пресуємість суміші встановити не вдалося у зв'язку з розшаровуванням отриманих таблеток.

У зв'язку з вищевикладеним, нами було розроблене і отримане 6 прописів, до складу яких включили різні кількості допоміжних речовин, що покращують пресуємість, знижують гігроскопічність і що не зменшують адсорбційну активність ентеросорбенту (таблиця. 3.4).

В результаті порівняльної оцінки отриманих сумішей і модельної таблеток на їх основі, отриманих методом прямого пресування при 120 кгс/см², по гігроскопічності, пресуємості, адсорбційній активності, а також за показниками «Розпадання» і «Розчинення» було зроблено укладення про доцільність отримання комплексних таблеток по пропису №3. Слід зазначити, що використання вказаної технології привело до отримання неоднорідних на вигляд таблеток, що можна пояснити відмінностями в насипній масі ентеросорбенту і суміші екстракту з допоміжними речовинами ($0,718 \pm 0,010$ і $0,910 \pm 0,015$ г/см³ відповідно).

Враховуючи вищевикладене, була розроблена технологія отримання комбінованих таблеток з попередньою сухою грануляцією суміші екстракту, що вивчається, з допоміжними речовинами з наступним відбором фракції грануляту розміром від $0,4$ до $0,5$ мм, що має насипну масу ($0,700 \pm 0,015$ г/см³), близьку до аналогічного показника ентеросорбенту ВУМС-1 ($0,718 \pm 0,010$ г/см³).

Таблиця 3.4

Порівняння технологічних властивостей таблетмас і таблеток на їх основі

№	Склад пропису	Гігроскопічність, %	Пресуємість	Адсорбційна активність, %	Розпадання, хв	Розчинення, %
1	екстракт 0,30 ВУМС-1 0,10 лактоза 0,02 МКЦ 0,08	31,44±0,98	59,27±2,76	67,27±1,07	3,5	78,59±1,76
2	екстракт 0,30 ВУМС-1 0,10 лактоза 0,02 МКЦ 0,06 кальцію стеарат 0,02	34,14±1,23	18,05±0,76	68,21±2,13	-	-
3	екстракт 0,30 ВУМС-1 0,10 лактоза 0,05 МКЦ 0,05	30,04±0,58	34,15±0,99	62,5±1,12	4,3	97,74±2,46
4	екстракт 0,30 ВУМС-1 0,10 ПВП 0,04 Na-КМЦ 0,04 лактоза 0,02	27,52±0,68	63,44±2,98	119,85±3,7	Більше 15	32,27±1,76
5	екстракт 0,30 ВУМС-1 0,10 ПВП 0,03 Na-КМЦ 0,02 лактоза 0,05	27,07±0,99	51,49±1,34	125,5±3,12	Більше 15	36,6±1,45
6	екстракт 0,30 ВУМС-1 0,10 ПВП 0,03 лактоза 0,02	26,75±1,19	39,24±1,11	79, 7±3,6	4,7	71,9±1,03

« - » показник не визначався.

Результати досліджень були покладені в основу розробки технологічної схеми отримання таблеток (рис. 3.1)

