

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
фармацевтичний факультет
кафедра промислової технології ліків та косметичних засобів

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«РОЗРОБКА СКЛАДУ КАПСУЛ ІМУНОМОДУЛЮЮЧОЇ ДІЇ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи

ФМ20(4,10д)-01

спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Оксана РИБАЛКО

Керівник: професор закладу вищої освіти кафедри
промислової технології ліків та косметичних засобів,
д. фарм. н., професор Віта ГРИЦЕНКО

Рецензент: професор закладу вищої освіти кафедри
аптечної технології ліків, д. фарм. н., професор
Катерина СЕМЧЕНКО

Харків – 2025 рік

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота містить 51 сторінку, 5 таблиць, 12 рисунків, список літературних джерел із 37 найменувань.

Проаналізовано й узагальнено літературні дані про роль системи імунітету в процесі захисту організму від інфекційних та запальних захворювань. Проведено маркетинговий аналіз асортименту імуностимулюючих лікарських препаратів і дієтичних добавок, представлених на вітчизняному фармацевтичному ринку. Обґрунтовано доцільність та розроблено технологію створення капсул із фенольним гідрофобним препаратом прополісу та екстрактом ехінацеї пурпурової.

Ключові слова: фенольний гідрофобний препарат прополісу, сухий екстракт ехінацеї пурпурової, технологія, капсули, імунітет.

ANNOTATION

Qualification work contains 51 pages, 5 tables, 12 figures, a list of references of 37 titles.

The literature data on the role of the immune system in the process of protecting the body from infectious and inflammatory diseases are analyzed and summarized. A marketing analysis of the range of immunostimulatory drugs and dietary supplements presented on the national pharmaceutical market was carried out. The expediency has been substantiated and the technology of creating capsules with Praeparatum Propolis phenohydrophobum and extract of Echinacea purpurea has been developed.

Key words: Praeparatum Propolis phenohydrophobum, dry extract of Echinacea purpurea, technology, capsules, immunity.

ЗМІСТ

ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1 АКТУАЛЬНІСТЬ СТВОРЕННЯ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ	10
1.1 Функціональна роль імунної системи в забезпеченні фізіологічного захисту організму та підтримці здоров'я людини.....	10
1.2 Загальна характеристика та особливості деяких інфекційно-запальних захворювань у контексті сучасної медицини.....	17
Висновки до розділу 1.....	21
РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	22
2.1 Об'єкти дослідження.....	22
2.1.1 Діючі речовини.....	22
2.1.2 Допоміжні речовини.....	22
2.2 Методи дослідження.....	23
Висновки до розділу 2.....	24
РОЗДІЛ 3 ОБҐРУНТУВАННЯ ТА РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ КАПСУЛ ІМУНОМОДУЛЮЮЧОЇ ДІЇ	25
3.1 Загальна характеристика лікарських препаратів, що використовуються для підтримки імунітету.....	25
3.2 Дослідження асортименту імуномодулюючих лікарських препаратів та дієтичних добавок на вітчизняному фармацевтичному ринку.....	27
3.3 Розробка складу і технології імуномодулюючих капсул із фенольним гідрофобним препаратом прополісу та екстрактом ехінацеї пурпурової.....	41
3.3.1 Дослідження технологічних характеристик сухого екстракту ехінацеї пурпурової та допоміжних речовин.....	41
3.3.2 Визначення якісних характеристик прополісу та його стандартизованої субстанції – ФГПП.....	46

3.3.3 Склад і технологічна схема імуномодуючих капсул.....	47
Висновки до розділу 3.....	49
ВИСНОВКИ.....	50
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	51

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт;

БАР – біологічно активні речовини;

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я;

ДФУ – Державна Фармакопея України;

ЛРС – лікарська рослинна сировина;

МКЦ – мікрокристалічна целюлоза;

НФаУ – Національний фармацевтичний університет;

ФГПП – фенольний гідрофобний препарат прополісу.

ВСТУП

Актуальність теми. У сучасному світі все дедалі більшої поширеності серед населення, особливо розвинутих країн, набуває проблема виникнення імунозалежних захворювань та станів. У наш час стрімко зросли випадки діагностування, зокрема в осіб молодого віку, різних аутоімунних та онкологічних захворювань, алергій та імунодефіцитних станів.

Слід зазначити, що основними причинами такої ситуації, яка склалася наразі в світі, є негативний вплив на організм людини різноманітних шкідливих чинників, таких як забруднення навколишнього середовища внаслідок безперервної роботи величезної кількості виробництв, використання на постійній основі в повсякденному житті засобів побутової хімії. Також не менш значну роль у виникненні цієї проблеми відіграє стрес, який здатен поступово ослаблювати захисні сили організму, і, що є досить поширеним явищем, неправильне застосування лікарських препаратів чи зловживання лікарською терапією.

До того ж варто зважати і на те, що в умовах сьогодення організм людини часто зазнає згубного впливу на нього шкідливих звичок, незбалансованого харчування, а, як наслідок – гіпо- та авітамінозів, нераціонального розподілу часу на роботу та нестачі повноцінного відпочинку. Значним негативним фактором є також поширеність серед населення хронічних захворювань. Усі ці чинники здатні суттєво зменшити опірність організму до інфекцій та загалом ослабити імунітет, наслідком чого може стати виникнення різноманітних захворювань.

Оскільки ми постійно перебуваємо під впливом таких факторів, це, у свою чергу, обумовлює необхідність глибшого дослідження та розуміння ключових принципів функціонування імунної системи задля ефективної профілактики та, у разі необхідності, лікування захворювань, пов'язаних із порушеннями її роботи.

Зважаючи на актуальність проблеми імунозалежних захворювань, останніми роками значною мірою підвищився інтерес фахівців сфери охорони здоров'я до питання розробки та створення нових ефективних імуномодулюючих препаратів.

Варто також підкреслити той факт, що особливої уваги тема щодо підтримки і покращення роботи імунної системи та застосування імуномодуляторів набула зокрема і відносно нещодавно – у період масового поширення коронавірусної хвороби (COVID-19). Саме тому, незважаючи на значний рівень досягнень науковців у галузі сучасної медицини та фармації, на сьогоднішній день усе ще існує необхідність у більш детальному вивченні цього питання та вдосконалення як методів розробки нових препаратів для підвищення імунітету, так і їх складу задля зменшення ризиків виникнення побічних реакцій та підвищення зручності у застосуванні.

Мета дослідження. Мета даної роботи – розробка складу капсул імуномодулюючої дії.

Завдання дослідження. Для досягнення мети дослідження необхідним є вирішення наступних завдань:

- визначити актуальність створення на даний час нових імуномодулюючих препаратів;
- дослідити дані джерел літератури щодо значення імунної системи в підтримці здоров'я організму людини та особливостей інфекційно-запальних захворювань;
- виокремити ключові аспекти імунотерапії та надати загальну характеристику імунотропних лікарських препаратів;
- обґрунтувати доцільність розробки капсул із компонентами природного походження, такими як фенольний гідрофобний препарат прополісу (ФГПП) та екстракт ехінацеї пурпурової;
- дослідити вітчизняний фармацевтичний ринок із метою аналізу асортименту представлених на ньому лікарських засобів та дієтичних добавок імуностимулюючої дії;

- вивчити основні фармако-технологічні та якісні характеристики компонентів запропонованої лікарської форми;
- розробити склад і технологію капсул імуномодулюючої дії.

Об'єкти дослідження. Екстракт ехінацеї пурпурової сухий, фенольний гідрофобний препарат прополісу (ФГПП), допоміжні речовини: аеросил, старлак, мікрокристалічна целюлоза (МКЦ); тверді желатинові капсули.

Предмет дослідження. Предметом даного дослідження є розробка складу й технології капсул імуномодулюючої дії, до складу яких входить фенольний гідрофобний препарат прополісу та екстракт з ЛРС ехінацеї пурпурової сухий.

Методи дослідження. У ході процесу вирішення поставлених завдань були застосовані такі методи досліджень:

- методи проведення наукових досліджень: аналіз даних, узагальнення та систематизація отриманої інформації, формулювання висновків;
- методи оцінки фармако-технологічних характеристик речовин, необхідних для створення капсул;
- математичні методи опрацювання отриманих у ході проведення дослідження результатів.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено та обґрунтовано доцільність складу і технології лікарського препарату у формі капсул для профілактики та як додаткового засобу при лікуванні інфекційно-запальних захворювань.

Апробація результатів дослідження і публікації. Ключові аспекти даної кваліфікаційної роботи були представлені на IV Міжнародній науково-практичній конференції «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології», м. Харків, 25 жовтня 2024 р.

Рибалко О. Д., Гриценко В. І., Пономаренко Т. О. Актуальність створення лікарських засобів для підвищення імунітету. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології: Збірник наукових*

матеріалів IV Міжнародної науково-практичної конференції, м. Харків, 25 листопада 2024 р. Х.: Вид-во НФаУ, 2024.- С. 361.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційну роботу викладено на 51 сторінці, проілюстровано 5 таблицями та 12 рисунками. Список літературних джерел містить 37 найменувань. Робота включає вступ, огляд літератури, експериментальну частину, висновки, перелік використаних джерел літератури та додатки.

РОЗДІЛ 1

АКТУАЛЬНІСТЬ СТВОРЕННЯ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

1.1. Функціональна роль імунної системи в забезпеченні фізіологічного захисту організму та підтримці здоров'я людини

Найдавніші пам'ятки стародавніх культур, які збереглися до нашого часу, свідчать про те, що людство ще з початку свого становлення і розвитку стикалося з наслідками епідемій. Воно протягом багатьох тисячоліть було беззахисним перед смертельними хворобами, які набували масового поширення [8, 12].

Незважаючи на те, що справжня природа та зв'язок між такими епідеміями не були на той час достеменно відомими, не можна було не відмітити таку закономірність, що кожна нова хвиля певного масового захворювання не вражала тих людей, які раніше вже його перенесли. Саме це відкриття і стало в подальшому основою для розуміння того, як працює наша імунна система.

Актуальність теми щодо визначення функціональної ролі імунної системи для організму людини полягає перш за все в тому, що неправильні диференціювання та ріст імунокомпетентних клітин, а, внаслідок цього, і їх функціонування, синтез необхідних речовин або регуляція зазначених процесів у подальшому спричинять порушення імунологічних функцій. Вони можуть досить тривалий час залишатися безсимптомними або, навпаки, виявляються клінічно.

Значна частина випадків імунологічних порушень першочергово пов'язана із вродженими або набутими дефектами синтезу імунокомпетентних клітин чи здійсненням їх функцій. Іншими причинами імунодефіцитів можуть бути малігнізація чи неконтрольована проліферація цих клітин, а також надмірне накопичення в організмі їх продуктів. Усі ці порушення за тяжкістю

бувають як доволі незначними і легко переносяться, так і навпаки – можуть призводити до смертельних наслідків [12].

Реакції системи імунітету лежать в основі відторгнення через несумісність пересаджених тканин та органів. Окрім того, порушення її основних функцій за досить короткий термін може спричинити розвиток в організмі алергічних реакцій, виникнення аутоімунних чи онкологічних захворювань, а також передчасного старіння [10].

Наведені факти свідчать про те, що система імунітету людини є ключовим елементом у забезпеченні та постійній підтримці здоров'я і нормального функціонування нашого організму [12].

Важко не погодитися з тим, що ми живемо в потенційно небезпечному для здоров'я людини середовищі, у якому постійно перебуває незліченна кількість патогенних збудників, що здатні спричиняти різноманітні тяжкі інфекційно-запальні захворювання. До них належать віруси, бактерії, гриби та паразити, кожен із яких має власні пристосувальні механізми, що спрямовані на виживання та розмноження [30].

Системою захисту організму людини, що забезпечує подолання інфекційно-запального процесу та знешкодження патогенних збудників, які його спричиняють, є імунітет. Його можна охарактеризувати як певну еволюційно обумовлену послідовність реакцій, які направлені на збереження сталості внутрішнього середовища організму, гомеостазу, і відбуваються між елементами цієї складної, життєво необхідної системи та біологічно активними агентами – антигенами [9].

Проникнення в організм чи утворення в ньому антигенів є певним сигналом для імунної системи, що, як наслідок, активує ряд послідовних процесів, які відбуваються як на молекулярному, так і на клітинному рівнях та об'єднані під загальною назвою «імунна відповідь».

