

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Андрюшаєв Олексій Віталійович

УДК 615.453.64:615.243:615.322

ДИСЕРТАЦІЯ

Розробка складу та технології таблеток на основі листя

Аїру звичайного

226 – Фармація, промислова фармація

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів має посилання на відповідне джерело

О. В. Андрюшаєв

Науковий керівник: Рубан Олена Анатоліївна , доктор фармацевтичних наук,
професор

Харків – 2025

АНОТАЦІЯ

Андрюшаєв О. В. Розробка складу та технології таблеток на основі листя Аїру звичайного. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація (22 Охорона здоров'я). – Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2025.

Дисертаційна робота присвячена теоретичному та експериментальному обґрунтуванню розроблення оптимального складу, технології та методів контролю якості таблетованої лікарської форм на основі сухого екстракту листя Аїру звичайного (*Acorus calamus*) для лікування запальних та виразкових захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ).

У сучасній науковій літературі описано численні дослідження, які підтверджують значну фармакологічну активність Аїру звичайного. Зокрема встановлено, що екстракт цієї рослини здатний ефективно інгібувати активність медіаторів запалення, що відіграють ключову роль у розвитку патологічних процесів. Екстракт стабілізує клітинні мембрани, завдяки чому знижується набряклість та інтенсивність больового синдрому, характерного для запальних захворювань. Окрім цього, Аїр звичайний виявляє потужну антиоксидантну дію, яка сприяє нейтралізації оксидативного стресу в клітинах, особливо у тканинах травного тракту. Це допомагає зменшити ризик пошкодження слизової оболонки, забезпечуючи її захист від негативного впливу вільних радикалів. Отже, застосування екстракту Аїру не лише полегшує симптоми запалення, але й попереджає розвиток ускладнень, створюючи сприятливі умови для відновлення функцій травної системи.

У першому розділі дисертаційної роботи представлено аналіз сучасного стану проблеми запальних захворювань ШКТ, які залишаються однією з актуальних медичних і фармацевтичних проблем через їхню високу поширеність серед населення. Ці захворювання характеризуються тривалим рецидивуючим

перебігом, що суттєво погіршує якість життя пацієнтів, знижує їхню працездатність і може призводити до розвитку серйозних ускладнень.

Виявлено, що наявні методи лікування часто потребують комплексного підходу із застосуванням різних фармакологічних засобів, включаючи препарати природного походження.

Окрему увагу приділено Аїру звичайному, який є цінною лікарською рослиною з багатогранними фармакологічними властивостями, що обумовлено наявністю в його складі ефірних олій, флавоноїдів, дубильних речовин, гірких глікозидів та інших біологічно активних компонентів. За результатами аналізу літературних джерел визначено широке застосування Аїру в офіційній медицині як антисептичного, протизапального, спазмолітичного та тонізуючого засобу.

Зазначено перспективність використання не лише кореневища, а й листя Аїру як додаткового джерела лікарської сировини, що сприятиме ефективному освоєнню природних ресурсів, розширенню асортименту фітопрепаратів та підвищенню економічної ефективності виробництва лікарських засобів на основі рослинної сировини.

Проаналізовано терапевтичний потенціал кверцетину як флавоноїду з широким спектром дії, зокрема включаючи протизапальні, антиоксидантні та імуномодулювальні властивості. Обґрунтовано доцільність використання кверцетину у формі твердої дисперсії як активного компонента у створенні комбінованих препаратів для лікування запальних захворювань ШКТ.

У *другому* розділі дисертаційної роботи представлено детальну характеристику активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) та сучасних допоміжних речовин, що використовувалися у процесі фармацевтичної розробки твердої лікарської форми (ЛФ). Особлива увага приділена обґрунтованому вибору кожного компонента, з урахуванням його фізико-хімічних, біофармацевтичних та фармакотехнологічних властивостей, які відіграють ключову роль у забезпеченні стабільності, ефективності та відтворюваності таблеток.

Розроблено та обґрунтовано загальну методологію проведення досліджень для створення таблеток комбінованого складу. Запропонована методологія

враховує сучасні вимоги до складу, стабільності та фармакокінетичних характеристик лікарського засобу, що дозволяє забезпечити його максимальну ефективність і безпечність.

Описано сучасні методики проведення фармакотехнологічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень, що використовувалися для оцінки якості та ефективності розробленої ЛФ. Визначено основні параметри, які впливають на якість кінцевого продукту.

У *третьому* розділі наведено, що під час проведення експериментальних досліджень визначено оптимальний метод екстракції біологічно-активних речовин (БАР) із листя Аїру звичайного – ремацерація з використанням ультразвуку, що дозволило інтенсифікувати процес одержання екстракту. Експериментальним шляхом встановлено раціональні технологічні параметри для зазначеного процесу екстракції: оптимальний екстрагент – спирт етиловий 70 %, оптимальний ступінь подрібнення сировини – 1-2 мм, співвідношення сировини до екстрагента – 1:15, температура – 70 °С, тривалість – 45 хв, збір готової продукції – 3 кратний злив витяжки. Доведено, що попереднє введення до екстрагента поверхнево-активних речовин (ПАР), а саме твіну 80, сприяє більш повному вилученню загальної кількості БАР та суми флавоноїдів з листя Аїру. Установлено оптимальну концентрацію твіну 80 в екстрагенті – 0,1 %.

Обрано раціональний спосіб одержання сухого екстракту листя Аїру звичайного, який полягає у введенні носія до рідкої витяжки з подальшим упарюванням та висушуванням під вакуумом, що, своєю чергою, дозволить з мінімальними втратами одержувати готову продукцію на фармацевтичних підприємствах з виробництва екстракційних препаратів.

У результаті проведення низки досліджень встановлено, що введення таких допоміжних речовин, як Neusilin US2, Microcel 200, Aerosil A-380, Kollidon CL, Syloid 244FP перед упарюванням і сушінням екстракту дозволяє значно скоротити час та зменшити температуру процесу, а також підвищити вихід кінцевого продукту. Виявлено, що розчинність носіїв у середовищі екстракту має вплив на рівень втрат і тривалість процесу висушування.

З допомогою комплексного експериментального дослідження сумішей екстракту з носієм за показниками тривалості сушіння, виходу кінцевого продукту та гігроскопічності виявлено оптимальний носій, що забезпечує необхідні технологічні властивості екстракту листя Аїру звичайного – суміш Microcel 200 та Kollidon CL. Результати досліджень плинності, насипних характеристик, а також потенціалу до пресування та розпадання таблеток на основі екстракту із носієм дозволили встановити раціональне співвідношення компонентів носія, яке склало 60% Microcel 200 та 30% Kollidon CL відносно сухого залишку екстракту.

У четвертому розділі встановлено доцільність комбінації сухого екстракту листя Аїру звичайного та кверцетину для підвищення терапевтичного ефекту препарату. Досліджено мікроелементний склад композиції сухого екстракту листя Аїру звичайного (СЕЛАЗ) + твердої дисперсії кверцетину (ТДК). Результати аналізу показали низький вміст важких металів у досліджуваних інгредієнтах, що підкреслює високий рівень безпеки розроблюваного препарату.

У межах встановлення якісного та кількісного складу допоміжних речовин для отримання таблеток виявлено, що Ac-Di-Sol є найбільш ефективним у поліпшенні часу розпадання таблеток. Час розпадання таблеток з Ac-Di-Sol становив 10 хв, що значно краще порівняно із 16 хв для таблеток з Primojel. Крім того, Ac-Di-Sol демонструє менший вплив на зниження міцності таблеток (65 Н проти 48 Н для Primojel), що свідчить про його перевагу серед досліджених дезінтегрантів.

Установлено, що концентрація Ac-Di-Sol у $(10 \pm 0,2)\%$ є раціональною для досягнення оптимальних результатів щодо часу розпадання таблеток. Дослідження показали, що збільшення концентрації до 12% незначно покращує час розпадання (до 9 хв), але водночас суттєво знижує міцність таблеток (до 59 Н). З огляду на це було ухвалено рішення зупинитися на концентрації 10%, яка забезпечує ефективний баланс між швидкістю розпадання та механічною стійкістю. Результати дослідження різних лубрикантів показали, що саме Lubripharm SSF ефективно знижує стираність таблеток $((0,156 \pm 0,001) \%)$ порівняно з $(0,871 \pm 0,008) \%$ без лубриканта) та значно підвищує їхню механічну стабільність. Водночас

уведення Lubripharm SSF мало незначний вплив на інші фармакотехнологічні характеристики: міцність таблеток знизилася несуттєво ($(59,34 \pm 0,61)$ Н проти $(64,12 \pm 0,64)$ Н без лубриканта), а час дезінтеграції залишився практично незмінним - (570 ± 6) с порівняно з (546 ± 5) с.

У *п'ятому* розділі описано фармакологічні дослідження, які показали, що суміш СЕЛАЗ і ТДК виявляє цитотоксичну та цитостатичну активність щодо клітин лінії Hela. Визначено показник IC50, який склав 0,63 мг/мл. Морфологічний аналіз і дослідження ядерно-цитоплазматичного співвідношення підтвердили, що виявлена активність свідчить про протизапальні та протипухлинні властивості таблеток комбінованого складу. За результатами проведених досліджень гострого асептичного карагенінового запалення та гострого асептичного зимозанового запалення встановлено умовно-терапевтичну дозу СЕЛАЗ – 5,67 мг/кг.

Розроблено метод ідентифікації флавоноїдів спектрофотометричним методом із критерієм прийнятності — максимумом поглинання за (410 ± 2) нм. Запропоновано методику кількісного визначення флавоноїдів у таблетках спектрофотометричним методом, Визначено, що вміст флавоноїдів у таблетках становить $0,0613 \pm 0,0003$ у перерахунку на гіперозид.

Відповідно до вимог Державної Фармакопеї України (ДФУ) проведено аналіз основних органолептичних, фізичних та фармакотехнологічних показників якості таблеток. Оцінено такі параметри, як опис, ідентифікація активних речовин, кількісне визначення, а також середню масу, стиранисть, стійкість до роздавлювання та розпадання. Окрім цього, проведено аналіз мікробіологічної чистоти препарату, що підтвердило відповідність встановленим нормативним критеріям.