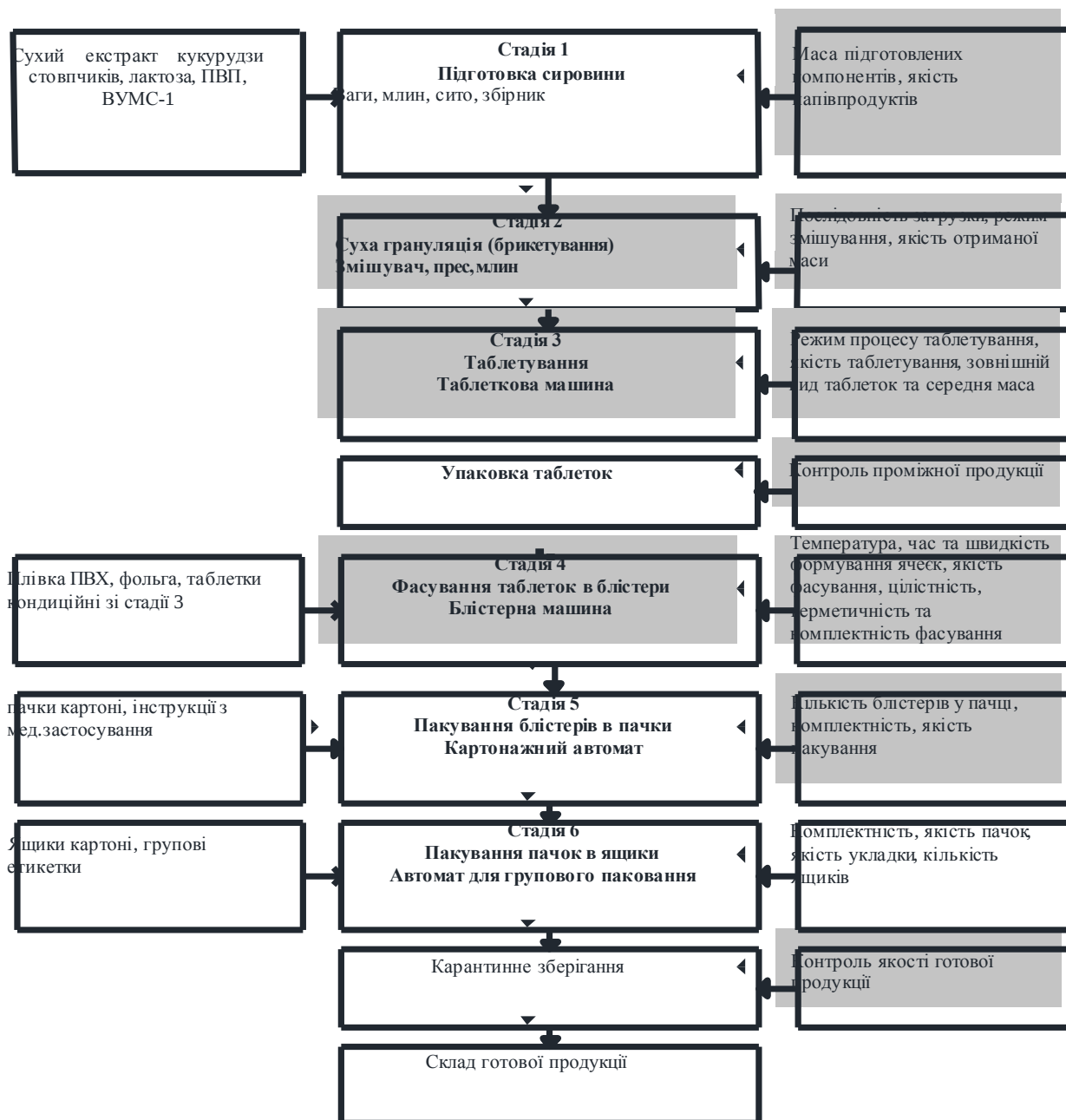


Рис. 3.1 Технологічна схема виробництва комбінованих таблеток з сухим екстрактом та ентеросорбентом

Стандартизацію таблеток, проводили за показниками, ДФУ ФС «Таблетки» Основні положення»: опис, середня маса (від 0,491 до 0,500 г) і відхилення від середньої маси (не більше 5%), достовірність (СФМ - максимум поглинання у

присутності алюмінію хлориду при довжині хвилі 400+2 нм, ВЕРХ - не менше 9 флавоноїдів, у тому числі лютеолін і апігенін, і 4 фенолокислот, у тому числі хлорогенова і кавова кислоти), кількісне визначення ($0,00275 \pm 0,00005$ до $0,00515 \pm 0,00012$ г флавоноїдів на таблетку), розпадання (не більше 5 хв), розчинення (від $95,37 \pm 2,89\%$ до $97,88 \pm 2,87\%$), міцність на стирання (від 97,98 до 98,86%).

Встановлений попередній термін придатності таблеток в умовах природного зберігання, рівний 1 року.

Висновки до розділу 3

Проведені дослідження з визначення технологічних властивостей кукурудзи стовпчиків з рильцями параметрів технологічного процесу отримання екстракту на їх основі вибору раціональної технології.

Розроблена модель сорбційної лікарської системи, що складається з сорбенту-носія, активного фармацевтичного інгредієнта і допоміжних речовин, що забезпечують десорбцію. Десорбція активного фармацевтичного інгредієнта може сприяти його модифікованому вивільненню.

ВИСНОВКИ:

На підставі проведених експериментальних досліджень і теоретичних розрахунків виявлені оптимальні значення технологічних чинників і параметри технологічного процесу отримання екстракту кукурудзи стовпчиків з рильцями сухого із застосуванням методу багатоступінчастого протитечійного екстрагування із закінченим циклом у батареї з 5 перколяторів з наступним згущуванням і вакуумною сушкою, що забезпечує вихід по флавоноїдах до 86,66% фенолокіслотам - до 88,63% і екстрактним речовинам - до 86,26%.