Наслідком контакту між клітинами чи тканинами організму людини та патогенним мікроорганізмом є своєрідна захисна реакція – інфекційний процес. Це явище характеризується розмноженням збудника та змінами

реактивності макроорганізму, а разом із тим і пошкодженням його тканин. Головним результатом зазначеної взаємодії є виникнення імунітету до цього інфекційного агента або його посилення, якщо він уже був наявний раніше.

Незважаючи на те, що інтенсивність та вираженість інфекційного процесу перш за все залежить від шляху проникнення, кількості та ступеня хвороботворності патогенного збудника, основним чинником, що впливає на перебіг захворювання, є стан імунітету макроорганізму – ступінь його недостатності. Таким чином, можна зазначити, що саме готовність імунної системи є визначальним фактором подальшого розвитку інфекції [12].

Система імунітету людини має доволі складну будову. Вона являє собою сукупність клітин та молекул, які разом виконують функцію захисту від чужорідних для нашого організму речовин, а також забезпечують постійний моніторинг задля збереження цілісності тканин.

До імунокомпетентних клітин, у першу чергу, можна віднести макрофаги, лімфоцити, базофіли, нейтрофіли, еозинофіли, ретикулярні клітини, фібробласти. Одними із найбільш необхідних для здійснення імунної відповіді молекулами, які секретуються зазначеними клітинами, є цитокіни, імуноглобуліни, компоненти комплементу [8].

Імунокомпетентні клітини постійно знаходяться в стані рециркуляції, при якому відбувається обмін цими клітинами між лімфоїдними органами, кров'ю та лімфою. Це перш за все необхідно для того, аби повноцінно могла реалізовуватися специфічна імунна відповідь організму. Адже чужорідні антигени можуть потрапити із зовнішнього середовища в будь-яку ділянку нашого тіла [12].

Імунну систему людини також можна розглядати як комплекс органів, спеціалізованих тканин та клітин, який забезпечує підтримання антигенного гомеостазу.

До органів імунної системи належать тимус – загрудинна або вилючкова залоза, кістковий мозок, які є первинними – центральними, а також:

лімфатичні вузли, селезінка, лімфоїдний апарат слизових оболонок, що вважаються вторинними – периферичними.

Центральні органи системи імунітету виконують найбільш важливі функції, забезпечуючи її самооновлення. У них відбуваються процеси проліферації, диференціювання та дозрівання клітин-попередників до того моменту, поки вони не стануть зрілими імунокомпетентними клітинами, які в подальшому із кровотоком розносяться по периферичних органах імунної системи.

Периферичні, або вторинні, органи імунної системи є місцем у нашому організмі, де зазначені імунокомпетентні клітини безпосередньо виконують свою роль, розпізнаючи антигени, і де в результаті відбувається розвиток імунної відповіді. У цих же органах відбувається також і накопичення специфічних продуктів імунної відповіді.

Лімфатичні вузли, незважаючи на свої незначні розміри, виконують одну з ключових функцій у нашому організмі. Вони виступають у ролі своєрідних фільтрів лімфи, затримуючи патогенні мікроорганізми та інші частинки, які в неї потрапили. Окрім цього, у лімфовузлах синтезуються антитіла-імуноглобуліни.

У селезінці, яка також належить до периферичних органів імунної системи, здійснюються процеси розпізнавання антигенів, антигензалежної проліферації, диференціювання та активації В- і Т-лімфоцитів. Окрім вказаного, у даному органі відбувається утворення та секреція специфічних антитіл – імуноглобулінів, як і в лімфатичних вузлах.

Основною відмінністю у функціях селезінки та лімфатичних вузлів є те, що селезінка – це орган, у якому здійснюється специфічна імунна відповідь на ті антигени, які циркулюють у крові, натомість лімфовузли являють собою місце, де відбуваються подібні процеси, але які стосуються антигенів, що знаходяться в лімфі.

Загалом, селезінку також можна вважати своєрідним фільтром, яким вона є для крові, видаляючи з неї чужорідні молекули та частинки, а також

еритроцити, які вже втратили здатність повноцінно виконувати свої функції і ті, що з'єднані з імунними комплексами.

Лімфоїдна тканина, асоційована зі слизовими оболонками, є скупченням макрофагів, лімфоцитів та інших клітин імунної системи, що розташовуються в багатьох тканинах та органах, до яких зокрема належать фолікули мигдалин глотки, апендиксу, сечостатевого тракту, підслизового шару дихальних шляхів та бронхів.

Усі названі складові елементи імунної системи людини пов'язані між собою за допомогою систем кровообігу та лімфотоку, а також єдиною для організму системою імунорегуляції. Наведені факти підтверджують, що наша імунна система є надзвичайно важливою цілісною структурою, компоненти якої безперервно взаємодіють один з одним, здійснюючи життєво необхідну функцію захисту [10, 12].

Хоча систему імунітету людини прийнято вважати неподільною структурою, її загальну роль захисту організму можна розмежувати на два основних напрямки. Один із них – це здатність до розпізнавання чужорідних елементів, які певним чином потрапили або утворилися в організмі, тобто мають екзогенне чи ендогенне походження, інший – їхнє знешкодження й усунення – елімінавання.

Як відомо, екзогенними антигенами для організму людини можуть бути, наприклад, певні біополімери, які знаходяться в складі структурних елементів клітин, що потрапили із зовнішнього середовища, або відділяються від них, і здатні викликати відповідні захисні імунні реакції. До таких антигенів належать різні органічні речовини тваринного, рослинного чи мікробного походження. Екзогенними антигенами для людини є бактерії, віруси, гриби та найпростіші, а також чужорідні тканини, групи клітин і їх структурні елементи.

Натомість, антигенами ендогенного походження, зокрема, є змінені внаслідок мутацій, відмерлі чи пошкоджені власні клітини організму, або ті, у

яких безпосередньо знаходиться інфекційний агент. Також ними можуть бути продукти, що виділяються ураженими тканинами.

Як уже зазначалося, імунна система характеризується складною будовою й організацією. Вона містить дві основні складові, що включають у себе природний імунітет, який ще називають вродженим, та набутий, або адаптивний, імунітет.

Коли виникає потреба захистити організм від певної структури, яка несе в собі чужорідну генетичну інформацію, наприклад, при зараженні патогенним збудником, у першу чергу завжди активуються чинники вродженого імунітету. Вони являють собою механічні бар'єри та фізіологічні фактори, які перешкоджають проникненню інфекційних агентів в організм людини. Ці чинники природного імунітету формуються за рахунок геному в процесі онтогенетичного розвитку без специфічного впливу антигенів. Такі фактори захисту присутні в нашому організмі ще з моменту народження, а тому завжди негайно реагують на загрозу для здоров'я, яку можуть нести чужорідні структури [8, 12, 30].

Окрім того, елементи вродженого імунітету присутні в організмі людини протягом усього її життя. Вони, безперечно, наділені певною антимікробною активністю по відношенню до інфекційних агентів, однак вона характеризується слабкою направленістю дії щодо окремих збудників захворювань.

Адаптивний імунітет формується в процесі індивідуального розвитку певного організму після контакту з інфекційним агентом або речовинами, що мають антигенну природу. Основою функціонування цього набутого імунітету, який ще також називають специфічним, є залучення до процесу захисту організму, конче необхідного для забезпечення гомеостазу, клітинних елементів імунної системи – лімфоцитів [8].

Лімфоцити є унікальними клітинами системи імунітету, основним призначенням яких у процесі здійснення імунного захисту організму є розпізнавання та специфічне диференціювання – розрізнення – широкого

спектру антигенів. Окрім цього, вони виявляють здатність відповідати активацією після взаємодії з певним антигеном [12].

Основними типами лімфоцитів є В- і Т-клітини. Хоча вони є досить схожими за своїми морфологічними характеристиками, лімфоцити мають відмінності у функціях, які ці дві популяції клітин виконують. Зокрема, вони продукують різні білки після контакту з антигеном.

В-лімфоцити, головним чином, секретують специфічні для певного антигену антитіла – імуноглобуліни. Це відбувається у відповідь на їх активацію після взаємодії цього антигену з особливими рецепторами, які знаходяться на мембрані В-лімфоцитів. Особливістю цих клітин є те, що кожна з них продукує власне специфічне антитіло.

Т-лімфоцити забезпечують захист організму двома основними шляхами. Один із них полягає в тому, щоб направляти і регулювати імунні реакції, а інший – у безпосередньому впливі на інфіковані або змінені клітини окремих тканин чи певних органів. Таким чином, за функціями Т-лімфоцити поділяють на регуляторні, зокрема Т-хелпери, та ефektorні – цитотоксичні.

Т-хелпери стимулюють В-лімфоцити, що в свою чергу сприяє утворенню і секреції ними імуноглобулінів, а також індукують процеси диференціювання та проліферації цитотоксичних лімфоцитів.

Цитотоксичні Т-лімфоцити є ефекторами імунної відповіді. Вони сприяють знищенню чужорідних для організму клітин [12, 37].

Ще одним фактом, що підкреслює значущість та надзвичайну важливість системи імунітету людини для забезпечення здоров'я та правильного функціонування структур організму в цілому, є її зв'язок із центральною нервовою системою. Обидва ці утворення характеризуються складною будовою та організацією, а також регулюють життєво важливі процеси, що відбуваються в нашому організмі. При цьому механізми, за рахунок яких вони реалізують свої функції, відзначаються певними спільними особливостями.

Відомо, що, деякі молекули, які першочергово виконують імунні функції, пов'язані також і з функціонуванням нервової системи. До них можна віднести, наприклад, цитокіни, що здатні одночасно виконувати роль як імунорегуляторів, так і нейропептидів, а також систему комплементу – комплекс складних білків.

Варто також зауважити, що не лише мікроглія, яка, зокрема, є певною формою імунного захисту в нервовій системі, а й лімфоцити забезпечують формування нейронних зв'язків [26].

Доповнюючи перелік описаних раніше функцій імунної системи, можна також зазначити, що вона залучена до процесу регуляції системного метаболічного гомеостазу. Цей зв'язок є ключовим у забезпеченні адаптації організму людини до умов навколишнього середовища, які постійно змінюються.

Взаємозв'язок між імунною системою та метаболічними процесами відображається не лише у спільному використанні ними енергетичних ресурсів організму, а також у тому, що окиснювальний клітинний стрес, спричинений метаболічними порушеннями, часто проявляється як запальна реакція, що є своєрідним сигналом для відновлення гомеостазу.

Таким чином, порушення в цій складній системі імунно-метаболічних взаємодій у подальшому призводять до розвитку певних розладів обмінних процесів, які сприятимуть виникненню патологічних станів та деяких метаболічних захворювань. До них, зокрема, можна віднести ожиріння, цукровий діабет II типу, порушення ліпідного обміну [27].

1.2. Загальна характеристика та особливості деяких інфекційно-запальних захворювань у контексті сучасної медицини

Інфекційні хвороби незмінно супроводжують людство протягом усієї історії його існування. Час від часу у світі спалахують все нові й нові епідемії й пандемії небезпечних захворювань, які несуть за собою тяжкі наслідки для

здоров'я населення. Сучасна медицина характеризується вагомими здобутками в боротьбі з різноманітними інфекціями, особливо з тими, які мають бактеріальне походження. Проте, незважаючи на значний прорив у розвитку новітніх технологій і методів профілактики, діагностики та лікування, проблема значної поширеності інфекційно-запальних захворювань на сьогодні все ще залишається доволі актуальною. Загострення епідемічної ситуації особливо притаманне тим країнам, де поширеним явищем є економічні чи соціальні негаразди [11].

Загалом, будь-який інфекційний процес являє собою ряд захисних фізіологічних та патологічних явищ, які починають розвиватися в організмі людини внаслідок потрапляння в нього певного хвороботворного агента. Інфекційна хвороба, у свою чергу, є граничною мірою вияву інфекційного процесу, для якого притаманними є характерні симптоми. Тобто, інфекція у широкому розумінні – це перебіг складної взаємодії між мікроорганізмом та організмом людини. Однак цей процес у певних випадках може не проявлятися наочно. Тоді говорять про безсимптомне протікання інфекційного процесу. Такий його перебіг, як і при виявленні ознак інфекції, буде супроводжуватися імунною відповіддю організму. У цьому випадку інфікована людина є вірус- чи бактеріоносієм і виявляє потенційну небезпеку для оточуючих, адже головною особливістю інфекційних захворювань є здатність до швидкого розповсюдження.