За результатами експериментальних досліджень стабільності встановлено, що розроблений препарат зберігає свої якісні характеристики протягом 27 місяців без суттєвих змін у фізико-хімічних властивостях та вмісті активних речовин. Визначено допустимий термін придатності 24 місяці за умови зберігання у блістерному пакуванні при температурі не вище 25 °C, що забезпечує збереження стабільності препарату протягом усього періоду використання.

Результати дисертаційної роботи упроваджено у навчальний процес та наукову роботу: кафедри аптечної технології ліків Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 09.09.2024 р.); кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (акт впровадження від 25.09.2024 р.); кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (акт впровадження від 24.09.2024 р.); кафедри фармації Буковинського державного медичного університету (акт впровадження від 11.09.2024 р.).

На підставі проведених досліджень отримано патент України на корисну модель № 153794 «Спосіб отримання фармацевтичної композиції у формі таблеток з сухим екстрактом листя Аїру та твердою дисперсією кверцетину». Додатково розроблено методики інтенсифікації процесу екстракції фенольних сполук та підбору носія для сухого екстракту, захищені авторськими правами (№ 126027, № 126028), можуть бути використані для поліпшення якості та ефективності виробництва фітопрепаратів у фармацевтичній практиці.

Ключові слова: екстракт Аїру звичайного, таблетки, кверцетин, захворювання шлунково-кишкового тракту, допоміжні речовини, склад, технологія.

Список публікацій здобувача:

Scatmi (Scopus)

1. Intensification of the extraction process of phenolic compounds from *Acorus calamus* leaves / O. Andryushayev, O. Ruban, Y. Maslii, I. Rusak. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2021. 4(32). P. 3–10. DOI: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.238329> .(Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації; O. Ruban - планування експерименту, концепція та модель; Y. Maslii - збір даних, складання рукопису, рецензування важливого інтелектуального контенту рукопису; I. Rusak - аналіз та інтерпретація даних, участь у проведенні експериментальних досліджень).

2. Selection of the Carrier for Obtaining Dry Extract of *Acorus calamus* Leaves / O. Ruban, O. Andryushayev, Y. Maslii, M. Khalavka, E. Bezchasnyuk. *Pharmakeftiki*. 2022. 34(1). P. 17–26. https://www.hsmc.gr/wp-content/uploads/2015/12/farmakeftiki_1_2022.pdf (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

3. Pharmacological and technological studies in the development of tablet composition with *acorus calamus* leaf extract / O. Andryushayev, Y. Samoilov, V. Hnatiuk, O. Ruban, M. Velia, M. Savokhina. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2024. 3(49). P. 27–36. DOI: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.306558> .(Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації; Samoilov, V. - планування експерименту, статистичний аналіз, участь у проведенні експериментальних досліджень; Hnatiuk, O - планування експерименту, концепція та модель; O. Ruban - збір даних, складання рукопису, рецензування важливого інтелектуального контенту рукопису; M. Velia - аналіз та інтерпретація даних; M. Savokhina - адміністративна, технічна або матеріальна підтримка).

Патенти / Авторські права

4. Рубан О. А., Гнатюк В. В., Андрюшаєв О. В., Самойлов Є. Л., Маслій Ю. С., Гонтова Т. М. Спосіб отримання фармацевтичної композиції у формі таблеток, до складу якої входить сухий екстракт листя Аїру звичайного та тверда дисперсія кверцетину, для лікування запальних та виразкових захворювань шлунково-кишкового тракту: патент № 153794 України на корисну модель, № заявки u202205072; заявл. 28.12.2022; опубл. 30.08.2023, бюл. 35/2023 (Особистий внесок: патентний пошук, планування експериментальних досліджень, виконання дослідів, узагальнення отриманих результатів, оформлення документів діловодного процесу).

5. Рубан О. А., Андрюшаєв О. В., Маслій Ю. С., Русак І. В. Авторське право на твір – науковий твір "Intensification of the extraction process of phenolic compounds from *acorus calamus* leaves", № 126027 від 29.04.2024.

6. Рубан О. А., Андрюшаєв О. В., Маслій Ю. С., Халавка М. В., Безчаснюк О. М. Авторське право на твір – науковий твір "Selection of the carrier for obtaining dry extract of *acorus calamus* leaves", № 126028 від 29.04.2024.

Тези

7. Оптимізація процесу одержання сухого екстракту листя аїру звичайного / О. В. Андрюшаєв, О. А. Рубан, Ю. С. Маслій, І. В. Русак. *Topical issues of new medicines development: матеріали XXVIII Міжнародної науково-практичної конференції молодих учених та студентів присвяченої 150-річчю з дня народження М.О. Валяшка* (18-19 березня 2021 р., м. Харків). Харків: НФаУ, 2021. С.149-151.

8. Andryushayev O., Ruban O., Maslii Yu. Study on Selection of a Carrier for *Acorus calamus* Leaves Dry Extract. *Pharmacy Science and Practice: Abstracts of 11th Conference* (Kaunas, October 22, 2021). Lithuania, 2021. P. 38.

9. Study on the method of adding the complex extract into solid dosage form / O. V. Andryushayev, O. A. Ruban, Yu. S. Maslii. *Asclepius 2019: Abstracts of the 81th Students' Scientific-Research conference, organized by Ivane Tarkhnishvili Students' Scientific Society Tbilisi State Medical University* (Tbilisi. November 15, 2019). Tbilisi, 2019. P. 19-20.

10. Андрюшаєв О. В., Рубан О. А., Маслій Ю. С. Удосконалення технологічних характеристик таблеток на основі листя аїру звичайного. *PLANTA+. Наука, практика та освіта: матеріали III наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 180-річчю Національного медичного університету імені О.О. Богомольця* (18 лют. 2022 р. Київ). Київ, 2022. Т. 1. С. 179–181.

11. Andryushayev O. Ruban O. Enhancing Technological Specifications for a Solid Pharmaceutical Formulation with Dry *Acorus calamus* Extract and Quercetin Solid Dispersion. *Contemporary Pharmacy: Issues, Challenges and Expectations: Abstracts of Conference* (Kaunas, March 22, 2024). Lithuania, 2024. P. 45.

12. Андрюшаєв О. В., Рубан О. А. Розробка складу та технологічного процесу виробництва таблеток з екстрактом листя аїру звичайного. *Індустрія 4.0: сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі*: збірник наукових матеріалів I Міжнародної науково-практичної конференції з нагоди 95-річчя І.М. Перцева (м. Харків, 16 травня 2024 р.). Харків: НФаУ, 2024. С. 108–110.

13. Andryushayev O. V., Ruban O. A. Optimizing the production process for tablets with acorus calamus leaf extract. *Modern achievements of pharmaceutical technology*: Collection of XI International Scientific-Practical Conference, (November 27, 2024, Kharkiv). Kharkiv: NUPh, 2024. P. 157.

14. Андрюшаєв О. В., Рубан О.А., Маслій Ю. С. Дослідження з метою розробки таблеток на основі екстракту листя аїру звичайного. Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії: матеріали V Міжнар. наук.-практ. інтернет - конф., (м. Харків, 26 листоп. 2020 р). Харків: НФаУ, 2020. С. 78-79.

15. Перспективність розробки нових препаратів на основі листя лепехи звичайної / О. В. Андрюшаєв, О. А. Рубан, Ю. С. Маслій. М. С. Яременко. Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації: матеріали II наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених з міжнар. участю (м. Харків, 15 трав. 2020 р). Харків: НФаУ, 2020. С. 28-29.

16. Intensified ultrasound-assisted method of polyphenols extraction from acorus calamus leaves / O.V. Andryushayev, O. A.Ruban, Y.S. Maslii, I.V. Rusak. *Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи*: матеріали науково практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю Національного фармацевтичного університету, (м. Харків, 10 вересня 2021 р.). Харків: НФаУ, 2021. С. 46-47.

17. Andryushayev O. V., Ruban O. A., Maslii Yu. S. Determination of the optimal quantitative ratio of carriers for dry extract of calamus leaves. Prospects for the development of biology, medicine and pharmacy: Abstracts of the VIII Students' Research conference (Shymkent, December 10, 2021). Kazakhstan, 2021. P. 32-33.

ANNOTATION

Andrushaev O. V. Development of the composition and technology of tablets based on *Acorus calamus* leaves. – Qualification scientific work with the manuscript copyright.

The thesis for a philosophic doctor pharmaceutical science degree in speciality 226 «Pharmacy, industrial pharmacy». – National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2025.

The dissertation is dedicated to the theoretical and experimental justification for the development of the optimal composition, technology, and quality control methods for a tablet dosage form based on the dry extract of *Acorus calamus* leaves for the treatment of inflammatory and ulcerative diseases of the gastrointestinal tract (GIT).

Numerous studies in modern scientific literature confirm the significant pharmacological activity of *Acorus calamus*. In particular, it has been established that the extract of this plant effectively inhibits the activity of inflammatory mediators, which play a key role in the development of pathological processes. The extract stabilizes cell membranes, thereby reducing swelling and the intensity of pain syndrome characteristic of inflammatory diseases. Additionally, *Acorus calamus* exhibits powerful antioxidant effects, contributing to the neutralization of oxidative stress in cells, particularly in digestive tract tissues. This helps reduce the risk of mucosal damage, providing protection against the harmful effects of free radicals. Thus, the application of *Acorus* extract not only alleviates inflammation symptoms but also prevents complications, creating favorable conditions for the restoration of digestive system functions.

The *first* chapter of the dissertation presents an analysis of the current state of the problem of inflammatory diseases of the GIT, which remain one of the pressing medical and pharmaceutical challenges due to their high prevalence among the population. These diseases are characterized by a prolonged recurrent course, significantly deteriorating patients' quality of life, reducing their work capacity, and potentially leading to serious complications. It has been found that existing treatment methods often require a

comprehensive approach involving various pharmacological agents, including those of natural origin.