В результаті комплексу проведених технологічних біофармацевтичних і фармакологічних досліджень вибрані оптимальні склади і технології твердих дозованих лікарських форм з екстрактом кукурудзи стовпчиків з рильцями сухим (капсул і комбінованих з ентеросорбентом ВУМС-1 таблеток), що мають високі показники тесту «Розчинення» (до $98,22 \pm 2,14$ і $97,88 \pm 2,87\%$ відповідно).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Вимоги до виконання кваліфікаційної роботи : метод. рек. для здобувачів вищ. освіти, що навчаються за освітньою програмою «Технології фармацевтичних препаратів» / Є. В. Гладух та ін. Харків : НФаУ, 2021. 110 с.
2. Середа П. І., Максютіна Н. П., Давтян Л. Л. Фармакогнозія. Лікарська рослинна сировина та фітозасоби. Вінниця : Нова Книга, 2017. 352 с.
3. Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії : матеріали IV Міжнар. наук.–практ. інтернет–конф., м. Харків, 14–15 листоп. 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. 248 с.
4. Сучасна фітотерапія : навч. посіб. / С. В. Гарна та ін. Харків : Друкарня Мадрид, 2016. 580 с.
5. Сучасні лікарські засоби для фітотерапії: погляд лікаря та фармацевта / І. А. Зупанець та ін. *Український медичний часопис*. 2023. № 6. С. 3–8. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.158.249269.
6. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Харків, 2015. Т. 1. 1128 с.
7. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : Настанова СТ–Н МОЗУ 42-4.0:2016 / Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2016. 335 с.
8. Фармацевтична опіка пацієнтів при симптоматичному лікуванні захворювань сечовидільної системи : метод. рек. / І. А. Зупанець та ін. Харків : Золоті сторінки, 2020. 40 с.
9. Гродзінський А. Лікарські рослини : енциклопед. довід. Київ : Українська енциклопедія, 1992. 564 с.
10. Кобзар А. Я. Фармакогнозія в медицині. Київ : Медицина, 2007. 544 с.
11. Ковальов В. М., Павлій О. І., Ісаков Т. І. Фармакогнозія з основами біохімії рослин. Харків : Вид-во НФаУ, МТК-книга, 2004. 704 с.1

12. Шостак Т. А., Калинюк Т. Г., Гудзь Н. І. Особливості фармацевтичної розробки рослинних препаратів (Огляд літератури). *Фітотерапія. Часопис*. 2014. № 4. С. 77–82.
13. Sharifi N., Mahernia Sh., Amanlou M. Comparison of different methods in quercetin extraction from leaves of *Raphanus sativus* L. *Pharmaceutical Sciences*. 2017. № 23. P. 59–65.
14. Кукурузні рильця. URL: <https://fitoterra.com.ua/a47-kukuruzni-rilcyu> (дата звернення: 12.10.2024).
15. Azwanida N. N. A review on the extraction methods use in medicinal plants, principle, strength and limitation. *Med aromat plants*. 2015. Vol. 4, № 3. P. 6. URL: <https://www.omicsonline.org/open-access/a-review-on-the-extraction-methodsuse-in-medicinal-plants-principle-strength-and-limitation-2167-0412-1000196.php?aid=58448> (Date of access: 30.04.2024).
16. Гойко І. Ю. Перспективи розроблення фітоекстрактів з лікарської рослинної сировини антиоксидантної дії. *Лікарське рослинництво: від досвіду минулого до новітніх технологій* : матеріали III Міжнар. наук.–практ. інтернет–конф., м. Полтава, 15–16 трав. 2014 р. Полтава, 2014. С. 102–105.
17. Шалата В. Я., Сур С. В. Вивчення технологічних властивостей багатоконпонентної лікарської рослинної сировини. *Запорізький медичний журнал*. 2014. № 2. С. 111–115.
18. Optimization of supercritical carbon dioxide and co-solvent ethanol extraction of wasted peanut skin using response surface methodology / P. N. Rahmana et al. *The 24 Regional Symposium on Chemical Engineering (RSCE 2017)*. 2018. Vol. 156. P. 6. DOI:10.1051 /mateconf/ 201815602005 (Date of access: 30.04.2024).
19. Gandhi K., Arora S., Kumar A. Industrial applications of supercritical fluid extraction: A review. *International Journal of Chemical Studies*. 2017. № 5. P. 336–340.
20. Луцак І. В., Степанова С. І., Штриголь С. Ю. Фітоадаптогени: біологічно активні речовини та механізми дії. *Фітотерапія. Часопис*. 2015. № 4. С. 7–18.