Основним фактором, який відіграє ключову роль у розвитку інфекційного процесу, є сприйнятливість організму до певного захворювання – його здатність реагувати розвитком хвороби на проникнення патогенного збудника. Захист від інфекційних агентів забезпечується за рахунок імунітету та факторів неспецифічної фізіологічної резистентності, які можна зміцнювати, дотримуючись раціонального режиму харчування, оптимального розподілу часу між роботою та відпочинком, відмовою від шкідливих звичок та іншими заходами [11, 17].

Грип, як відомо, є одним із найбільш розповсюджених інфекційних захворювань у світі, збудником якого є вірус. Слід зауважити, що історичні дані про його масові поширення є досить обмеженими. Однак отримані свідчення підтверджують той факт, що епідемії грипу виникають із достатньо чіткою періодичністю – кожні 10-12 років, натомість пандемії повторюються приблизно через 35 років. Варто також звернути увагу на те, що незначні за розповсюдженістю його спалахи виникають постійно на різних територіях і носять при цьому характер сезонності – найбільша кількість випадків реєструється в осінньо-зимовий період року [11].

Грип є гострим інфекційним захворюванням і несе значну небезпеку для людини, характеризується першочергово ураженням органів дихання, а також нервової та серцево-судинної систем, підвищенням температури тіла і загальною інтоксикацією організму. Особливо високою є сприйнятливість до даного захворювання в дітей і осіб похилого віку. [11, 25].

За оцінками ВООЗ щороку епідемії грипу призводять до 1 мільярда випадків інфекцій, із яких від 3 до 5 мільйонів є захворюваннями, що протікають у важкій формі. Загалом, тяжкість пандемічного грипу залежить від багатьох чинників, включаючи вірулентність певного штаму вірусу і рівень імунітету населення. Для запобігання зараженню щорічно розробляються нові вакцини, які направлені проти відповідних циркулюючих на даний час штамів, однак ефективність вакцини не є оптимальною у разі антигенної невідповідності до певного вірусу [24].

Найбільша небезпека даного інфекційного захворювання полягає в тому, що воно здатне спричиняти тяжкі ускладнення, такі як: пневмонія, трахеїт, бронхіоліт, нефрит, гайморит, отит, міокардит, менінгіт, неврит, міозит, сепсис, пригнічення психічної діяльності та утворення некротичних осередків у нирках і печінці. Також грип може викликати загострення хронічних процесів в організмі [11, 25].

Захворювання, що має назву «атипова пневмонія», або «важкий гострий респіраторний синдром» уперше було виявлено наприкінці 2002 року. Ця

інфекція, спричинена коронавірусом, клінічно проявляється характерними грипоподібними симптомами і розладами в роботі шлунково-кишкового тракту. Найбільша небезпека даного захворювання першочергово полягає в стрімкому розвитку набряку легень. Збудник викликає тяжке ураження тканин і після одужання на місцях цих ушкоджень залишаються фіброзні рубці, які перешкоджають нормальному функціонуванню органу.

Варто зауважити, що однією з особливостей коронавірусів є здатність зменшувати кількість функціонуючих лімфоцитів внаслідок ураження макрофагів. До того ж ці патогенні збудники мають небезпечну властивість перешкоджати розвитку первинної імунної відповіді організму за рахунок блокування синтезу інтерферону.

Найбільш характерними симптомами атипової пневмонії є наявність у хворого порушень функціонування респіраторної системи, таких як: сильний кашель, задишка, гіпоксія та недостатність дихання, яка в деяких випадках потребує застосування штучної вентиляції легень. Також, як і для інших інфекційних захворювань, особливістю гострого респіраторного синдрому є значне підвищення температури тіла: до фебрильної та вище. За допомогою лабораторних методів діагностики у хворого виявляється зменшення у крові кількості лімфоцитів та, загалом, лейкоцитів, а також, в окремих випадках, і числа тромбоцитів. При рентгенологічному обстеженні легень у пацієнта будуть помітні ознаки розвитку пневмонії [11].

Як ми можемо побачити, зовсім нещодавній спалах нової коронавірусної інфекції завдав сильного удару по медичній системі країн усього світу. Хвороба COVID-19 відзначилася досить високим ступенем сприйнятливості для організму людини, а сам вірус виявив здатність до постійних мутацій. Швидке поширення цієї інфекції спричинило виникнення великої кількості вторинних ускладнень у пацієнтів, що у свою чергу призвело до додаткового навантаження на систему охорони здоров'я. Першочергово це пов'язано з тим, що коронавірус, як уже зазначалося раніше, міг спричинити сильне ослаблення імунної системи організму. Також необхідно зауважити, що значну роль у цій

ситуації відіграла наявність у пацієнтів супутніх захворювань, які так само збільшили ризик виникнення різноманітних ускладнень та розвитку вторинних інфекцій: бактеріальних чи грибкових [35].

Задля ефективного лікування інфекційного процесу необхідним є застосування багатоетапного підходу до кожного окремого елементу, що бере участь у патогенезі захворювання. Таким чином, одним із способів посилення імунного захисту від COVID-19 може бути підвищення вроджених захисних можливостей організму – підтримка і покращення роботи імунної системи [36].

Висновки до розділу 1

1. Імунна система відзначається складною організацією і будовою, вона забезпечує захист організму від різноманітних патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, із якими людина постійно перебуває у тісному контакті. Таким чином, імунітет відіграє ключову роль у підтримці здоров'я і нормального функціонування систем організму.

2. Важливою складовою профілактики різних інфекційно-запальних захворювань чи одним з етапів процесу їх лікування є підсилення імунного захисту організму.

3. Проблема епідемічного поширення інфекційних захворювань залишається доволі актуальною і в умовах сьогодення, тому важливим є розширення знань про принципи функціонування імунної системи при кожній з таких хвороб.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Об'єкти дослідження

2.1.1. Діючі речовини

Сухий екстракт ехінацеї пурпурової – порошкоподібна речовина із гірким смаком коричневого кольору, отримана шляхом екстракції біологічно активних речовин (БАР) із коренів та надземних частин рослини *Echinacea purpurea*. Виявляє антиоксидантні, протизапальні та імуномодулюючі властивості.

Фенольний гідрофобний препарат прополісу (ФГПП) (Praeparatum Propolis phenohydrophobum, РП UA/4505/01/01, Наказ № 730 від 19.07.2016 р.) – біологічно активна стандартизована субстанція продукту бджільництва – прополісу. Має вигляд коричневого порошку зі специфічним слабким запахом. Майже нерозчинний у воді, добре розчиняється в органічних розчинниках, таких як етанол.

2.1.2. Допоміжні речовини

Старлак (Євр. Фарм. 2002) – допоміжна речовина, є сумішшю кукурудзяного крохмалю та лактози моногідрату. Використовується як наповнювач: для отримання необхідної маси лікарської форми, а також як дезінтегрант: сприяє розпаданню капсули, що забезпечує швидке вивільнення АФІ.

Аеросил (Євр. Фарм. 2002) – білий порошок, що за хімічною природою є аморфним колоїдним діоксидом кремнію. Використовується в технології лікарських засобів як вологорегулятор, антифрикційний агент.

Мікрокристалічна целюлоза (МКЦ) (Євр. Фарм. 2002) – кристалічний білий або майже білий порошок без запаху, є наповнювачем для лікарської форми.

Етанол 96 % (ДФУ 2.0, Т. 2, ст. 233–237) – прозора безбарвна летка рідина, що має характерний запах спирту [3].

2.2. Методи дослідження

Із метою розробки складу і технології капсул імуномодулюючої дії, до складу яких входить фенольний гідрофобний препарат прополісу (ФГПП) та екстракт ехінацеї пурпурової сухий, було досліджено такі фармако-технологічні характеристики екстракту, як сипкість, насипна густина та густина після усадки, кут природного укусу, коефіцієнт Гауснера та індекс Карра, а також вологосорбційні властивості.

Здатність до вологопоглинання порошку сухого екстракту ехінацеї була встановлена в процесі спостереження за зміною маси наважки в ексикаторі під час перебування над насиченими розчинами натрію хлориду та калію карбонату при відносній вологості повітря, що дорівнює 45, 75 і 100 %. Значення вмісту води в субстанції встановлювалося вологоміром, що працює на базі торсійних вагів типу ВТ-500 [23].

Відсотковий вміст води був визначений за даною формулою:

$$x = \frac{m - m_1}{m} \cdot 100 \%,$$

де x – відсотковий вміст води,

m – маса наважки до висушування, г,

m_1 – маса наважки після висушування, г;

Висновки до розділу 2

1. Представлено діючі й допоміжні речовини, які використовувалися в технології капсул імуномодулюючої дії, та наведено їх основні характеристики.

2. Описано методики дослідження ключових фармако-технологічних характеристик АФІ, що забезпечили отримання об'єктивної оцінки їх властивостей та дозволили розробити оптимальний склад і технологію лікарської форми.

РОЗДІЛ 3

ОБҐРУНТУВАННЯ ТА РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ КАПСУЛ ІМУНОМОДУЛЮЮЧОЇ ДІЇ

3.1. Загальна характеристика лікарських препаратів, що використовуються для підтримки імунітету

Стан імунної системи організму вважається найголовнішим фактором, що визначає перебіг багатьох захворювань, як інфекційного, так і неінфекційного походження. Зважаючи на це, одним із ключових принципів, що лежить в основі сучасної лікарської терапії є комплексний підхід та, за необхідності, застосування диференційованих методів імунокорекції.

Імунотерапія – це комплекс заходів, які проводяться з профілактичною чи лікувальною метою та спрямовані на покращення функціонування імунної системи організму людини. На сьогодні в медичній практиці існують різноманітні способи та методи, що дозволяють впливати на стан імунітету. Серед них провідне місце посідає застосування імуностимулюючих лікарських препаратів. Ці засоби є імуномодуляторами, адже вони здатні змінювати певним чином функціональний стан імунної системи, пригнічуючи чи посилюючи її відповідь. Одні з них називаються імуностимуляторами, які підтримують і покращують захисні сили організму та призначаються пацієнтам із ослабленим імунітетом [7].

Існують різні класифікації препаратів, що впливають на імунну систему. За однією з них ці засоби можна розподілити за походженням на природні, синтетичні та напівсинтетичні. У свою чергу препарати природного походження бувають ендогенними й екзогенними. До першої групи відносяться такі лікарські засоби, як інтерферони, інтерлейкіни, препарати кісткового мозку й імунокомпетентних клітин. Екзогенними імуномодуляторами є препарати мікробного, рослинного й тваринного походження.

Одними із найбільш відомих імунотропних фітопрепаратів є засоби на основі елеутерококу, женьшеню, лимонника китайського, левзеї, ромашки й ехінацеї. Зокрема, ехінацея пурпурова володіє імуностимулюючою дією: сприяє активації макрофагів, має властивість індукувати секрецію інтерферонів та цитокінів, впливає на Т-клітини. Засоби, до складу яких входить екстракт цієї рослини, часто застосовуються як для профілактики, так і з метою лікування захворювань, що виникають у разі зниження захисних сил організму, наприклад, вірусних чи бактеріальних [7, 9].

Загальновідомими імуномодулюючими засобами, застосування яких в медицині стає все більш поширеним, є також мед та інші продукти бджільництва, такі як прополіс та маточне молочко [6, 7, 14, 19]. Прополіс являє собою клейкий природний продукт, отриманий завдяки бджолам, які переробляють смолисті речовини бруньок дерев, зокрема, верби, берези, ясеня, тополі, каштану, вільхи, осики та деяких інших, а також трав'янистих рослин [2, 16, 28, 31, 32].

Значною перевагою бджолиного клею є те, що ця речовина, на відміну від багатьох синтетичних та напівсинтетичних сполук, зазвичай добре переноситься, при тривалому застосуванні не виявляє токсичного впливу на організм і не спричиняє дисбактеріозу, адже не чинить згубної дії на мікрофлору травного тракту. Навпаки, корисною особливістю прополісу є здатність посилювати природний імунітет та зміцнювати організм. Цей продукт характеризується широким спектром біологічної дії, що включає в себе прискорення процесу загоєння ран, імуномодулюючу й бактерицидну активність, нормалізацію роботи нервової системи, антиоксидантні й протизапальні властивості, покращення всмоктування вітамінів, виведення токсинів, зниження рівня холестерину, підтримка обмінних процесів тощо. Також було встановлено, що спільне застосування прополісу та антибактеріальних препаратів збільшує їх антимікробну активність, дозволяє подовжувати бактерицидну дію і навіть знижувати в декілька разів дозу антибіотиків. [2, 16, 20, 28, 31, 32].