Particular attention is given to *Acorus calamus*, a valuable medicinal plant with multifaceted pharmacological properties due to the presence of essential oils, flavonoids, tannins, bitter glycosides, and other biologically active components. A literature review indicates the wide application of *Acorus* in official medicine as an antiseptic, anti-inflammatory, spasmolytic, and tonic agent. The potential for using not only the rhizome but also the leaves of *Acorus* as an additional source of medicinal raw material is highlighted, which would contribute to the efficient use of natural resources, expansion of the range of herbal medicines, and increased economic efficiency in the production of plant-based pharmaceuticals.

The therapeutic potential of quercetin, a flavonoid with a broad spectrum of activity, including anti-inflammatory, antioxidant, and immunomodulatory properties, is analyzed. The feasibility of using quercetin in the form of a solid dispersion as an active component in the development of combination drugs for the treatment of inflammatory GIT diseases is substantiated.

The *second* chapter of the dissertation provides a detailed characterization of active pharmaceutical ingredients (APIs) and modern excipients used in the pharmaceutical development of the solid dosage form (DF). Special attention is given to the justified selection of each component, considering its physicochemical, biopharmaceutical, and pharmacotechnological properties, which play a crucial role in ensuring the stability, efficacy, and reproducibility of the tablets.

A comprehensive methodology for conducting research to develop combination tablets has been devised and substantiated. The proposed methodology accounts for modern requirements regarding the composition, stability, and pharmacokinetic characteristics of the drug, ensuring its maximum efficacy and safety.

Modern methods for conducting pharmacotechnological, physicochemical, biopharmaceutical, microbiological, and pharmacological studies used to assess the quality and effectiveness of the developed DF are described. Key parameters influencing the quality of the final product are determined.

The *third* chapter presents experimental studies that identified the optimal method for extracting biologically active substances (BAS) from *Acorus calamus* leaves—remaceration with ultrasound, which intensifies the extraction process. Experimentally determined rational technological parameters for this extraction process include: optimal extractant—70% ethanol, optimal raw material grinding degree—1–2 mm, raw material-to-extractant ratio—1:15, temperature—70°C, duration—45 min, collection of the finished product—three-stage filtrate draining. It has been proven that the preliminary introduction of surfactants (SAs), specifically Tween 80, into the extractant enhances the total BAS and flavonoid yield from *Acorus* leaves. The optimal concentration of Tween 80 in the extractant is determined to be 0.1%.

The rational method for obtaining the dry extract of *Acorus calamus* leaves (DACLE) is selected, involving the introduction of a carrier into the liquid extract followed by evaporation and vacuum drying, which minimizes losses and enables efficient pharmaceutical production of extract-based preparations.

A series of studies established that introducing excipients such as Neusilin US2, Microcel 200, Aerosil A-380, Kollidon CL, and Syloid 244FP before evaporation and drying significantly reduces process time and temperature while increasing final product yield. The solubility of carriers in the extract medium was found to influence the level of losses and drying duration.

Through comprehensive experimental research on extract-carrier mixtures, assessing drying duration, final product yield, and hygroscopicity, the optimal carrier providing the necessary technological properties of DACLE was identified—a mixture of Microcel 200 and Kollidon CL. Flowability, bulk characteristics, compression potential, and tablet disintegration studies established the rational carrier component ratio: 60% Microcel 200 and 30% Kollidon CL relative to the dry extract residue.

The *fourth* chapter confirms the feasibility of combining DACLE with solid dispersion of quercetin (SDQ) to enhance the drug's therapeutic effect. The microelement composition of the DACLE and SDQ combination was studied. The analysis results

showed a low heavy metal content in the tested ingredients, emphasizing the high safety level of the developed drug.

In determining the qualitative and quantitative composition of excipients for tablet production, it was found that Ac-Di-Sol is the most effective in improving tablet disintegration time. Tablets with Ac-Di-Sol disintegrated in 10 minutes, significantly better than 16 minutes for tablets with Primojel. Furthermore, Ac-Di-Sol exhibited a lower negative impact on tablet hardness (65 N vs. 48 N for Primojel), highlighting its superiority among the studied disintegrants.

It was established that an Ac-Di-Sol concentration of $(10 \pm 0.2)\%$ is rational for achieving optimal tablet disintegration. Increasing the concentration to 12% slightly improved disintegration time (to 9 min) but significantly reduced tablet strength (to 59 N). Therefore, a 10% concentration was chosen as the optimal balance between disintegration speed and mechanical durability.

Studies of various lubricants showed that Lubripharm SSF effectively reduced tablet friability ($(0.156 \pm 0.001)\%$ compared to $(0.871 \pm 0.008)\%$ without lubricant) and significantly enhanced mechanical stability. Meanwhile, introducing Lubripharm SSF had minimal impact on other pharmacotechnological characteristics: tablet hardness slightly decreased ((59.34 ± 0.61) N vs. (64.12 ± 0.64) N without lubricant), and disintegration time remained nearly unchanged— (570 ± 6) s compared to (546 ± 5) s.

The *fifth* chapter describes pharmacological studies showing that the ACDLE and QSD mixture exhibits cytotoxic and cytostatic activity against Hela cell lines. The IC_{50} value was determined to be 0.63 mg/mL. Morphological analysis and nuclear–cytoplasmic ratio studies confirmed that the observed activity indicates anti-inflammatory and antitumor properties of the combination tablets. Based on models of acute aseptic carrageenan-induced and zymosan-induced inflammation, the conditionally therapeutic dose of ACDLE was established at 5.67 mg/kg.

A method for identifying flavonoids using spectrophotometry was developed, with an acceptance criterion of maximum absorbance at (410 ± 2) nm. A method for the quantitative determination of flavonoids in tablets via spectrophotometry was proposed.

The flavonoid content in tablets was found to be 0.0613 ± 0.0003 , recalculated as quercetin.

According to the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine, an analysis of the main organoleptic, physical, and pharmacotechnological quality indicators of the tablets was conducted. Parameters such as description, API identification, quantitative determination, average mass, friability, crushing strength, and disintegration were evaluated. Additionally, a microbiological purity analysis confirmed compliance with established regulatory standards. Experimental stability studies established that the developed drug maintains its qualitative characteristics for 27 months without significant changes in physicochemical properties and active substance content. The shelf life is determined to be 24 months when stored in blister packaging at a temperature not exceeding 25°C, ensuring the drug's stability throughout its usage period.

The results of the dissertation have been implemented in the educational process and scientific work of the Department of Drug Technology of the National University of Pharmacy (implementation act dated September 9, 2024); the Department of Drug Technology and Biopharmacy of Danylo Halytsky Lviv National Medical University (implementation act dated September 25, 2024); the Department of Pharmacy and Industrial Technology of Drugs of Bogomolets National Medical University (implementation act dated September 24, 2024); and the Department of Pharmacy of Bukovinian State Medical University (implementation act dated September 11, 2024).

Based on the conducted research, a Ukrainian patent for a utility model No. 153794 titled "Method for obtaining a pharmaceutical composition in the form of tablets with dry extract of *Acorus calamus* leaves and solid dispersion of quercetin" has been obtained. Additionally, the developed methods for intensifying the extraction process of phenolic compounds and selecting a carrier for the dry extract, protected by copyrights (No. 126027, No. 126028), can be used to improve the quality and efficiency of phytopreparation production in pharmaceutical practice.

Keywords: *Acorus calamus* extract, tablets, quercetin, gastrointestinal diseases, excipients, composition, technology.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	18
ВСТУП	19
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ АСПЕКТИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ (Огляд літератури)	
1.1 Фармакотерапія запальних захворювань шлунково-кишкового тракту, огляд етіології та патогенезу	26
1.2 Аналіз можливих шляхів застосування листя Аїру звичайного у медицині	31
1.3 Фармакологічний профіль та клінічне застосування кверцетину	34
1.4 Загальні аспекти створення таблетованих лікарських форм на основі лікарської рослинної сировини	37
Висновки до розділу 1	42
РОЗДІЛ 2 ОБГРУНТУВАННЯ ПІДХОДІВ ДО СТВОРЕННЯ ТВЕРДОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ, ОБ'ЄКТІВ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	
2.1 Методологічні аспекти розроблення лікарських препаратів	44
2.2 Об'єкти дослідження	47
2.3 Методи дослідження	55
Висновки до розділу 2	63
РОЗДІЛ 3 РОЗРОБЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ ОТРИМАННЯ СУХОГО ЕКСТРАКТУ ІЗ СИРОВИНИ ЛИСТЯ АЇРУ ЗВИЧАЙНОГО	
3.1 Дослідження з одержання рідкої витяжки	64

3.2	Дослідження з одержання сухого екстракту з носієм	73
Висновки до розділу 3		83
РОЗДІЛ 4	ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК З ЕКСТРАКТОМ ЛИСТЯ АЇРУ ЗВИЧАЙНОГО ТА КВЕРЦЕТИНОМ	
4.1	Обґрунтування складу активних фармацевтичних інгредієнтів та дози композиції	86
4.2	Вивчення фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей активних фармацевтичних інгредієнтів	88
4.3	Вибір дезінтегрантів та лубрикантів у складі композиції	93
4.4	Розроблення технології виробництва таблеток	100
Висновки до розділу 4		109
РОЗДІЛ 5	ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПРЕПАРАТУ. РОЗРОБЛЕННЯ МЕТОДИК КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ	
5.1	Розроблення методик контролю якості таблеток комбінованого складу	112
5.2	Обговорення результатів фармакологічних досліджень	115
5.3	Розроблення специфікації на таблетки	125
5.4	Дослідження стабільності таблеток	127
Висновки до розділу 5		129
ВИСНОВКИ		131
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ		133
ДОДАТКИ		150

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АТС — анатомо-терапевтично-хімічна класифікація;

АФІ — активний фармацевтичний інгредієнт;

АсАТ — аспартатамінотрансфераза;

АлАТ — аланінтрансаміназа;

g-ГТТП — гамма-глутамілтранспептидаза;

БАР — біологічно активні речовини;

БСК — біофармацевтична система класифікації;

ВООЗ — Всесвітня організація охорони здоров'я;

ГЛБ — гідрофільно-ліпофільний баланс;

ДД — дієтичні добавки;

ДПК — дванадцятипала кишка;

ДФУ — Державна фармакопея України;

КП — контрольна патологія;

ЛЗ — лікарські засоби;

ЛП — лікарські препарати;

ЛР — лікарські рослини;

ЛРС — лікарська рослинна сировина;

ЛФ — лікарська форма;

МКЯ — методики контролю якості;

МОЗ — Міністерство охорони здоров'я України;

ПАР — поверхнево-активна речовина;

ПВП — полівінілпіролідон;

СЗ — сухий залишок;

ТДК — тверда дисперсія кверцетину;

СЕЛАЗ — сухий екстракт листя Аїру звичайного;

ШКТ — шлунково-кишковий тракт;

цАМФ — циклічний аденозинмонофосфат;

ЯЦС — ядерно-цитоплазматичне співвідношення.