21. Зав'ялов В. Л., Малежик І. Ф. Дослідження зовнішнього масообміну в умовах віброекстрагування із рослинної сировини. *Наукові праці Одеської національної академії харчових технологій*. 2014. Т. 1, вип. 41. С. 95–98.
22. Kundu S. K., Chatterjee S., Gupta A. S. Pharmacognostic evaluation and determination of appropriate methodology for extraction of important bioactive compounds of *Aerva sanguinolenta* leaves. *International Journal of Pharmacology and Pharmaceutical Sciences*. 2015. Vol. 2, № 4. P. 11–20.
23. Семенишин Є. М., Римар Т. І., Стадник Р. В. Кінетика екстрагування цільових компонентів з пористих структур в протитечійно–ступеневих екстракторах періодичної дії. *Хімічна промисловість України*. 2014. № 6 (125). С. 3–5.
24. Зілфікаров І. Н., Алієв А. М. Порівняльне фітохімічне дослідження ефірної олії та надкритичного флюїдного CO₂ екстракту з листя прутноподібного евкаліпта. *Надкритичні Флюїди: Теорія та практика*. 2014. Т. 3, № 2. С. 43–51.
25. Optimization of Ionic Liquid Based Simultaneous Ultrasonic-and Microwave-Assisted Extraction of Rutin and Quercetin from Leaves of Velvetleaf (*Abutilon theophrasti*) by Response Surface Methodology / Zhao Chunjian et al. *The Scientific World Journal*. 2014. Vol. 56. P. 11. DOI: [10.1155/2014/283024](https://doi.org/10.1155/2014/283024)
26. Ivy S. Yii., Chan Y. S., Jobrun Nandong. Comparison of microwave extraction technology of garlic essential oil: SFME and MAE. *International Conference on Materials Technology and Energy*. Malaysia, 2017. P. 345. URL: <https://www.researchgate.net/publication/318760325> Comparison of microwave extraction technology of garlic essential oil SFME and MAE (Date of access: 30.04.2024).
27. May H. Mohammad Study the effect of cold and hot water extracts of parsley plant *Petroselinum crispum* on the growth of some enterobacteriaceae. *Journal of Al-Nahrain university*. 2014. Vol. 17, № 1. P. 148–154.
28. Хімія природних сполук : матеріали VI Всеукр. наук.–практ. конф. з між-нар. участю, м. Тернопіль, 27–28 жовт. 2022 р. Тернопіль : ТНМУ, 2022. 205 с.
29. Оптимізація процесу використання лікарської рослинної сировини / І. В. Павлюк та ін. *Науковий вісник НЛТУ України*. 2015. № 25(6). С. 216–220.

30. Дизайн експерименту при проведенні досліджень із створення таблетованих лікарських засобів / Т. А. Грошовий та ін. *Фармацевтичний часопис*. 2020. № 2. С. 101–110. DOI: [10.11603/2312-0967.2020.2.11204](https://doi.org/10.11603/2312-0967.2020.2.11204)
31. Рослини з протимікробними властивостями / Н Є. Стадницька та ін. *Вісник Національного університету «Львівська політехніка». Хімія, технологія речовин та їх застосування*. 2014. № 700. С. 111–116.
32. Вивчення солюбілізації рослинних екстрактів у сумішах сорбітанів різної будови / П. Г. Мізіна та ін. *Питання біологічної медичної та фармацевтичної хімії*. 2016. № 5. С. 3–8.
33. Planta+. Наука, практика та освіта : матеріали Міжнар. наук.–практ. конф., м. Київ, 19 лют. 2021 р. Київ : Паливода А. В., 2021. 621 с.
34. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підруч. для студентів вищ. навч. фармацевт. закл. (фармацевт. ф-тів) / Є. В. Гладух та ін. Харків : НФаУ : Новий Світ–200, 2018. 526 с.
35. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підруч. для студентів вищ. навч. фармацевт. закл. (фармацевт. ф-тів) / Є. В. Гладух та ін. Харків : НФаУ : Оригінал, 2016. 632 с.
36. Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії : матеріали IV Міжнар. наук.–практ. інтернет–конф., м. Харків, 14–15 листоп. 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. 248 с.
37. Фармацевтична енциклопедія / гол. ред. ради та авт. передм. В. П. Черних. 3–те вид., допов. Київ : Моріон, 2016. 1952 с.

ДОДАТКИ