Біологічна дія бджолиного клею обумовлена його багатокомпонентним складом, що варіюється в залежності від таких факторів, як рослинність у місці збору, пора року, а також вид медоносних бджіл. Склад прополісу характеризується наявністю в ньому різноманітних мінеральних та органічних речовин, зокрема, фенольних та смолистих сполук, воску, ефірної олії, флавоноїдів, терпенів, спиртів та ароматичних альдегідів, стероїдів, жирних кислот, пилку квітів, бальзамів, тригліцеридів, амінокислот та інших натуральних біологічно активних речовин (БАР) [2, 20, 28].

Активним фармацевтичним інгредієнтом (АФІ), який на сьогодні використовується виробниками лікарських препаратів є природна стандартизована субстанція – фенольний гідрофобний препарат прополісу (ФГПП). Він користується значним попитом у населення, зважаючи на те, що має високу терапевтичну активність та характеризується відсутністю побічних ефектів [1, 2, 14].

У сучасних умовах усе більшої актуальності набуває питання розробки технології та виробництва нових лікарських засобів на основі речовин природного походження, що мають широкий спектр дії. Першочергово це пов'язано з проблемою стрімкого розвитку резистентності до антимікробних препаратів унаслідок значних адаптаційних можливостей збудників захворювань. Слід також зазначити, що важливість цього питання особливо зросла впродовж останніх кількох років – у період масового поширення коронавірусної хвороби (COVID-19) [2, 22].

3.2. Дослідження асортименту імуномодуючих лікарських препаратів та дієтичних добавок на вітчизняному фармацевтичному ринку

Із метою проведення маркетингового дослідження засобів для підтримки імунітету, які представлені на фармацевтичному ринку України, було використано наступні інтернет-джерела: Tabletki.ua, електронний

довідник лікарських препаратів Компендіум, Державний формуляр лікарських засобів та Ліки Контроль [4, 13, 15, 34]. Результати даного аналізу узагальнено та наведено нижче.

У ході даного дослідження було проаналізовано асортимент імуномодулюючих препаратів та дієтичних добавок іноземного та українського виробництва, що представлені на вітчизняному ринку лікарських препаратів.

Таблиця 3.1

**Асортимент імуностимулюючих лікарських препаратів та
дієтичних добавок закордонного виробництва на вітчизняному
фармацевтичному ринку**

№	Торгова назва препарату	Виробник
1	2	3
Таблетки		
1	Гропринозин	ТОВ «Гедеон Ріхтер Польща», Польща
2	Ізопринозин	Лузомедікамента Текнікал Фармацевтікал Сосьєдаде, С.А./АТ Фармацевтичний завод Тева /Інфосауджі, Португалія/Угорщина/Португалія
3	Іноседа	УОРЛД МЕДИЦИН ІЛАЧ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш., Туреччина
4	Ісміжен	Брусчеттіні с.р.л., Італія
5	Вітамікс ехінацея + вітамін С Baum Pharm	Fortex Nutraceuticals Ltd/ ТОВ «Фортекс Нутрасьютикалз», Болгарія
6	Марсианчики пастилки жувальні з ехінацеєю	WALMARK, a.s., Чеська Республіка
7	Ехінацея-Тева	Меркле ГмбХ, Ізраїль
8	Цинабсин	Др.Густав Кляйн ГмбХ & Ко.КГ, Швейцарія
9	Траумель С	Біологіше Хайльміттель Хеель ГмбХ, Німеччина
10	Хеверт синусітіс	Хеверт Арцнайміттель ГмбХ & amp; Ко.КГ, Німеччина
11	Есберітокс	Шапер & Брюммер ГмбХ & Ко.КГ., Німеччина
12	Іммунал	Лек Фармацевтична компанія д.д., Словенія

Продовж. табл. 3.1

1	2	3
13	Енгістол	Біологіше Хайльміттель Хеель ГмбХ, Німеччина
14	Інфлюцид	Др.Густав Кляйн ГмбХ & Ко.КГ, Швейцарія
Розчини для ін'єкцій/інфузій		
15	Гаманорм	Октафарма АБ/Октафарма Дессау ГмбХ/Октафарма Фармацевтика Продуктiонсгес. м.б.Х, Швеція/Німеччина/Австрія
16	Кутаквіг	Октафарма АБ/Октафарма Фармацевтика Продуктiонсгес. м.б.Х, Швеція/ Австрія/Німеччина
17	Кіовіг	Баксалта Белджіум Мануфактурінг СА/Бакстер АГ/Бакстер С.А., Бельгія/Австрія/Бельгія
18	Октагам	Октафарма/Октафарма Фармацевтика Продуктiонсгес. м.б.Х, Австрія/Франція/Швеція/ Німеччина
19	Октагам 10 %	Октафарма АБ/Октафарма Фармацевтика Продуктiонсгес м.б.Х./Октафарма, Швеція/Австрія /Франція/Німеччина
20	Панзіга/Panzyga	Октафарма/Октафарма Фармацевтика Продуктiонсгес. м.б.Х./Октафарма Дессау ГмбХ, Франція/Австрія/Німеччина
21	Привіджен	ЦСЛ Берінг АГ, Швейцарія
22	Імуноро	КЕДРІОН С.П.А., Італія
23	Резонатив	Октафарма АБ/ Октафарма Дессау ГмбХ, Швеція/Німеччина
24	Рофілак	ЦСЛ Берінг АГ/ЦСЛ Берінг ГмбХ, Швейцарія/ Німеччина
25	Ребіф	Мерк Сероно С.п.А./Мерк Сероно С.А., відділення у м. Обонн, Італія/ Швейцарія
26	Глатирамеру ацетат-Віста	Сінтон БВ /Сінтон Хіспанія, С.Л./Рові Фарма Індастріал Сервісез, С.А./Сінтон Чилі Лтда./Еурофінс Бактім, Нідерланди/ Іспанія/Іспанія/Чилі/Нідерланди /Мальта

Продовж. табл. 3.1

1	2	3
27	Копаксон 40	Тева Фармацевтікал Індастріз Лтд. /Нортон Хелскеа Лімітед Т/А АЙВЕКС Фармасьютикалз ЮК /Фармахемі Б.В., Ізраїль /Велика Британія/ Нідерланди /Ізраїль /Угорщина
28	Копаксон-Тева	Тева Фармацевтікал Індастріз Лтд. /Нортон Хелскеа Лімітед Т/А АЙВЕКС Фармасьютикалз ЮК / Фармахемі Б.В., Ізраїль/Велика Британія/Нідерланди/Угорщина /Ізраїль
29	Ехінацея Композитум С	Біологіше Хайльміттель Хеель ГмбХ, Німеччина
30	Траумель С	Біологіше Хайльміттель Хеель ГмбХ, Німеччина
Сиропи		
31	Новірин	АТ «Київський вітамінний завод»/ Ей.Бі.Сі. Фармасьютіці С.П.А., Україна/Італія
32	Гропринозин-Ріхтер	ТОВ «Гедеон Ріхтер Польща»/ Гедеон Ріхтер Румунія А.Т., Польща/Румунія
33	Іноседа	УОРЛД МЕДИЦИН ІЛАЧ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш., Туреччина
34	Нормомед	АВС Фармачеутічі С.п.А., Італія
35	Протизастудний імуностимулюючий комплекс Erbenobili FluProp	Erbenobili, s.r.l., Італія
36	Ехінацея з бузиною Супер екстракт	New Food Technologies, США
37	Ехінасалъ	Вроцлавське підприємство лікарських трав «ГЕРБАПОЛЬ» АТ, Польща
38	Альпікол	Лабораторія Натура Сп. з.о.о., Польща
Капсули		
39	Віталік Ехінацея + Вітамін С	Fortex Nutraceuticals Ltd/ ТОВ «Фортекс Нутрасьютикалз», Болгарія

Продовж. табл. 3.1

1	2	3
Краплі оральні		
40	Імуностимулюючий комплекс Erbenobili ImmunVin	Erbenobili, s.r.l., Італія
41	Протизастудний імуностимулюючий комплекс для дітей Erbenobili BabyGola	Erbenobili, s.r.l., Італія
42	Траумель С	Біологіше Хайльміттель Хеель ГмбХ, Німеччина
43	Ігірес спаг пека	ПЕКАНА НАТУРХАЙЛЬМІТТЕЛЬ ГмбХ., Німеччина
44	Лімфоміозот	Біологіше Хайльміттель Хеель ГмбХ, Німеччина
45	Афлубін	Ріхард Біттнер АГ, Австрія
46	Цитросепт	Cintamani Poland Majewscy, Польща
Спрей назальний		
47	Атомер Прополіс	Фармакосметік-Діафарм Дж. Соултож., Греція
Ліофілізат		
48	Бетаферон	Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ/Байєр АГ, Німеччина/Німеччина
Льодяники		
49	Льодяники Доктор Мюллер Baum Pharm прополіс та алое вера	Dr.Muller Pharma, Чеська Республіка
50	Альпікол	Gregor Krawczykowski Grzegorz, Польща
Мазь		
51	Траумель С	Біологіше Хайльміттель Хеель ГмбХ, Німеччина
Гель		
52	Траумель С	Біологіше Хайльміттель Хеель ГмбХ, Німеччина
Гранули дозовані		
53	Оцилококцінум	БУАРОН/BOIRON, Франція
Суспензія		
54	Бівел	ErgoPharma Ltd., Словенія

Таблиця 3.2

Асортимент імуностимулюючих лікарських препаратів та дієтичних добавок українського виробництва на вітчизняному фармацевтичному ринку

№	Торгова назва препарату	Виробник
1	2	3
Таблетки		
1	Гропівірін	АТ «Фармак», Україна
2	Гроприм	ТОВ «АСТРАФАРМ», Україна
3	Інозин пранобекс	ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», Україна
4	Інозин пранобекс 1000	ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», Україна
5	Новірин	АТ «Київський вітамінний завод», Україна
6	Новірин форте	АТ «Київський вітамінний завод», Україна
7	Апіхопс	Хімфармзавод «Червона зірка», ПАТ, Україна
8	Дріжджі пивні імуностимулюючі	ТОВ «Красота та Здоров'я»/ Фармаком, ПТФ, ТОВ, Україна
9	Аміксин ІС	Товариство з додатковою відповідальністю «ІНТЕРХІМ», Україна
10	Анаферон	ЗАТ Сантоніка/ТОВ «Матеріа Медика-Україна», Україна
11	Ехінацея-Астрафарм	ТОВ «Астрафарм», Україна
12	Ехінацея-Лубнифарм	ПАТ «Лубнифарм», Україна
13	Ехінацея екстракт Solution Pharm	ТОВ «Аптека 283», Україна
14	Ехінацея-топ	ТОВ «Красота та Здоров'я», Україна
15	Цинк + Вітамін С + Ехінацея PALIANYTSIA	ПП «Біолайт», Україна
16	Імуноплюс	АТ «Київський вітамінний завод», Україна
17	Ергоферон	ЗАТ «Сантоніка», Україна
18	Квадевіт Імун	АТ «Київський вітамінний завод», Україна
19	Розторопша з ехінацеєю Еліксир	ТОВ «Еліксир», Україна
Розчини для ін'єкцій/інфузій		
20	Імуноглобулін людини нормальний-Біофарма	ТОВ «БІОФАРМА ПЛАЗМА»/ТОВ «ФЗ «БІОФАРМА», Україна/Україна
21	Імуноглобулін-Біолік	АТ «БІОЛІК», Україна
22	Біовен	ТОВ «БІОФАРМА ПЛАЗМА», Україна
23	Біовен моно	ТОВ «БІОФАРМА ПЛАЗМА», Україна