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Розроблення нових лікарських засобів (ЛЗ) на основі лікарської рослинної сировини (ЛРС) набуває все більшої актуальності в умовах зростання кількості хронічних захворювань, зокрема запальних захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Сучасні синтетичні препарати, хоча й демонструють швидкий терапевтичний ефект, часто характеризуються значною кількістю побічних ефектів, особливо при тривалому застосуванні. Це стимулює інтерес до розроблення фітопрепаратів, які забезпечують м'який вплив на організм, не спричиняючи значних побічних дій. Однією з перспективних рослин для вирішення цієї проблеми є Аїр звичайний (*Acorus calamus L.*), яка відома своїми цінними терапевтичними властивостями і широко застосовувалась у народній медицині різних народів світу для лікування саме запальних процесів та функціональних розладів ШКТ.

Сьогодні у сучасній науковій літературі описані численні дослідження, які підтверджують високу фармакологічну активність Аїру звичайного. Установлено, що препарати на основі ЛРС Аїру інгібують активність медіаторів запалення та стабілізують клітинні мембрани, що сприяє зменшенню набрякlostі й болю у разі запальних захворювань. Виражена антиоксидантна дія допомагає зменшити оксидативний стрес у клітинах травного тракту, зменшуючи ризик пошкодження слизової оболонки та розвитку ускладнень.

В Україні Аїр звичайний є офіційною ЛРС. На вітчизняному фармацевтичному ринку зареєстровано близько 20 препаратів, які містять у своєму складі кореневища Аїру звичайного. Нехтування іншими частинами рослини призводить до нераціонального використання її природного ресурсу та зменшення ареалу виду. Деякі автори вказують на схожість якісного складу біологічно активних речовин (БАР) кореневищ і листя Аїру, що підкреслює доцільність використання листя у виробництво фітопрепаратів.

Отже, обґрунтованість вибору теми дослідження зумовлена необхідністю розширення асортименту рослинних ЛЗ для лікування запальних захворювань

ШКТ, підвищення їх доступності та безпечності шляхом використання екологічно чистих і раціонально заготовлених частин рослинної сировини, зокрема листя Аїру звичайного, що може бути основою для створення нових фітопрепаратів з високою ефективністю та мінімальним ризиком побічних ефектів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконувалась згідно із планом науково-дослідних робіт НФаУ «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (№0114U000945).

Мета і завдання дослідження. Метою дослідження є теоретичне та експериментальне обґрунтування складу і технології створення таблеток з екстрактом листя Аїру звичайного для застосування у терапії запальних захворювань ШКТ.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- провести аналіз та узагальнення даних літератури щодо фітотерапії запальних захворювань ШКТ і можливостей застосування Аїру звичайного;
- розробити технологію одержання екстракту з листя Аїру звичайного;
- розробити склад таблеток на основі екстракту листя Аїру звичайного з урахуванням фармакотехнологічних, фізико-хімічних і біологічних показників;
- обґрунтувати оптимальну технологію виробництва таблеток з сухим екстрактом Аїру звичайного;
- визначити критичні етапи та параметри технологічного процесу виготовлення таблеток;
- розробити методики якісного та кількісного визначення основних діючих речовин у складі препарату;
- провести фармакологічні дослідження для оцінки протизапальної ефективності сухого екстракту та таблеток;
- дослідити стабільність отриманих таблеток, умови та термін зберігання.

Об'єкт дослідження: Процес створення таблетованої лікарської форми на основі листя Аїру звичайного, що включає розробку складу, технології виготовлення та оцінку якості отриманого препарату.

Предмет дослідження: Експериментальне обґрунтування складу, технології отримання та показників якості таблетованої лікарської форми на основі листя Аїру звичайного. Дослідження фізико-хімічних, фармако-технологічних, мікробіологічних та фармакологічних властивостей отриманих зразків. Визначення оптимального складу допоміжних речовин для забезпечення необхідних характеристик таблеток. Оцінка стабільності, терміну придатності та умов зберігання розробленого лікарського засобу, а також розробка проєктів технічної регламентації та методів контролю якості.

Методи дослідження. Для досягнення мети та виконання завдань дослідження використовувались такі методи відповідно до стандартів Державної та Європейської фармакопей:

Літературно-аналітичний метод — для вивчення наукових джерел і нормативної бази щодо фітотерапії запальних захворювань ШКТ та обґрунтування доцільності застосування екстракту листя Аїру звичайного у таблетованій формі.

Фармакотехнологічні дослідження — для розроблення методів отримання екстракту з листя Аїру (рідкого, густого, сухого) та визначення оптимального способу введення сухого екстракту до складу таблеток; а також для оцінювання фізико-хімічних показників (текучість, насипна щільність, пресувальні властивості) компонентів, які впливають на процес виробництва.

Фізико-хімічні методи — для оцінювання вологості, стабільності екстракту, гранулометричного складу, мікроелементного складу, вмісту важких металів, а також для визначення його сумісності з іншими інгредієнтами таблеток.

Біофармацевтичні та фармакологічні методи — для дослідження біодоступності активних речовин та оцінювання протизапальної ефективності отриманих таблеток.

Мікробіологічна чистота — для контролю мікробного забруднення та підтвердження відповідності вимогам стандартів якості.

Статистична обробка — для аналізу та узагальнення отриманих результатів відповідно до вимог ДФУ, що забезпечує достовірність даних.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше на основі комплексного дослідження, із використанням фармакотехнологічних, фізико-хімічних та біологічних методів, науково обґрунтовано оптимальний склад і промислову технологію нового ЛЗ - комбінованих таблеток на основі екстракту листя Аїру звичайного та кверцетину.

Обґрунтовано ефективний спосіб отримання рідкого екстракту з листя Аїру звичайного шляхом ремацерації з використанням ультразвуку. Експериментально визначено раціональні технологічні параметри процесу екстракції, зокрема тип екстрагента, ступінь подрібнення сировини, співвідношення сировини до екстрагента, температуру, тривалість процесу та кількість етапів збору продукції. Доведено, що додавання поверхнево-активної речовини (ПАР) до екстрагента сприяє ефективнішому вилученню БАР із листя Аїру звичайного. Установлено оптимальну концентрацію ПАР.

Уперше визначено раціональний метод уведення носія в рідкий витяг з листя Аїру звичайного, що дозволило підвищити ефективність процесу сушіння та сприяло зниженню втрат активних компонентів. Установлено оптимальні умови для упарювання та висушування екстракту з носієм, зокрема температурний режим, час, глибина вакууму та інші параметри, що забезпечують ефективність отримання готового продукту в промислових умовах.

Уперше обґрунтовано раціональність комбінації сухого екстракту листя Аїру звичайного з твердою дисперсією кверцетину. Доведено, що поєднання цих АФІ забезпечує синергізм дії та сприяє посиленню протизапального ефекту препарату.

Фармакологічними дослідженнями на клітинних моделях лінії Hela, а також на моделях гострого асептичного карагенінового запалення та гострого асептичного зимозанового запалення, встановлено наявність протизапальної активності таблеток комбінованого складу.

На основі результатів досліджень отримано патент України на корисну модель № 153794 «Спосіб отримання фармацевтичної композиції у формі таблеток з сухим екстрактом листя Аїру та твердою дисперсією кверцетину».

Практичне значення отриманих результатів. Розроблений метод отримання сухого екстракту з листя Аїру звичайного забезпечує його застосування як активного фармацевтичного інгредієнта у складі таблетованих лікарських засобів для терапії запальних захворювань ШКТ. Розроблено та захищено свідоцтвами авторського права (№ 126027, № 126028) методики інтенсифікації екстракції та підбору носія для сухого екстракту. Вони можуть бути використані для оптимізації виробництва фітопрепаратів у фармацевтичній практиці.

Окремі фрагменти роботи упроваджено у навчальний процес та наукову роботу кафедри технології ліків Національного фармацевтичного університету (м. Харків) (акт впровадження від 25.09.2024 р.); кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (акт впровадження від 21.10.2024 р.); кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (м. Київ) (акт впровадження від 24.01.2024 р.); кафедри фармації Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці) (акт впровадження від 01.11.2024 р.).

Розроблений склад та методи контролю якості таблеток можуть бути рекомендовані для запровадження у виробництво фітопрепаратів для терапії захворювань ШКТ.

Особистий внесок здобувача

Дисертаційна робота є самостійною науковою працею здобувача. Здобувачем проведено аналіз та узагальнення світової й вітчизняної літератури з фітотерапії запальних захворювань ШКТ та застосування Аїру звичайного у складі ЛЗ. Разом з науковим керівником проф. О. А. Рубан визначено мету, завдання і методологію досліджень, а також теоретично обґрунтовано склад і технологію виготовлення таблеток із сухим екстрактом листя Аїру звичайного.

Здобувач особисто провів експериментальну частину досліджень, яка полягала у визначенні оптимальних умов екстракції БАР, отриманні рідкого

екстракту, введенні допоміжних речовин і сушінні для одержання сухого екстракту.