Продовж. табл. 3.2

1	2	3
24	Імуноглобулін-Біолік для внутрішньовенного введення	АТ «БІОЛІК», Україна
25	Резоглобін	ТОВ «БІОФАРМА ПЛАЗМА»/ТОВ «ФЗ «БІОФАРМА», Україна/Україна
26	Бетфер-1А	ТОВ «ФЗ «БІОФАРМА», Україна
27	Оверін	ПрАТ «Лекхім-Харків», Україна
Сиропи		
28	Гропівірін	АТ «Фармак», Україна
29	Імуновір-Здоров'я	Товариство з обмеженою відповідальністю «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна
30	Інозин пранобекс	ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», Україна
31	Інопронол	Публічне акціонерне товариство «Наукововиробничий центр «Борщагівський хімікофармацевтичний завод», Україна
32	Новірін	АТ «Київський вітамінний завод»/ Ей.Бі.Сі. Фармасьютіці С.П.А., Україна/Італія
33	Прополісан	Прядка Р.О., ФОП, Україна
34	Флавовір	ТОВ «НВК «Екофарм», Україна
35	Ехінацея фітосироп	ТОВ «НПЛ «Фітопродукт», Україна
36	Імунофлазід Форте	Екофарм ТМ, Україна
Капсули		
37	Екстракт прополісу капсули	ПАТ «ХФЗ «Червона зірка», Україна
38	Ехінацея + Цинк Здравофарм	ТОВ «Здравофарм», Україна
39	Ехінацея Імуно	ПП «Марина», Україна
40	Вітамін С+ Ехінацея Vitonika	ПП «Біолайт», Україна
41	Ехінацеї пурпурової екстракт POWERFUL	ТОВ «Красота та Здоров'я», Україна
42	Імунсил D3	ТОВ «Нутрімед», Україна
43	Фемінозид	ТОВ «Біхелс», Україна
44	Максифлазид	GROW PHARM, Україна
45	Трилумін	ТОВ «Елемент Здоров'я», Україна
Краплі оральні		
46	Краплі прополіс	ТОВ «Красота та Здоров'я», Україна

1	2	3
47	Ехінацеї краплі	ТОВ «Красота та Здоров'я», Україна
48	Ехінацея екстракт	ТОВ «Свразія», Україна
Супозиторії ректальні		
49	Альфарекін	ТОВ «Науково-виробнича компанія «Інтерфармбіотек», Україна
50	Вітаферон	ТОВ «Науково-виробнича компанія «Інтерфармбіотек», Україна
51	Лаферобіон	ТОВ «ФЗ «БІОФАРМА», Україна
52	Лаферомакс	ТОВ «ФЗ «БІОФАРМА», Україна
53	Лаферон-Фармбіотек	ТОВ «Науково-виробнича компанія «Інтерфармбіотек», Україна
Спреї назальні		
54	Лаферобіон	ТОВ «ФЗ "БІОФАРМА», Україна
55	Назоферон	АТ «Фармак», Україна
56	Нео Маріс ДЛ з прополісом	ТОВ «Біоланта», Україна
57	Прополісан	Прядка Р.О., ФОП, Україна
Настойки		
58	Ехінацеї настойка	ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола», Україна
59	Ехінацеї пурпурової кореневищ з коренями свіжих настойка	ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», Україна
60	Ехінацеї настойка	ТОВ «Тернофарм», Україна
61	Ехінацеї настойка ТМ АйВі	ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола», Україна
62	Ехінацеї настойка	Дочірнє підприємство «Агрофірма «Ян» приватного підприємства «Ян», Україна
Ліофілізати		
63	Лаферон-Фармбіотек назальний	ТОВ «Науково-виробнича компанія «Інтерфармбіотек», Україна
64	Бетфер-1В	ТОВ «ФЗ «БІОФАРМА», Україна
65	Альфапег-С пегінтерферон альфа-2В	ТОВ «ВАЛАРТІН ФАРМА», ТОВ «Науково-виробнича компанія «Інтерфармбіотек», Україна
Порошки для орального застосування		
66	Поліензим-9	ТОВ «Грін-Віза», Україна
67	Мультигрип Фіто з ехінацеєю і вітаміном С	ПП «Чарлі», Україна
68	ФлюДіфенс Фіто Baum Pharm	ПП «Чарлі», Україна

Продовж. табл. 3.2

1	2	3
Краплі назальні		
69	Лаферобіон	ТОВ «ФЗ "БІОФАРМА», Україна
70	Назоферон	АТ «Фармак», Україна
Спрей для горла		
71	Максефект (Maxeffect) спрей для горла з прополісом	ТОВ «КФК «Грін Фарм Косметик», Україна
Порошок назальний		
72	Лаферобіон	ТОВ «ФЗ "БІОФАРМА», Україна
Порошок для розчину для ін'єкцій		
73	Бетфер 1а плюс	ТОВ «ФЗ «БІОФАРМА», Україна
Розчин для внутрішнього/зовнішнього застосування		
74	Джерело ПІ фітоконцентрат	Екомед, НВО, Україна

За результатами даного маркетингового дослідження було з'ясовано, що на вітчизняному фармацевтичному ринку на даний час представлено 127 імуностимулюючих засобів. Серед них найбільшу частку становлять препарати та дієтичні добавки у формі таблеток, яких налічується 33 найменування (26,0 %), із яких 19 засобів виробляються в Україні, 14 – за кордоном. Лікарських препаратів у формі розчинів для ін'єкцій та інфузій представлено 24 (18,9 %): 8 українського і 16 – іноземного виробництва.

Значну частку серед досліджених препаратів, що наявні на фармацевтичному ринку України, складають сиропи – 16 найменувань (12,6 %). Варто зазначити, що серед переліку представлених імуностимулюючих засобів один із препаратів у формі сиропу – «Новірин», – виробляється спільно двома виробниками, один із яких є вітчизняним, а інший – закордонним. Інші 8 препаратів є українськими, 7 – іноземними.

Засобів для підтримки імунітету у формі крапель оральних та капсул налічується по 10 торгових назв (по 7,9 %). Серед оральних крапель 3 засоби є препаратами вітчизняного виробництва, 7 – іноземного. Більшість

лікарських засобів та дієтичних добавок у формі капсул виробляються в Україні – 9 найменувань, і лише 1 із них – за кордоном.



Рис. 3.1. Діаграма розподілу імуностимулюючих засобів за лікарськими формами

Імуностимулюючих засобів, що випускаються у формі супозиторіїв ректальних, спреїв назальних та настоек на вітчизняному ринку представлено по 5 торгових назв (становлять по 3,9 %). Усі препарати у формі

супозиторіїв та настойки є вітчизняними, у формі спреїв назальних – 4 засоби українського виробництва та 1 – іноземного.

Ліофілізатів налічується 4 найменування (3,1 %), із них 3 – вітчизняні та 1 закордонний, препаратів у формі порошку для орального застосування – 3 засоби (2,4 %), які виробляються українськими виробниками, крапель назальних та засобів у формі льодяників – по 2 (по 1,6 %). Імуномодулятори, що мають форму крапель назальних, випускаються лише фармацевтичною промисловістю України, натомість засоби у формі льодяників – виключно за кордоном.

Усі інші лікарські форми препаратів, що мають імуностимулюючу дію, становлять найменшу частку від загальної кількості цих засобів (по 0,8 %). Із них спрей для горла, порошок назальний, порошок для розчину для ін'єкцій та розчин для внутрішнього і зовнішнього застосування виробляються в Україні, гель, мазь, гранули дозовані та суспензія – за кордоном.

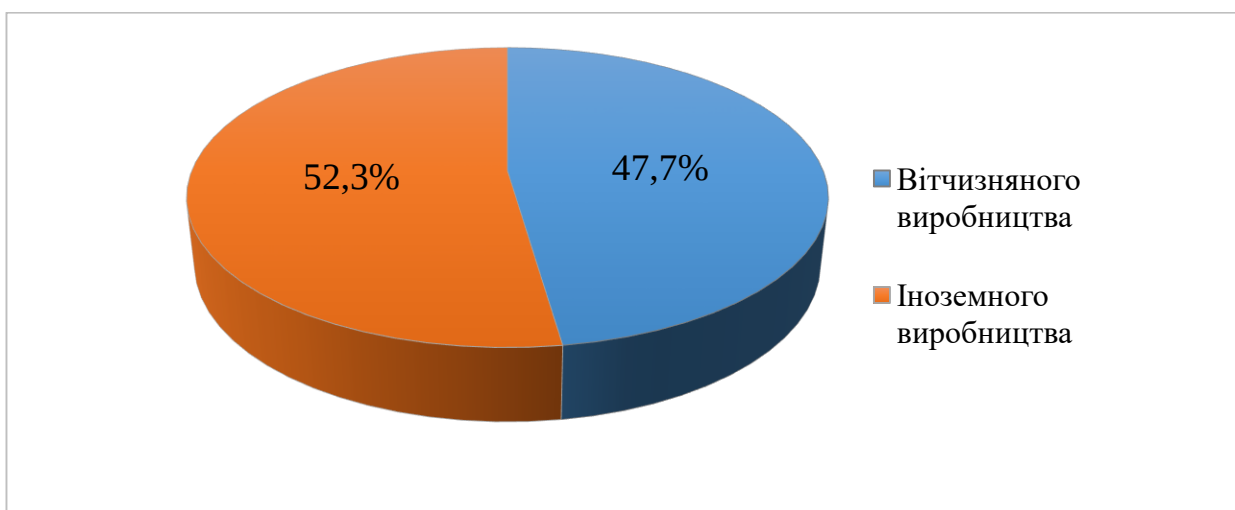


Рис. 3.2. Розподіл імуностимулюючих засобів на препарати вітчизняного й іноземного виробництва

Як видно з рисунку 3.2, майже половина з усіх засобів для підтримки роботи імунної системи, які представлені на вітчизняному ринку,

виробляється в Україні – 47,7 %. Однак більшу частку складають препарати іноземних виробників – 52,3 %.

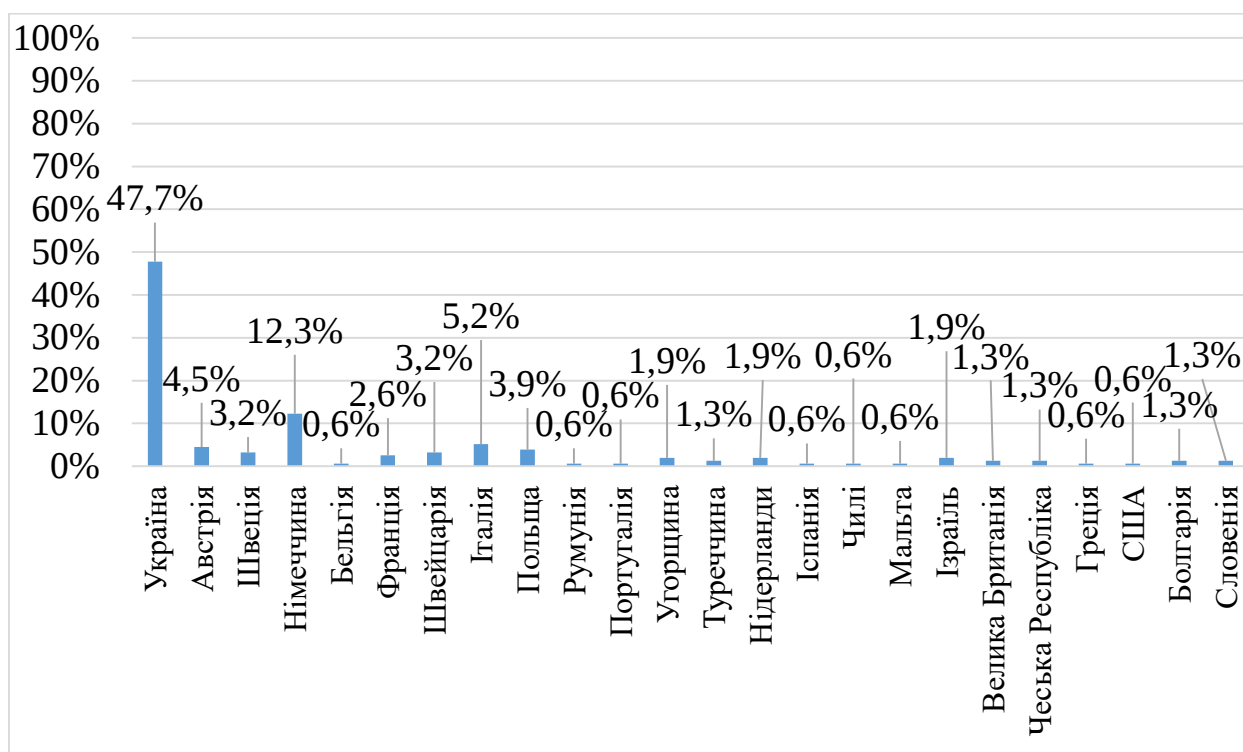


Рис. 3.3. Співвідношення засобів для підтримки імунітету за країнами-виробниками

Як показано на рисунку 3.3, серед закордонних виробників на першому місці за кількістю імуномодуючих засобів знаходиться Німеччина – 19 препаратів (12,3 %). В Італії виробляється 8 препаратів даної групи (5,2 %), в Австрії – 7 (4,5 %), у Польщі – 6 (3,9 %), у Швеції та Швейцарії – по 5 засобів (по 3,2 %), у Франції – 4 (2,6 %), в Угорщині, Нідерландах та Ізраїлі – по 3 (по 1,9 %), у Туреччині, Великій Британії, Чеській Республіці, Болгарії та Словенії – по 2 препарати (по 1,3 %). Найменшу частку серед засобів іноземного виробництва становлять препарати, що виробляються в Бельгії, Румунії, Португалії, Іспанії, Греції, США, Чилі та на Мальті – по 1 (по 0,6 %).