Також здобувач визначив якісний і кількісний склад допоміжних речовин для забезпечення оптимальних фармакотехнологічних характеристик таблеток, зокрема стабільності, розпадання та міцності, а також провів їх дослідження.

Окрім того, було здійснено фармакологічні дослідження для оцінки активності препарату, зокрема його протизапальної та антипроліферативної дії. Вивчено токсичність та ульцерогеність препарату на клітинних моделях. Також розроблено методики якісного та кількісного визначення флавоноїдів у складі комбінованих таблеток.

У всіх наукових працях, опублікованих у фахових наукових виданнях у співавторстві з О. А. Рубан, Ю. С. Маслій, І. В. Русак, М. В. Халавка, О.М. Безчаснюк, Є. Л. Самойловим, М. І. Веля, В. В. Гнатюк, здобувачем було здійснено планування та проведення експериментальних досліджень, що стосувалися технології виробництва таблеток на основі екстракту листя Аїру звичайного. Під час цих досліджень здобувачем обрано оптимальні допоміжні речовини та розроблено методики їх введення для забезпечення стабільності та якості кінцевого продукту, а також проведено систематизацію і аналіз отриманих результатів та підготовлено матеріали до друку.

Апробація матеріалів дисертації. Основні результати дисертаційної роботи були представлені та обговорені на таких науково-практичних міжнародних конференціях, симпозіумах і конгресах: V Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, Україна, 26 листопада 2020 р.); II науково-практична конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (Харків, Україна, 15 травня 2020 р.); VI Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, Україна, 11-12 листопада 2021 р.); XXVIII Міжнародна науково-

практична конференція молодих учених та студентів «Topical issues of new medicines development», присвячена 150-річчю від дня народження М. О. Валяшка (Харків, Україна, 18-19 березня 2021 р.); Asclepius 2019: 81st Students' Scientific-Research Conference (Тбілісі, Грузія, 15 листопада 2019 р.); Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 100-річчю Національного фармацевтичного університету (Харків, Україна, 10 вересня 2021 р.); 11th Conference «Pharmacy Science and Practice» (Каунас, Литва, 22 жовтня 2021 р.); III науково-практична конференція з міжнародною участю «PLANTA+. Наука, практика та освіта», присвячена 180-річчю Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (Київ, Україна, 18 лютого 2022 р.); Contemporary Pharmacy: Issues, Challenges and Expectations 2024 (Каунас, Литва, 22 березня 2024 р.); I Міжнародна науково-практична конференція «Індустрія 4.0: сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі», присвячена 95-річчю І. М. Перцева (Харків, Україна, 16 травня 2024 р.).

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 169 сторінках і складається із: вступу, огляду літератури, 4 розділів експериментальних досліджень, загальних висновків, списку використаних джерел інформації та додатків. Обсяг основного тексту дисертації становить 125 сторінок. Робота містить 48 рисунки та 18 таблиць. Список використаних джерел інформації налічує 158 найменування, з них 65 кирилицею та 93 латиницею.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

(Огляд літератури)

1.1 Фармакотерапія запальних захворювань шлунково-кишкового тракту, огляд етіології та патогенезу

Згідно зі статистичними даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, запальні захворювання шлунково-кишкового тракту у 25% випадків є причиною звернень за медичною допомогою та госпіталізації пацієнтів [1]. Як первинний діагноз подібні патології мають широке розповсюдження (10-15%) з-поміж населення України і часто супроводжуються повторними рецидивами протягом року [2]. Варто зазначити, що багато пацієнтів із подібними патологіями скаржаться на погіршення якості життя, що призводить до соціально-деструктивних наслідків у розрізі благополуччя всього населення [3]. На сьогодні, за даними соціологічних досліджень, через рецидив запальних захворювань ШКТ людина може бути відсутньою на робочому місці понад місяць, що негативно впливає не лише на продуктивність праці, але й на загальний рівень добробуту, адже тривале лікування супроводжується значними фінансовими витратами, моральним виснаженням і необхідністю адаптації після повернення до робочого процесу [4]. Саме тому первинна діагностика та комплексне лікування цих патологій є важливим фактором розвитку та підтримки здоров'я населення України у цілому.

Статистичні дані свідчать, що хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки (ДПК) у структурі поширеності захворювань органів травлення становлять 37 % і продовжує постійно зростати через несприятливі екзогенні чинники. Із них виділяють такі найбільш поширені патології, як: виразкова хвороба, гастрит та дуоденіт [5]. Виникнення цих патологій опосередковано залежить від локалізації

виразкових деструкцій на слизовій оболонці органів травного каналу [6]. Основні місця їх виникнення наведені на рис. 1.1.

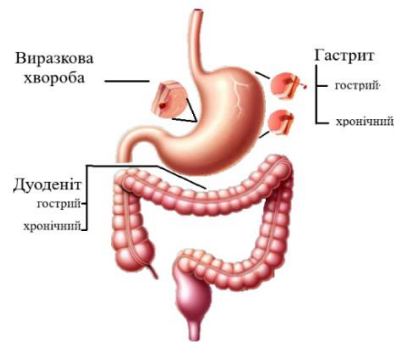


Рис. 1.1 Локалізація поширених захворювань ШКТ залежно від місця утворення деструкцій

Захворювання ШКТ потребують комплексного підходу до збору анамнезу для встановлення точного діагнозу. Саме тому первинна теоретична інформація про етіологію та патогенез цих захворювань є важливою (табл. 1.1) [7-9].

Таблиця 1.1

Загальна характеристика патологій ШКТ

Характеристика нозологічної форми	Класифікація	Клінічні симптоми	Етіопатогенез
1	2	3	4
Гастрит	Хронічний тип А (автоімунний)	Відчуття важкості та дискомфорту у верхній частині живота, нудота, анемія, слабкість, втрата апетиту	Аутоімунне ураження парієтальних клітин шлунка та зниження секреції кислоти
	Хронічний тип В бактеріальний	Біль у верхній частині живота, печія, нудота, здуття, відрижка, погіршення апетиту	Інфекція бактерією <i>H. pylori</i> , що викликає запалення слизової оболонки шлунка

Продовження табл. 1.1

1	2	3	4
Гастрит	Хронічний рефлюкс-гастрит	Відчуття печії, біль у верхній частині живота, нудота, кисла відрижка	Регулярний рефлюкс жовчі зі шлунка в стравохід, що подразнює слизову оболонку
	Гострий гіперацидний	Раптовий біль у шлунку, кисла відрижка, печія	Підвищене вироблення шлункової кислоти, яке спричиняє подразнення слизової оболонки
	Гострий гіпоацидний	Відчуття важкості після їжі, здуття, нудота	Знижена секреція шлункового соку, що ускладнює травлення та перетравлювання їжі
	Гострий анацидний	Відсутність апетиту, нудота, дискомфорт у верхній частині живота	Відсутність шлункової кислоти, що призводить до порушень травлення і розвитку патогенної флори
Дуоденіт	Гострий	Біль у середній частині живота, особливо навколо пупка; дискомфорт у шлунку після їжі; відчуття «переповненості»; загальна слабкість; нудота; втрата апетиту та ваги	Запалення слизової оболонки ДПК, найчастіше спричинене інфекцією або токсинами

Продовження табл. 1.1

1	2	3	4
Дуоденіт	Хронічний	Постійний біль у верхній частині живота, нудота, зниження апетиту, диспепсія, слабкість	Хронічне запалення слизової оболонки дуоденуму, іноді спричинене інфекцією <i>H. pylori</i>
Виразкова хвороба	Шлунок	Інтенсивний біль у верхній частині живота, печія, відрижка, нудота, втрата ваги	Порушення захисних механізмів слизової оболонки шлунка, що призводить до утворення виразок
	ДПК	Біль у верхній частині живота, особливо на голодний шлунок, нудота, блювота	Порушення цілісності слизової оболонки ДПК, часто внаслідок інфекції <i>H. pylori</i>
	Шлунок + ДПК	Комбінація симптомів виразки шлунка та ДПК, болі натщесерце та після їжі, печія, відрижка	Поєднання факторів, що призводять до утворення виразок як у шлунку, так і в ДПК

Згідно з алгоритмом правильного призначення лікування захворювань шлунково-кишкового тракту використовується додатковий збір анамнезу за схемою:

- 1) аналіз історії захворювання (початок виникнення симптомів; тривалість, інтенсивність симптомів; зв'язок із фізичною активністю та споживанням їжі);
- 2) аналіз сімейної історії (присутність подібних захворювань у родині);
- 3) аналіз соціального життя (харчові звички пацієнта, зокрема вживання алкоголю, кави, жирної та занадто пряної їжі, вживання тютюну, ступінь стресу, що впливає на пацієнта в особистому і трудовому житті);

4) аналіз історії лікування (наявність попередніх захворювань, хірургічних втручань чи госпіталізацій; за наявності аналіз попереднього лікування та його ефективності);

5) аналіз опосередкованих симптомів (збір інформації про симптоми та ознаки, які можуть бути пов'язані з іншими системами організму, але можуть стосуватися захворювань ШКТ. Наприклад, захворювання нейрологічного характеру) [10, 11].

Подібна схема збору анамнезу, що заснована на глибинному вивченні етіопатології захворювань ШКТ, сприяє швидкому встановленню симптомів та призначенню правильної схеми лікування [12]. З цією метою відбувається постійний пошук та удосконалення ліній фармакотерапії вищевказаних захворювань [13].

У сучасній гастроентерології активно застосовуються групи препаратів за наявними симптомами захворювань [14]. Наприклад, для купірування геморагічного синдрому - препарати із кровоспинною та в'язучою дією (Оmez, Нольпаза, Ранітидин); лікування ерозивно-виразкових змін – Альмагель, Рабепразол; пригнічення інфекційного процесу – антимікробна та антисептична дія – Фромілід тощо [15]. Однак особливу роль у лікуванні захворювань ШКТ продовжують займати саме препарати рослинного походження [16].