У ході проведення дослідження було з'ясовано, що препаратів із вмістом прополісу налічується 9 – 7,1 % від загальної кількості засобів для підтримки імунітету (рисунок 3.4).

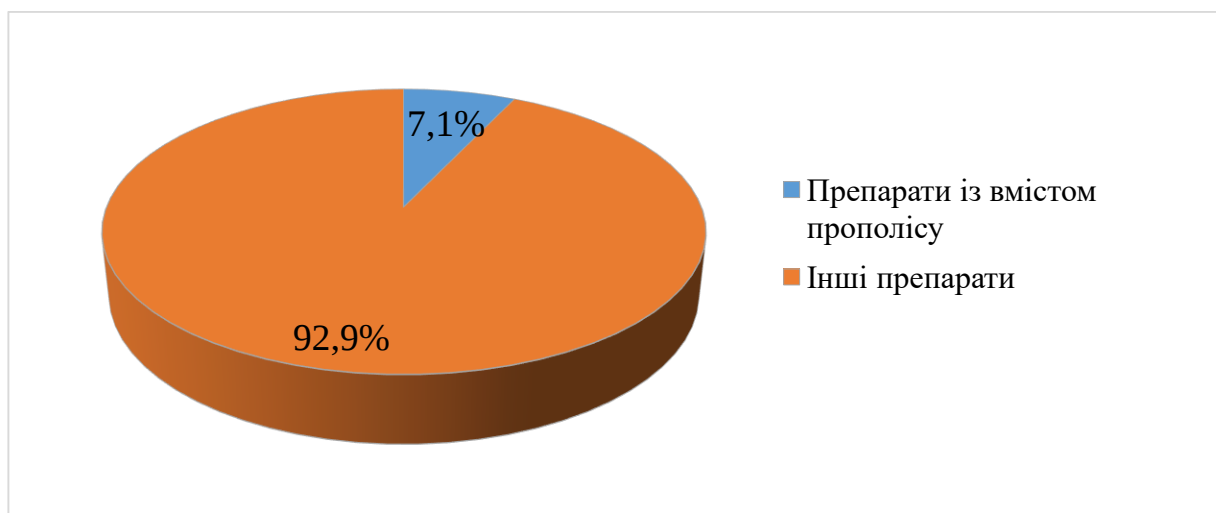


Рис. 3.4. Частка засобів із вмістом прополісу

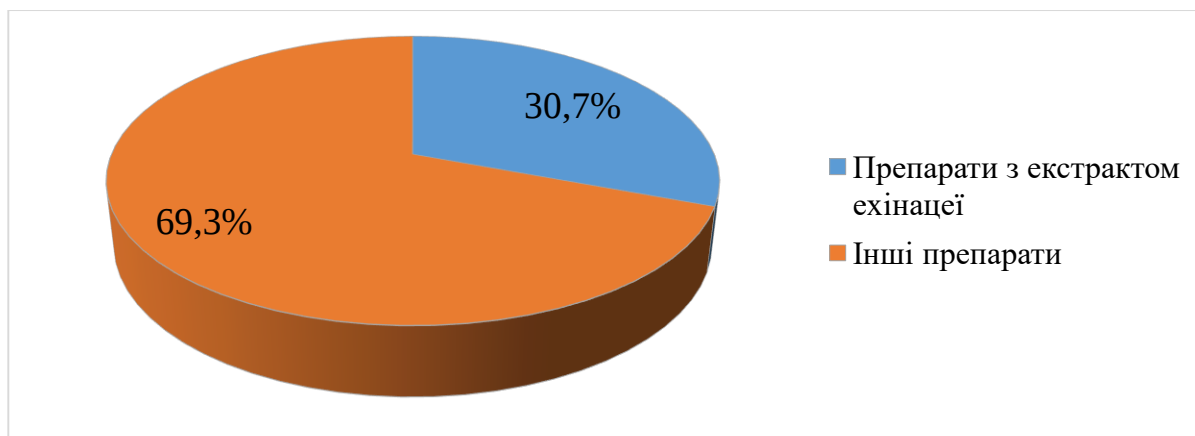


Рис. 3.5. Частка засобів, які містять екстракт ехінацеї

Як зображено на рисунку 3.5, імуномодуючі засоби, які містять екстракт ехінацеї, становлять 30,7 % (39 препаратів та дістичних добавок) від загальної кількості препаратів для підтримки роботи імунної системи.

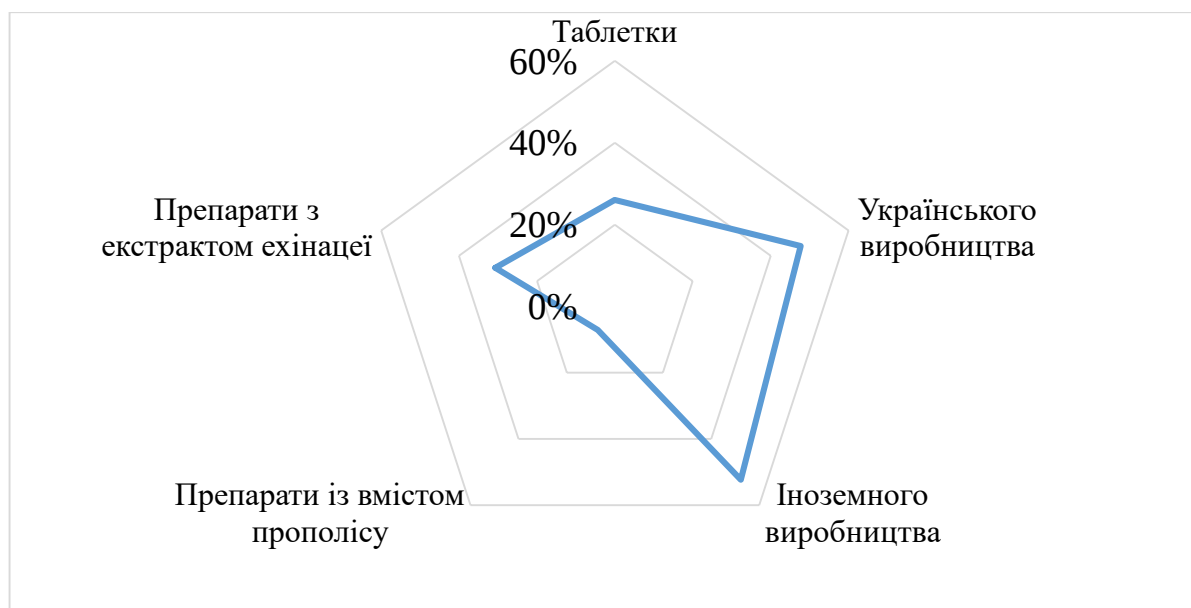


Рис. 3.6. Макроконтур імуностимулюючих засобів на вітчизняному фармацевтичному ринку

За результатами проведеного маркетингового дослідження асортименту лікарських засобів та дієтичних добавок для підтримки імунітету, які представлені на фармацевтичному ринку України, побудовано макроконтур, представлений на рисунку 3.6. За ним видно, що препарати у формі таблеток складають 26,0 %, частка засобів вітчизняного виробництва – 47,7 %, іноземного виробництва – 52,3 %. Імунотропні препарати, які містять речовину природного походження – прополіс, – становлять лише 7,1 %, а засоби, до складу яких входить екстракт ехінацеї, – 30,7 %.

Отже, роблячи висновок, варто зауважити, що на сьогодні досить актуальною є розробка нового імуномодулюючого препарату саме у формі капсул на основі речовин природного походження, зокрема, таких, як продукт бджільництва – прополіс, та фітокомпонент – екстракт ехінацеї. Адже, незважаючи на ряд переваг, ці засоби за даними маркетингового аналізу складають доволі незначну частку серед інших препаратів, які застосовуються для підтримки та зміцнення імунітету.

3.3. Розробка складу і технології імуномодуючих капсул із фенольним гідрофобним препаратом прополісу та екстрактом ехінацеї пурпурової

3.3.1. Дослідження технологічних характеристик сухого екстракту ехінацеї пурпурової та допоміжних речовин

На початковому етапі процесу розробки складу і технології імуномодуючих капсул проводився аналіз фармако-технологічних властивостей сухого екстракту ехінацеї пурпурової. Отримані результати наведені в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Фармако-технологічні властивості сухого екстракту ехінацеї пурпурової

Показник	Значення
Сипкість, с/100 г	$92 \pm 1,5$
Насипна густина, г/мл	$0,57 \pm 0,01$
Густина після усадки, г/мл	$0,81 \pm 0,01$
Кут природного укосу, град.	$64 \pm 1,0$
Коефіцієнт Гауснера	$1,68 \pm 0,01$
Індекс Карра, %	$36 \pm 0,01$

Примітка. n = 5, P = 95 %

Дослідження фармако-технологічних характеристик сухого екстракту ехінацеї пурпурової показало, що порошок володіє низьким рівнем сипкості. На це вказує високе значення кута природного укосу. Також, як видно з таблиці 3.3, існує різниця між значеннями таких показників, як насипна густина та густина після усадки, що свідчить про схильність субстанції до грудкування.

Також варто підкреслити, що високі значення показників коефіцієнта Гауснера та індекса Карра підтверджують погану сипкість порошку екстракту ехінацеї.

На характеристику сипкості субстанції значний вплив чинить також і вміст у ній води. Плинність порошку суттєво знижується через підвищену вологість внаслідок того, що на його дрібних частинках утворюються адсорбційні шари. Отже, вкрай необхідним є встановлення значення оптимальної вологості сухого екстракту.

Слід зазначити, що під час розробки лікарського засобу необхідним є визначення гігроскопічності інгредієнтів, які входять до його складу. Із огляду на це, був проведений аналіз вологопоглинання порошку сухого екстракту ехінацеї. Вологосорбційні властивості діючої речовини були визначені через динаміку змін маси наважки. Дана методика викладена в розділі 2. Результати проведеного експерименту наведені на рисунку 3.7.

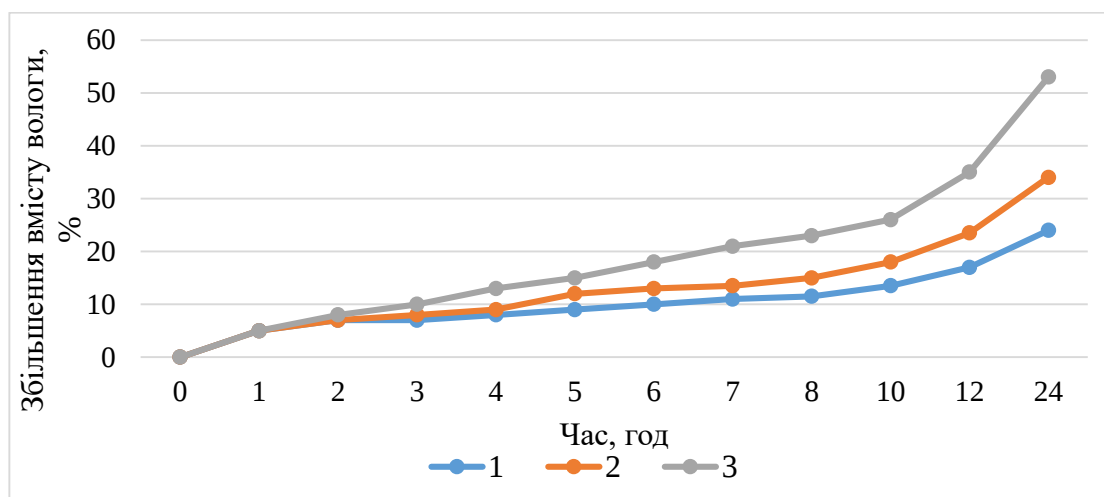


Рис. 3.7. Вологопоглинання сухого екстракту ехінацеї пурпурової при різних відносній вологості повітря (1 – 45 %, 2 – 75 %, 3 – 100 %)

Як видно на рисунку 3.7, збільшення вмісту води в порошку сухого екстракту ехінацеї пурпурової при відносній вологості повітря, що становить 45 %, через 24 години складає 24 %. За такий же час і за умови, що відносна

вологість повітря дорівнює 75 %, приріст вологи становить 34 %, а при 100 % – 53 %.

Зважаючи на отримані результати, можна стверджувати, що за таких умов буде відбуватися процес грудкування порошку сухого екстракту ехінацеї. Цей факт свідчить про те, що при виготовленні лікарського препарату необхідним є додавання допоміжної речовини, яка буде регулювати рівень поглинутої вологи. Так, найбільш оптимальним варіантом для вирішення даної проблеми є використання аеросилу.

Аеросил широко використовується у фармацевтичній технології, зокрема, із метою отримання бажаних характеристик текучості порошків та при виробництві желатинових капсул. Даній речовині, як вологорегулятору, притаманна властивість поглинати воду за допомогою як фізичної, так і хімічної адсорбції – утворення водневих зв'язків за рахунок наявності в структурі молекули силанолових груп [5, 21, 29].

Із огляду на зазначені твердження, у подальшому ході дослідження вивчався вплив аеросилу на здатність сухого екстракту ехінацеї пурпурової поглинати вологу та була встановлена оптимальна концентрація цієї допоміжної речовини.

Результати проведеного аналізу наведено на рисунку 3.8.

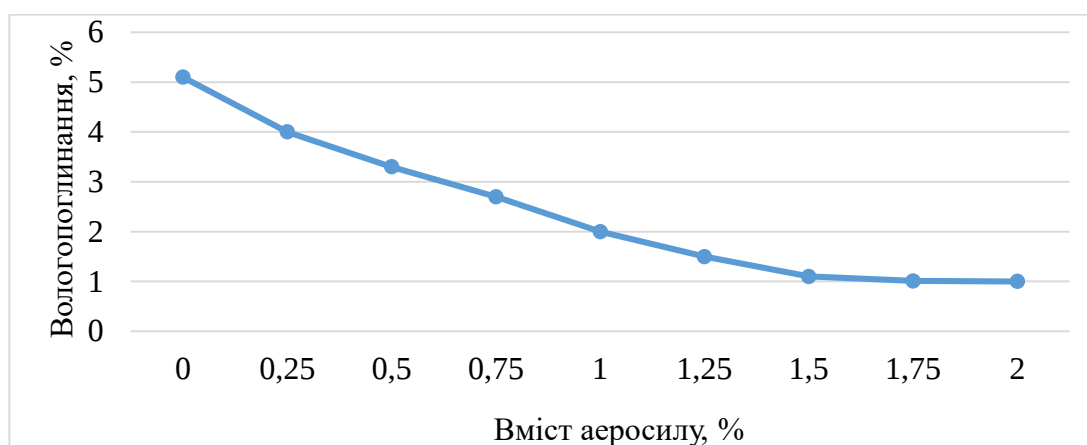


Рис. 3.8. Залежність вологопоглинання сухого екстракту ехінацеї від відсоткового вмісту аеросилу

Як можна побачити з рисунку 3.8, порошок сухого екстракту ехінацеї пурпурової виявляє меншу здатність до поглинання води при вмісті аеросилу в кількості 2 %. Отже, таким чином була встановлена його раціональна концентрація.

На наступному етапі експериментального дослідження проводився вибір оптимального наповнювача для лікарської форми. Із цією метою отримувалися капсульні маси екстракту ехінацеї з наступними речовинами: кальцію фосфат, лактоза та старлак, і визначалася їх плинність (рис. 3.9).

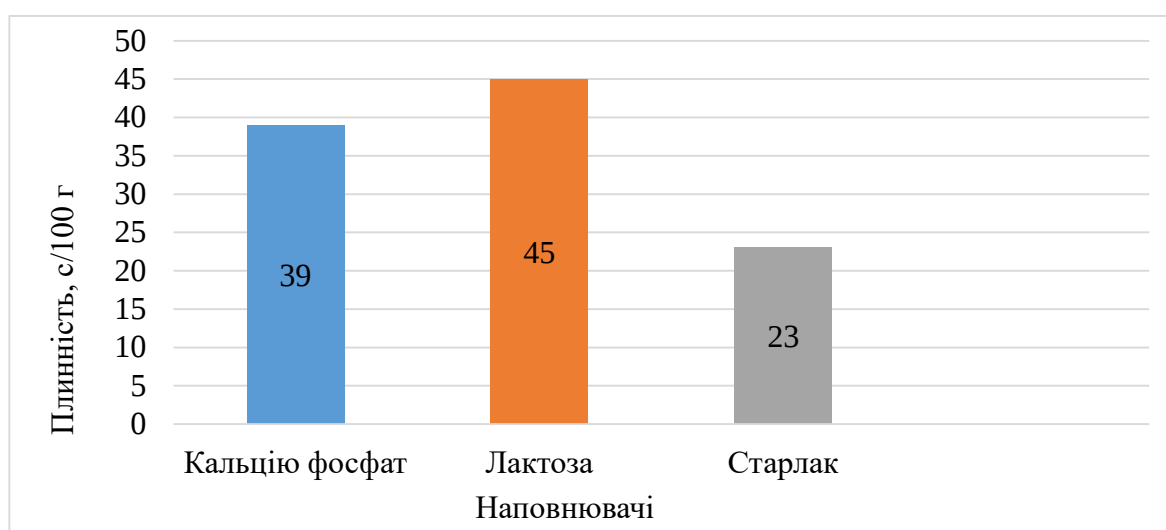


Рис. 3.9. Діаграма плинності для обраних наповнювачів

Отже, як показано на рисунку 3.9, для кожного з наповнювачів значення плинності відрізняється, що свідчить про особливості їх фармако-технологічних характеристик. Із отриманих результатів проведеного дослідження можна зробити висновок, що оптимальним є використання в технології капсул старлаку, значення плинності якого дорівнює 23 с/100 г. Небажаною є характеристика сипучості для лактози та кальцію фосфату, які мають найбільші значення, що становлять відповідно 45 с/100 г та 39 с/100 г.

Старлак (рис. 3.10) – це допоміжна речовина у фармацевтичній технології, що являє собою суміш кукурудзяного крохмалю й лактози

моногідрату. Він використовується для отримання необхідної маси лікарської форми, а також сприяє її розпаданню, що забезпечує швидке вивільнення АФІ.

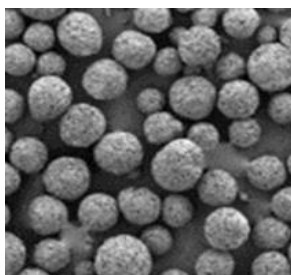


Рис. 3.10. Мікрофотографія старлаку (збільшення в 150 разів)

Надалі було проведено аналіз, який показав залежність показника плинності капсульної маси сухого екстракту ехінацеї з обраним наповнювачем від його концентрації. Результати наведено на рисунку 3.11.

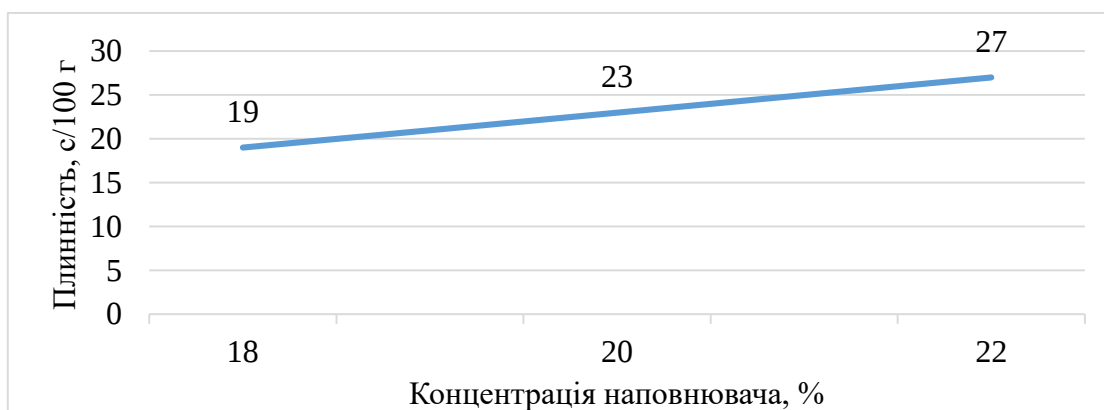


Рис. 3.11. Залежність плинності капсульної маси від концентрації наповнювача

Значення плинності інкапсульованої маси сухого екстракту ехінацеї зі старлаком складають 19, 23 та 27 с/100 г зразка при відсотковому вмісті в них наповнювача 18 %, 20 % та 22 % відповідно (рис. 3.11). Отже, за отриманими даними можна зробити висновок, що для виробництва капсул раціонально використовувати старлак у кількості 18 %.

3.3.2. Визначення якісних характеристик прополісу та його стандартизованої субстанції – ФГПП

Прополіс являє собою коричневу смолисту речовину природного походження, яка виявляє бактерицидні, протизапальні, антиоксидантні властивості. Показники його якості визначені та затверджені ТУ У 4662:2006 «Прополіс», які були розроблені в НФаУ [18].

Згідно з Національним Стандартом України органолептичні характеристики прополісу мають відповідати регламентованим показникам, що наведені в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Регламентовані органолептичні характеристики прополісу

Забарвлення
коричнєве, буре, зеленувато-коричнєве, темно-зелене, сіре забарвлення з коричневим, жовтим чи зеленим відтінком
Структура
на зламі неоднорідний, щільний
Зовнішній вигляд
брикети, грудки або крихти
Смак
гіркий, терпкий, злегка пекучий
Запах
смолистий, стійкий, специфічний; характеризується як поєднання запахів меду, тополі, хвої

Важливо зазначити, що бджолиний клей також проявляє адгезивні властивості, оскільки здатний взаємодіяти з жирами й білками шкіри [28].

Загалом прополіс складається із близько 30 % воску, 50 % смол і рослинного бальзаму, 10 % ефірних і ароматичних олій, 5 % пилку та інших речовин [28].

При виробництві лікарських засобів використовується фенольний гідрофобний препарат прополісу (ФГПП), що є його стандартизованою субстанцією. Дана речовина має вигляд порошку коричневого забарвлення зі

специфічним слабким запахом. Його основними фармакологічними властивостями є зменшення запалення та прискорення регенерації пошкоджених тканин, антиоксидантна та імуностимулююча дія [33].

3.3.3. Склад і технологічна схема імуномодулюючих капсул

Результати проведеного аналізу технологічних та якісних характеристик обраних діючих та допоміжних речовин дозволив розробити склад капсул імуномодулюючої дії, наведений у таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

Склад капсул імуномодулюючої дії

Кількість на одну капсулу	Кількість у міліграмах	Відсотковий вміст
Сухий екстракт ехінацеї пурпурової	50,0	25,4 %
ФГПП із мікроцелюлозою	107,0	54,3 %
Старлак	36,0	18,3 %
Аеросил	4,0	2 %
Усього	197,0	100 %

Було запропоновано помістити масу для інкапсулювання у тверді желатинові капсули об'ємом 0,3 мл.

Для виробництва капсул доцільно застосовувати метод прямого наповнення, який забезпечить достатню продуктивність, зменшить енергозатрати та скоротить тривалість процесу.

Заключним етапом роботи стала розробка схеми технологічного процесу виробництва капсул, який складається з 9 послідовних стадій: підготовка вихідної сировини, приготування маси екстракту ехінацеї зі старлаком та аеросилом, розчинення фенольного гідрофобного препарату прополісу в спирті, отримання маси з ФГПП та мікрокристалічною целюлозою, приготування капсульної маси, інкапсулювання, фасування капсул у блістери, пакування блістерів у пачки та пачок – у коробки (рис. 3.12).