ЛЗ з компонентами рослинного походження є більш полівалентними і фізіологічними за субстанції синтетичного типу. Їх основним ефектом є природний багатовекторний вплив на організм людини [17]. Такий механізм сприяє терапевтичному ефекту й водночас знижує ризик побічних реакцій. У фітотерапії використовується багато лікарських субстанцій, які мають ульцерогенну дію і доказовий багаторічний досвід використання у лікуванні захворювань ШКТ [18]. Окрім цього, значною перевагою є можливість використання лікарських препаратів рослинного походження у комбінованій терапії для купірування симптомів запалення шлункового тракту [19].

Вищевикладена інформація обґрунтовує доцільність створення препарату з компонентами рослинного походження, який би мав багатовекторну дію на

ШКТ, включаючи протизапальну, антиульцерогенну, гастропротекторну, репаративну, антибактеріальну, спазмолітичну, антимікробну та антиоксидантну активність. Особливо перспективним у цьому контексті є використання лікарської рослинної сировини, яка поєднує зазначені властивості та має доведену ефективність у лікуванні захворювань ШКТ. За результатами попереднього літературного аналізу, такими характеристиками володіє Аїр звичайний (*Acorus calamus*), що обумовлює актуальність його вивчення у межах створення препарату для лікування запальних захворювань ШКТ [20].

1.2 Аналіз можливих шляхів застосування листя Аїру звичайного у медицині

Аїр звичайний (*Acorus calamus* L.) — лікарська рослина, що привертає увагу завдяки своїм цінним фармакологічним властивостям. Відомо, що слово "calamus", яке перекладається як "тростина" або "очерет", походить із прото-індоєвропейської мови, що є старшою за латинську та давньогрецьку. Це свідчить про тривалий і багатовіковий досвід використання Аїру як лікарської рослини. Її цілющі властивості були відомі ще в часи Стародавнього Єгипту, Греції та Риму. Зокрема давньогрецький лікар Діоскорид у своїй праці "De materia medica" ("Лікарські речовини") радив використовувати Аїр для лікування захворювань печінки, ШКТ, а також як тонізуючий засіб [21].

Протягом століть Аїр звичайний широко застосовувався в традиційній медицині. В Аюрведі його використовували для загального зміцнення організму та підтримки енергетичного балансу. У Північній Америці ця рослина була популярною серед корінних американців завдяки своїм різнобічним лікувальним ефектам. Пізніше знання про Аїр перейняли європейські переселенці, сприяючи поширенню його використання в медичній практиці.

На території України Аїр звичайний є природно поширеним видом, особливо у лісостепових районах та лісистій місцевості півночі країни. Завдяки своїм адаптаційним властивостям рослина посідає значне місце з-поміж потенційно доступних природних ресурсів для фармацевтичної галузі [22, 23].

У сучасній науковій літературі описані численні дослідження фармакологічної активності Аїру звичайного та витягів з нього [24-46]. Виявлено значну антиексудативну активність, що пояснюється такими механізмами, як: здатність екстракту досліджуваної сировини чинити гальмівний вплив на медіатори ранньої фази запального процесу (біогенні аміни, простагландини); стабілізація клітинних і субклітинних мембран; опосередковане чи пряме пригнічення циклооксигенази [24, 25]. Також описано активність відносно гепатобіліарної системи. Прийом екстракту сприяє достовірному зменшенню інтенсивності процесу холестазу, поліпшенню жовчосекреторної та жовчоутворювальної функції печінки [26, 27]. ЛРС Аїру притаманні антиоксидантні та антицитолітичні властивості, підтверджені достовірним зменшенням активності АсАТ, АлАТ і g-ГТПП. Спостерігається гепатопротекторна активність [28-32]. Дослідження щодо актопротекторної активності у мишей вказують на збільшення фізичної витривалості на 15-17% [33]. Доведено профілактичний противиразковий ефект екстракту листя Аїру [34-36]. Показана дозозалежна тимолептична активність деалкоголізованого екстракту листя Аїру, пов'язана з впливом на катехоламінергічну нейротрансмісію. Тимолептичні ефекти екстракту можуть бути зумовлені наявністю в його складі гіперозиду, розмаринової кислоти і низки інших флавоноїдів [37].

Флавоноїди є основним класом діючих сполук, які зумовлюють лікувальні властивості екстракту листя Аїру [38-41]. Хоча точний механізм їхньої дії невідомий, вважається, що вони пригнічують надходження кальцію до клітин завдяки інгібуванню ферменту фосфодіестерази цАМФ. У клітинах створюється висока концентрація цАМФ, що попереджає дегрануляцію та вивільнення прозапальних медіаторів. Також помічена пригнічувальна активність відносно ІЛ-4, який перебуває у тісному зв'язку з розвитком запалення. Деякі флавоноїди пригнічують активність фактора некрозу пухлин (TNF- α) та продукцію нітрогену оксиду (NO) макрофагів. Такі флавоноїди, як лютеолін та кверцетин, посилюють протизапальну активність цитокіну ІЛ-10. Доведено, що гідроксильні групи у положеннях 5, 7, 30 та 40 разом із подвійними зв'язками у положенні C₂-C₃

пов'язані з протизапальною активністю. Важливою є також властивість флавоноїдів нейтралізовувати вільні радикали, що позитивно впливає на динаміку запального процесу [42-44].

Важливим класом діючих сполук Аїру також є ефірні олії, які загалом становлять до 2% загального вмісту та представлені такими підгрупами речовин, як монотерпеноїди, фенілпропаноїди й сесквітерпеноїди [45]. З-поміж компонентів ефірних олій найбільш активними є α - і β -азарон. Завдяки своїй високій ліпофільності ці сполуки легко проходять крізь гемато-енцефалічний бар'єр та впливають на роботу центральної нервової системи [46].

Однак численні дослідження підтверджують токсичність азаронів. Ще у минулому столітті було опубліковано низку праць, у яких доведено канцерогенність β -азарону, що змусило багатьох традиційних лікарів відмовитися від терапевтичного застосування Аїру звичайного. У 2005 році Європейське агентство з лікарських засобів зробило публічну заяву щодо обмеження використання ЛРС, що містить азарон [47-50]. Дискусії стосовно безпеки цих компонентів тривають і сьогодні.

В Україні Аїр звичайний є офіційною ЛРС [51]. Згідно з даними Державного реєстру лікарських засобів України, на вітчизняному фармацевтичному ринку представлено близько 20 препаратів, що містять кореневища аїру звичайного.. Ігнорування інших частин рослини спричиняє неефективне використання її природних ресурсів та сприяє скороченню ареалу поширення виду. Деякі автори вказують на схожість якісного складу БАР кореневищ і листя Аїру. За результатами досліджень, кількісний вміст ефірних олій і флавоноїдів у спиртових екстрактах з кореневищ та листя Аїру звичайного майже не відрізняється, тоді як виявлений вміст фенольних сполук у листі був значно вищий. Загальний вміст амінокислот у листі був майже вдвічі більший, ніж у кореневищах. Вміст макро- і мікроелементів незначною мірою переважав у листі. Вищенаведені результати вказують на хімічну еквівалентність екстрактів із кореневищ та листя Аїру звичайного [52-56]. Але важливо зазначити, що у листі Аїру звичайного азарон відсутній, що обумовлює значну перевагу сировини листя

перед кореневищами [57]. Використання листя, як додаткового джерела лікарської сировини, може значно оптимізувати освоєння сировинного Аїру звичайного, зменшити екологічний тиск на природні популяції та створити підґрунтя для зацікавленості фармацевтичних компаній у запровадженні препаратів на основі цієї рослини [58-62].

За наведеними вище даними можна зробити висновок, що Аїр звичайний є цінною лікарською рослиною, яка завдяки своїм фармакологічним властивостям, зокрема гастроентерологічного спрямування, знаходить широке застосування в офіційній медицині.

1.3 Фармакологічний профіль та клінічне застосування кверцетину

Під час проведення огляду літературних джерел щодо рослинних компонентів, які володіють протизапальними властивостями, нашу увагу привернув флавоноїд кверцетин. Ця сполука належить до класу флавоноїдів і є однією із найпоширеніших фенольних сполук у природі. Кверцетин міститься у багатьох засобах, а його біологічні властивості давно стали предметом уваги наукової спільноти [63-65].

У сучасних наукових виданнях цій БАР присвячено багато дослідницьких робіт, які підкреслюють її протизапальний, антиоксидантний та імуномодулювальний потенціал [63]. Дослідження кверцетину охоплюють широкий спектр напрямів, зокрема вивчення його ролі у запобіганні окисному стресу, механізмів впливу на клітинні сигнальні шляхи, що регулюють запалення, а також здатності знижувати ризики розвитку хронічних захворювань, пов'язаних із запальними процесами [64].

Крім того, увагу дослідників привертає потенційне застосування кверцетину в терапії серцево-судинних захворювань, нейродегенеративних патологій, таких, як хвороба Альцгеймера, а також у профілактиці та лікуванні онкологічних захворювань [65]. Значний інтерес також викликають його властивості, які можуть впливати на мікробіом людини, сприяючи зменшенню запальних процесів у ШКТ.

Ці напрями досліджень підтверджують перспективність кверцетину для подальших фундаментальних і прикладних досліджень.

На фармацевтичному ринку зростає кількість препаратів з цим АФІ. Станом на лютий 2024 року в Україні зареєстровано 8 препаратів, до складу яких входить кверцетин [66].

З-поміж цих препаратів особливе місце посідає ліофілізат для ін'єкцій Корвітин®, який широко використовується в кардіології, зокрема для лікування ішемічної хвороби серця, гострих порушень мозкового кровообігу та інших серцево-судинних захворювань. Завдяки своїм антиоксидантним і мембраностабілізуючим властивостям, Корвітин® демонструє високу ефективність у зменшенні окислювального стресу та запобіганні подальшому пошкодженню тканин [67].