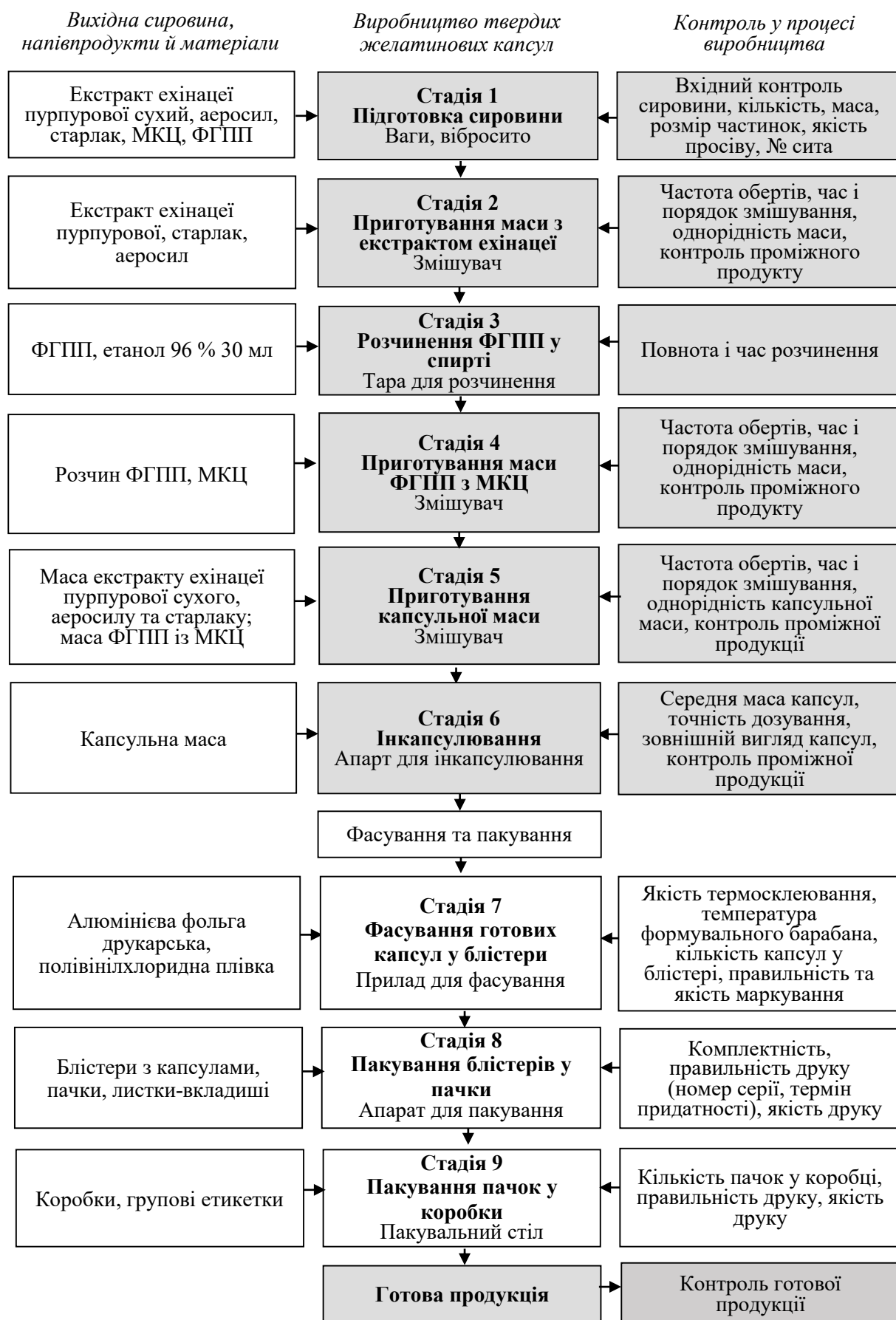


Рис. 3.12. Схема технологічного процесу виробництва капсул

Висновки до розділу 3

1. Наведено загальну характеристику лікарських засобів, які використовуються для підтримки імунітету.
2. Описано особливості та обґрунтовано доцільність включення у склад капсул для підтримки імунітету компонентів природного походження: екстракту ехінацеї пурпурової та фенольного гідрофобного препарату прополісу (ФГПП).
3. Проведено маркетинговий аналіз асортименту імуностимулюючих лікарських препаратів і дієтичних добавок, представлених на вітчизняному фармацевтичному ринку.
4. Досліджено технологічні характеристики сухого екстракту ехінацеї пурпурової та допоміжних речовин, визначено якісні характеристики прополісу та його стандартизованої субстанції – фенольного гідрофобного препарату прополісу.
5. Запропоновано склад та описано технологію виробництва капсул імуномодулюючої дії.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено актуальність створення на даний час нових імуномодуючих препаратів.
2. Проаналізовано джерела літератури та узагальнено отримані дані щодо ролі імунної системи людини в забезпеченні захисту та підтримці здоров'я організму.
3. Визначено специфіку деяких інфекційно-запальних захворювань та окреслено актуальність питання їхньої профілактики та лікування в умовах сьогодення.
4. Виокремлено ключові особливості імунотерапії та надано загальну характеристику імунотропних лікарських препаратів.
5. Доведено раціональність включення компонентів природного походження, таких як екстракт ехінацеї пурпурової та фенольний гідрофобний препарат прополісу (ФГПП), у склад капсул імуностимулюючої дії.
6. Досліджено вітчизняний фармацевтичний ринок із метою аналізу асортименту представлених на ньому лікарських засобів та дієтичних добавок, які чинять стимулюючий вплив на імунну систему організму та використовуються для лікування та профілактики інфекційних захворювань.
7. Описано вивчення фармако-технологічних властивостей та якісних характеристик АФІ й допоміжних інгредієнтів, які були використані в технологічному процесі виробництва імуномодуючих капсул.
8. Розроблено склад капсул для підтримки імунітету та доведено оптимальність вибору допоміжних речовин.
9. Запропоновано схему виробництва капсул імуномодуючої дії із зазначенням відповідних технологічних стадій.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бобро С. Г., Тихонов О. І., Шпичак О. С. Розробка технології гелю «Прополіс-АК» для лікування вугрової хвороби. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2017. № 3. С. 4-13.
2. Глущенко О. М., Ємельянова О. І. Дослідження асортименту лікарських засобів, що містять прополіс, на фармацевтичному ринку України. *Фармацевтичний часопис*. 2023. Вип. 2. С. 31-40.
3. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2–ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
4. Державний формуляр лікарських засобів. Вип. 16. Київ : ДП «Державний експертний центр МОЗ України», 2024. 1235 с.
5. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студентів вищ. фармац. навч. закл. / авт.-уклад.: І. М. Перцев та ін. ; за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2010. 600 с.
6. Іванова В. Д. Технологія виробництва продуктів бджільництва : курс лекцій. Миколаїв, 2009. 245 с.
7. Ільїнська І. Ф., Копосова І. В., Ткаченко І. В. Загальна характеристика імуномодуляторів та їх класифікації. 2007. С. 1-24. URL: <http://www.ifp.kiev.ua/ftp1/original/2007/ilyinskaya2007.pdf>
8. Імунологія : опорний конспект лекцій / уклад. Т. Ф. Поручинська, А. І. Поручинський. Луцьк, 2012. 168 с.
9. Імунологія : підручник / Л. В. Кузнецова та ін.; за ред. Л. В. Кузнецова, В. Д. Бабаджан, Н. В. Харченко. Вінниця : ТОВ «Меркьюрі Поділля», 2013. 565 с.

10. Імунологія та алергологія : навч. посіб. для самостійної роботи студентів спец. 163 «Біомедична інженерія» / уклад. О. Я. Беспалова. Київ : КПІ ім. Ігоря Сікорського, 2021. 51 с.
11. Інфекційні хвороби, що набули соціального значення / Додаток до підручника з основ медичних знань для студентів усіх спеціальностей вищих педагогічних навчальних закладів. Київ : «Освіта України», 2006. 56 с.
12. Клінічна та лабораторна імунологія : нац. підруч. / Л. В. Кузнецова та ін.; за заг. ред. Л. В. Кузнецової, В. Д. Бабаджана, В. М. Фролова. Київ : ООО «Поліграф плюс», 2012. 922 с.
13. Компендіум. Лікарські препарати України. URL: <https://compendium.com.ua/> (дата звернення: 12.03.2025).
14. Коношевич Л. В. Теоретичне обґрунтування удосконалення технології очних крапель прополісу : дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук : спец. 15.00.01 / НФаУ. Харків : НФаУ, 2018. 204 с.
15. Ліки Контроль. URL: <https://likicontrol.com.ua/> (дата звернення: 12.03.2025).
16. Лікувальні властивості прополісу та його використання у фармацевтії / К. Хамід та ін. *Аграрний вісник Причорномор'я*. 2021. Вип. 101. С. 71-76.
17. Мікробіологія : підруч. для студентів вищ. навч. закл. / Н. І. Філімонова та ін.; за заг. ред. Н. І. Філімонової. 2-ге вид. Харків : НФаУ : Золоті сторінки, 2019. 676 с.
18. Прополіс : ТУ У 4662:2006 / Держспоживстандарт України. Київ, 2006. 22 с.
19. Разанова О. П., Скоромна О. І. Технологія виробництва продукції бджільництва : навч. посіб. для студентів вищих навч. закладів. Вінниця, 2020. 408 с.
20. Anvarifard P., Ostadrahimi A., Ardalan M. The effects of propolis on pro-oxidant-antioxidant balance, glycemic control, and quality of life in chronic

kidney disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Sci. Rep.* 2023. Vol. 13(1). P. 9884.

21. Colloidal Anhydrous Silica Application In Pharmaceuticals. URL: <https://hifull.net/application/pharmaceuticals> (Date of access: 31.03.2025).

22. Dilokthornsakul W., Kosiyaporn R., Wuttipongwaragon R., Dilokthornsakul P. Potential effects of propolis and honey in COVID-19 prevention and treatment: A systematic review of in silico and clinical studies. *Journal of Integrative Medicine*. 2022. Vol. 20, Is. 2. P. 114-125.

23. European Pharmacopoeia. 10 ed. Strasbourg, 2019. 4370 p.

24. Influenza / F. Krammer et al. *Nature Reviews. Disease Primers*. 2018. Vol. 4(1). P. 3.

25. Influenza / T. M. Uyeki et al. *Lancet*. 2022. Vol. 400. P. 693-706.

26. Morimoto K., Nakajima K. Role of the Immune System in the Development of the Central Nervous System. *Frontiers in Neuroscience*. 2019. Vol. 13. P. 916.

27. Niv Zmora, Stavros Bashiardes, Maayan Levy, Eran Elinav The Role of the Immune System in Metabolic Health and Disease. *Cell Metabolism*. 2017. Vol. 25(3). P. 506-521.

28. Przybyłek I., Karpiński T.M. Antibacterial Properties of Propolis. *Molecules*. 2019. Vol. 24, Iss.11. P. 2047.

29. Raymond C Rowe, Paul J. Sheskey, Sian C. Owen. Handbook of pharmaceutical excipients. 5th ed. London. Chicago : Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2006. 945 p.

30. Roitt's Essential Immunology. 13th ed. / Peter J. Delves et al. Wiley Blackwell, 2017. 556 p.

31. Sforcin J. M. Propolis and the immune system: a review. *Journal of Ethnopharmacology*. 2007. Vol. 133, Iss. 1. P. 1-14.

32. Sforcin J. M., Bankova V. Propolis: Is there a potential for the development of new drugs? *Journal of Ethnopharmacology*. 2011. Vol. 133, Is. 2. P. 253-260.

33. Shpychak O. S. Development of Standardization Substances and Prerparation with the Apiculture Products is One of the Strategic Research Areas of the National University of Pharmacy. *Acta Scientific Pharmaceutical Sciences*. 2019. Vol. 3(4). P. 112-113.
34. Tabletki.ua. URL: <https://tabletki.ua/> (дата звернення: 10.03.2025).
35. The rise in cases of mucormycosis, candidiasis and aspergillosis amidst COVID19 / Asmita Ghosh et al. *Fungal biology reviews*. 2021. Vol. 38. P. 67-91.
36. Trained Immunity: An Overview and the Impact on COVID-19 / Justin M. Brueggeman et al. *Frontiers in Immunology*. 2022. Vol. 13. P. 1-13.
37. Understanding the immune system : how it works / U.S. Department of Health and Human Services National Institutes of Health, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Cancer Institute. Rockville Pike, 2003. 63 p.