Ще одним популярним препаратом є таблетки Квертин®, які знайшли застосування як протизапальний, репаративний та гастропротекторний засіб. Їх призначають для лікування гастритів, виразкової хвороби шлунка, а також для пришвидшення загоєння слизової оболонки травного тракту після агресивного впливу медикаментів або інфекцій [67].

Крім того, на ринку представлені й інші форми препаратів на основі кверцетину, зокрема капсули та порошки, які використовуються як дієтичні добавки. Такі продукти орієнтовані на споживачів, які прагнуть покращити загальний стан здоров'я, зміцнити імунітет або знизити ризик розвитку хронічних захворювань.

Аналіз динаміки ринку свідчить про посилений попит на препарати з кверцетином. Це пояснюється не лише його фармакологічними властивостями, але й тенденцією до більш активного застосування натуральних компонентів у медицині. Водночас на розвиток ринку впливають такі глобальні тренди, як пошук ефективних засобів боротьби із запальними процесами, зміцнення серцево-судинного здоров'я та підтримка організму в умовах стресу, інфекцій і несприятливих екологічних факторів [67].

Завдяки своїм властивостям скавенджера вільних радикалів і здатності пригнічувати процеси пероксидації, кверцетин ефективно захищає клітини від оксидативного стресу та запобігає їх пошкодженню. Це робить його надзвичайно перспективним для профілактики та лікування захворювань, пов'язаних із порушенням клітинного метаболізму та оксидативним стресом, таких, як атеросклероз, нейродегенеративні захворювання, діабет і онкологічні патології [68].

Механізми протизапальної дії кверцетину є складними й багатофакторними. Установлено, що він активує тирозинові кінази Src і p38, що відіграють ключову роль у регуляції запальних процесів [63]. Одночасно він пригнічує сигнальні каскади PI3K/Akt та IRE1/JNK, які ініціюються іонами плюмбуму, що сприяє зниженню запальної відповіді на клітинному рівні [64-65]. До інших механізмів дії належить інгібування синтезу лейкотрієнів, які є важливими медіаторами запалення, а також блокада кальціємобілізуювальної поліфосфоінозитидної системи й пригнічення активації аденілатциклазного каскаду. Усі ці механізми забезпечують зменшення запальної активності в уражених тканинах і поліпшення загального стану організму у разі хронічних запальних захворювань.

Регенеративні властивості кверцетину є ще одним важливим аспектом його фармакологічного профілю. Дослідження показують, що він позитивно впливає на процес регенерації пошкоджених тканин, прискорюючи їх відновлення. Особливо це стосується слизової оболонки шлунка, де кверцетин не лише стимулює процеси мікроциркуляції, але й виявляє виражені гастропротекторні властивості. Завдяки зменшенню запалення, захисту клітин від шкідливого впливу вільних радикалів і стимуляції репаративних процесів кверцетин може бути ефективним у лікуванні гастриту, виразкової хвороби шлунка та інших патологій ШКТ [69].

Окрім цього, вазодилатувальна активність кверцетину є важливою складовою його дії. Він безпосередньо впливає на м'язові тканини судин, сприяючи їх розслабленню, що покращує кровообіг і зменшує ризик серцево-судинних захворювань [70]. Цей механізм також сприяє поліпшенню моторної функції

шлунка, що є особливо корисним для пацієнтів із такими функціональними розладами травлення, як диспепсія.

Кверцетин демонструє імуномодулювальну дію, впливаючи на активність Т-лімфоцитів і макрофагів, що дозволяє використовувати його для підтримки імунної системи в умовах хронічних захворювань або після перенесених інфекцій. У поєднанні з його антиоксидантними властивостями, це робить кверцетин універсальним засобом для захисту організму від шкідливого впливу зовнішніх і внутрішніх факторів.

Отже, проведений огляд літератури щодо фармакологічної дії кверцетину підтверджує його перспективність для розроблення препаратів, спрямованих на лікування запальних захворювань ШКТ.

Враховуючи вищенаведені дані та сучасні тенденції у фармакології, нами було вирішено дослідити можливість створення комбінованого препарату на основі екстракту листя Аїру та кверцетину. Ця комбінація має потенціал посилити терапевтичний ефект завдяки синергічній дії компонентів, що сприятиме зниженню запалення, стимуляції регенерації слизової оболонки та поліпшенню функціонального стану ШКТ.

1.4 Загальні аспекти створення таблетованих лікарських форм на основі лікарської рослинної сировини

Розроблення таблетованих ЛФ на основі такої ЛРС, як листя Аїру звичайного, є складним і багатоступеневим процесом, який потребує врахування хімічних, фізико-хімічних та технологічних властивостей активних компонентів сировини. Цей процес вимагає інтегрованого підходу, що поєднує дослідження хімічного складу рослинної сировини, її фізико-хімічних характеристик та особливостей взаємодії з іншими компонентами ЛФ. Кожна стадія розроблення має враховувати специфіку сировини, оскільки саме її властивості значною мірою впливають на стабільність, ефективність і якість кінцевого продукту. Важливо

також забезпечити відповідність фармацевтичних параметрів готового препарату вимогам, що встановлюються фармакопейними стандартами.

Цільовими БАР у складі рослинної сировини листя Аїру звичайного у контексті ЛЗ для лікування запальних захворювань ШКТ є флавоноїди. Особливості хімічної структури флавоноїдів визначають їхню чутливість до таких зовнішніх впливів, як температура, вологість, світло та рН середовища. Ці фактори можуть спричинити деградацію сполук, що ускладнює їх виділення та введення в ЛФ. Крім того, фізико-хімічні властивості флавоноїдів, зокрема їх розчинність у воді та органічних розчинниках, значною мірою визначають вибір методів екстракції, концентрування та обробки екстракту. Водночас, флавоноїди становлять лише одну з численних груп БАР, присутніх у листі Аїру. До складу сировини також входять ефірні олії, дубильні речовини, органічні кислоти, гіркоти та полісахариди [71].

Урахування цих особливостей на етапі розроблення є критично важливим для створення стабільних і ефективних таблетованих лікарських форм. Таким чином, оптимізація технологічного процесу повинна бути спрямована на максимальне збереження БАР і забезпечення їхньої біодоступності у кінцевому продукті.

Першим етапом розроблення є отримання екстракту. Процес екстракції є критично важливим, оскільки від нього залежить не лише вихід активних компонентів, а й збереження їхніх фармакологічних властивостей.

Традиційно для виділення флавоноїдів застосовуються водно-спиртові екстрагенти, які забезпечують високу розчинність цих речовин і є хімічно інертними щодо компонентів рослинної сировини. Важливим аспектом є оптимізація умов екстракції, включаючи температуру, тривалість процесу та співвідношення сировини і розчинника, що дозволяє максимально ефективно перевести цільові компоненти в рідку фазу. Необхідно експериментально визначити найбільш оптимальний температурний режим, щоб зберегти структуру термолабільних БАР і уникнути їхньої деградації [72].

Значний інтерес викликають сучасні методи інтенсифікації процесу екстракції. Використання ультразвуку дозволяє значно підвищити ефективність

виділення БАР, зокрема флавоноїдів, за рахунок збільшення проникності клітинних стінок і створення мікротурбулентностей у розчині. Цей метод не лише скорочує час екстракції, але й знижує споживання розчинників, що робить його економічно вигідним і екологічно безпечним [73].

Іншим перспективним напрямом є використання ПАР, які можуть змінювати поверхневі властивості клітинної мембрани, сприяючи більш ефективному вивільненню флавоноїдів із клітинної матриці [74].

Інтенсифікація процесу екстракції дозволяє досягти більш високих результатів, проте вимагає детальної оптимізації умов, щоб уникнути втрат та нераціонального використання виробничих ресурсів.

Після отримання рідкого екстракту необхідно виконати його згущення, що є критичним етапом для підвищення концентрації БАР і зменшення об'єму екстракту. Цей процес має велике значення для подальших стадій виробництва, оскільки він впливає на стабільність, якість і технологічні властивості екстракту, який буде введено в таблетовану форму. Основним методом, що використовується для згущення екстрактів, є вакуумне випарювання. Ця технологія дозволяє знизити температуру кипіння розчинника, що мінімізує термічний вплив на БАР, зокрема на термолабільні компоненти, забезпечуючи їхнє збереження [75].

Вакуумне випарювання забезпечує ефективне зменшення об'єму екстракту завдяки створенню низького тиску, коли розчинник кипить за значно нижчої температури, ніж за звичайних умов. У процесі роботи важливим є встановлення оптимальних параметрів: глибини вакууму, температури, швидкості перемішування та тривалості випаровування. Надто висока температура або тривале випаровування можуть спричинити локальний перегрів чи пересушування екстракту, що негативно позначиться на його якості. Водночас недостатня інтенсивність процесу може призвести до залишкової вологості, яка вплине на стабільність екстракту під час зберігання [75].

Одним із варіантів удосконалення технології є використання роторного випарювання, яке дозволяє покращити рівномірний прогрів матеріалу. Це сприяє зменшенню утворення локальних зон перегріву, забезпечує рівномірний контакт

екстракту з нагрівальною поверхнею та пришвидшує процес. Роторне випарювання є високоефективним для згущення екстрактів із чутливими до температури компонентами, оскільки обертання також сприяє зниженню опору дифузії розчинника з рідкої фази [76].

Перспективним напрямом на цьому етапі є введення в екстракт носіїв-вологорегуляторів, які належать до групи адсорбентів або структуроутворювачів. Ці речовини допомагають стабілізувати екстракт під час згущення, адсорбуючи надлишкову вологу та забезпечуючи рівномірний розподіл залишкової рідини. Носії-вологорегулятори можуть також запобігати утворенню агломератів під час випаровування, покращуючи текстуру екстракту для подальшого оброблення. Крім того, вони сприяють формуванню стабільної структури екстракту, яка полегшує його введення в суху форму на наступних стадіях технологічного процесу [77].

Отримання сухого екстракту є наступним етапом технологічного процесу. Сухі екстракти мають кращу стабільність і зручніші для транспортування та дозування. Для цього використовуються методи розпилювального сушіння, які забезпечують високу швидкість процесу, або вакуумне сушіння, що дозволяє уникнути надмірного теплового навантаження. Однак незалежно від методу необхідно ретельно контролювати вміст залишкової вологи, оскільки сухі екстракти мають підвищену гігроскопічність, що може негативно вплинути на стабільність кінцевого продукту.

Під час одержання таблетованої маси з таких екстрактів ЛРС, як екстракт листя Аїру звичайного, виникає низка технологічних викликів, пов'язаних із їхньою гігроскопічністю, низькою сипкістю та недостатньою механічною міцністю. Ці властивості суттєво впливають на якість таблетованої маси та ефективність технологічного процесу. Для подолання зазначених проблем використовують різні технологічні групи допоміжних речовин, які сприяють поліпшенню властивостей екстракту на кожному етапі виробництва [77].

Однією з основних груп допоміжних речовин є *структуроутворювачі*, які забезпечують стабільність структури таблетованої маси та її здатність до рівномірного пресування. Ці речовини покращують текучість екстракту,

зменшують його злипання та утворення пилу. Використання таких структуроутворювачів, як похідні целюлози або полімери на основі крохмалю, дозволяє забезпечити рівномірний розподіл компонентів у таблетованій масі та уникнути технологічних втрат. Завдяки своїм адсорбційним властивостям ці речовини також здатні поглинати залишкову вологу, що сприяє збереженню стабільності екстракту [78].

Для вирішення проблеми низької сипкості екстрактів рослинної сировини застосовують *лубриканти*. Вони зменшують тертя між частинками екстракту та полегшують транспортування та дозування порошку. Група лубрикантів містить такі технологічно важливі речовини, як кремнезем і тальк, які запобігають утворенню агломератів і забезпечують рівномірність подачі таблетованої маси у прес-форми [79].

Недостатня механічна міцність таблеток, виготовлених із використанням екстрактів рослинної сировини, є ще одним суттєвим викликом. Для забезпечення необхідної міцності застосовують *зв'язувальні агенти*, які сприяють формуванню міцних міжчасткових зв'язків під час пресування. Ця група мастить такі полімери, як похідні целюлози, полівінілпіролідон і поліакрилати, які створюють стабільну структуру таблетки. Проте важливо контролювати кількість зв'язувальних агентів у складі таблетованої маси, оскільки їхній надлишок може негативно вплинути на здатність таблетки до розпадання [80].

Процес розпадання таблеток, особливо тих, що містять високий вміст рослинної сировини, залежить від використання *дезінтегрантів*, які забезпечують швидке руйнування таблетки у водному середовищі. Ця технологічна група містить такі речовини, як кроскармелоза, кросповідон і натрію крохмальгліколят, які сприяють набуханню та розпушенню структури таблетки, що значно поліпшує вивільнення активних компонентів. Важливим аспектом є правильний підбір концентрації дезінтегрантів, оскільки їхній надлишок може вплинути на механічну міцність таблетки [81].

Щоб покращити технологічні властивості екстрактів рослинної сировини, часто застосовують метод гранулювання. Гранулянти, які використовуються в

цьому процесі, забезпечують утворення гранул із поліпшеними сипкими та компресійними характеристиками. Вологе гранулювання є найбільш поширеним методом, оскільки дозволяє отримати стабільні гранули з однорідною структурою. Проте важливо враховувати, що вологе гранулювання потребує додаткових витрат на сушіння та може спричиняти втрати активних речовин через контакт із рідинами [82].

Отже, розроблення таблетованих ЛФ на основі листя Аїру звичайного є складним процесом, який потребує врахування хімічних властивостей БАР, їхньої поведінки на різних стадіях технологічного процесу, а також оптимізації кожного етапу виробництва.

Висновки до розділу 1

1. Досліджено, що запальні захворювання ШКТ є поширеними з-поміж населення та мають значний вплив на якість життя пацієнтів. За даними літературного дослідження виявлено, що Аїр звичайний є цінною лікарською рослиною з різноманітними фармакологічними властивостями, яка має широке застосування в офіційній медицині. Зазначено потенціал листя Аїру як джерела лікарської сировини, що сприятиме ефективному освоєнню природних ресурсів і розширенню можливостей фармацевтичної галузі.

2. Проаналізовано, що кверцетин є перспективним флавоноїдом із широким спектром фармакологічної дії, включаючи протизапальні, антиоксидантні, регенеративні та імуномодулювальні властивості. Виявлена доцільність його використання як активного компонента у створенні комбінованих препаратів для лікування запальних захворювань ШКТ.

3. Установлено, що процес розроблення таблетованих ЛФ на основі ЛРС потребує врахування низки чинників, зокрема хімічних і фізико-хімічних властивостей БАР, їхньої чутливості до зовнішніх впливів, а також технологічних операцій. Наголошено на важливості застосування таких сучасних методів екстракції, як ультразвукове або вакуумне випарювання, які дозволяють зберігати

активність термолабільних компонентів. Оптимізація кожного етапу технологічного процесу, зокрема введення допоміжних речовин для поліпшення сипкості, механічної міцності та розпадання таблеток, є ключовим параметром для створення стабільного, ефективного та якісного ЛЗ.

РОЗДІЛ 2

ОБГРУНТУВАННЯ ПІДХОДІВ ДО СТВОРЕННЯ ТВЕРДОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ, ОБ'ЄКТІВ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Методологічні аспекти розроблення лікарських препаратів

Розроблення ЛП є складним процесом, який полягає у теоретичному обґрунтуванні загальних підходів і прогнозуванні можливих ризиків, що можуть виникати під час технологічного процесу. Формування методології на початкових етапах дослідження забезпечує структурованість дій і сприяє підвищенню ефективності розроблення. У цьому розділі викладено обґрунтування загальних підходів до створення нового ЛЗ та прогнозування ризиків під час розроблення таблеток комбінованого складу, що базуються на сучасних наукових методах аналізу та систематизації.

У нашій роботі була застосована модель, що заснована на теоретичному аналізі попередніх даних і використанні сучасних методів дослідження для верифікації отриманих результатів. Відповідно до цієї моделі, на початкових етапах дослідження було сформовано підхід до розроблення нового ЛП для лікування захворювань ШКТ, який наведено на рис. 2.1.

Однак наведені вище кроки малоефективні, якщо не враховувати потенційні ризики, які можуть виникнути під час фармацевтичної розробки таблеток. Передусім це важливо якщо лікарський препарат містить природні екстракти, особливістю яких є утворення фізико-хімічних нестабільностей. Саме тому важливим є візуальне зображення подібних ризиків під час розроблення нового ЛП. У нашій роботі ми використали діаграму Ісікави, як метод графічного відображення можливої проблематики, що зображена на рис. 2.2.

Основний ризик у виробництві таблеток комбінованого складу полягає в їхній нестабільності під дією температури та вологості. Кверцетин чутливий до окисників, що може знизити ефективність та фармакологічну активність готового препарату. Для мінімізації цього ризику рекомендовано проведення детальних

досліджень стабільності та розроблення оптимальних умов зберігання та оброблення сировини.

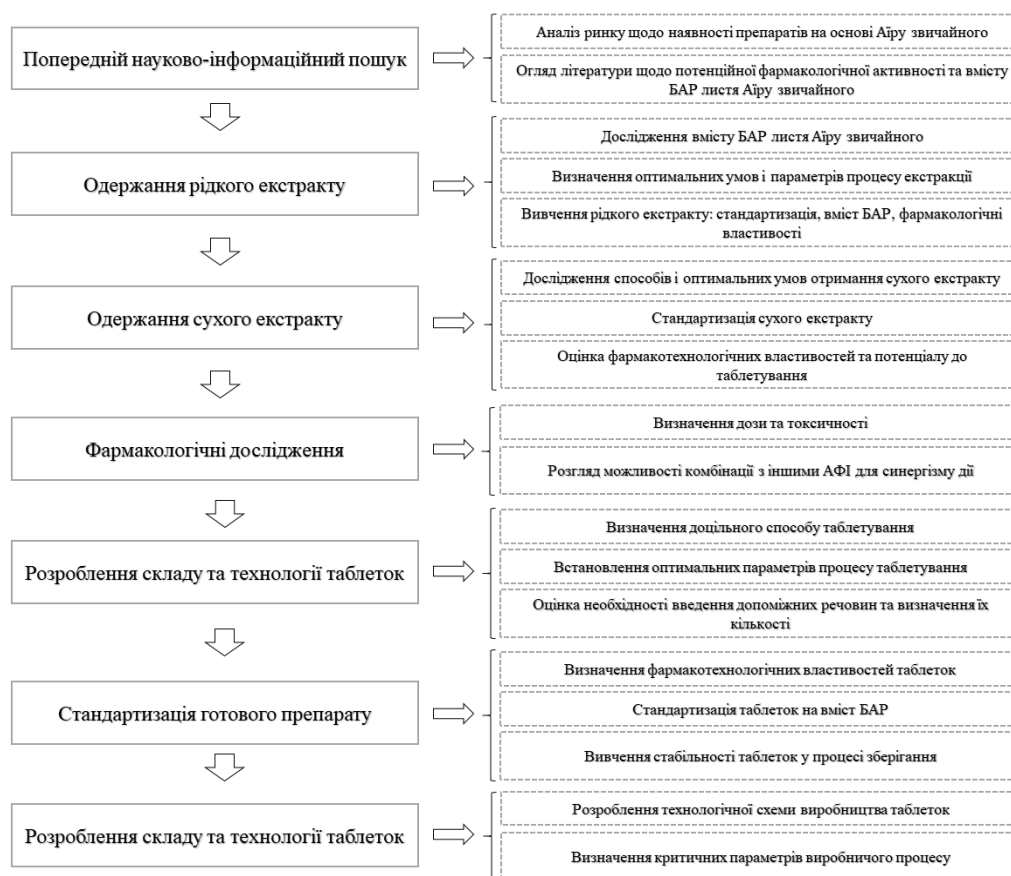


Рис. 2.1 Алгоритм розроблення таблеток комбінованого складу

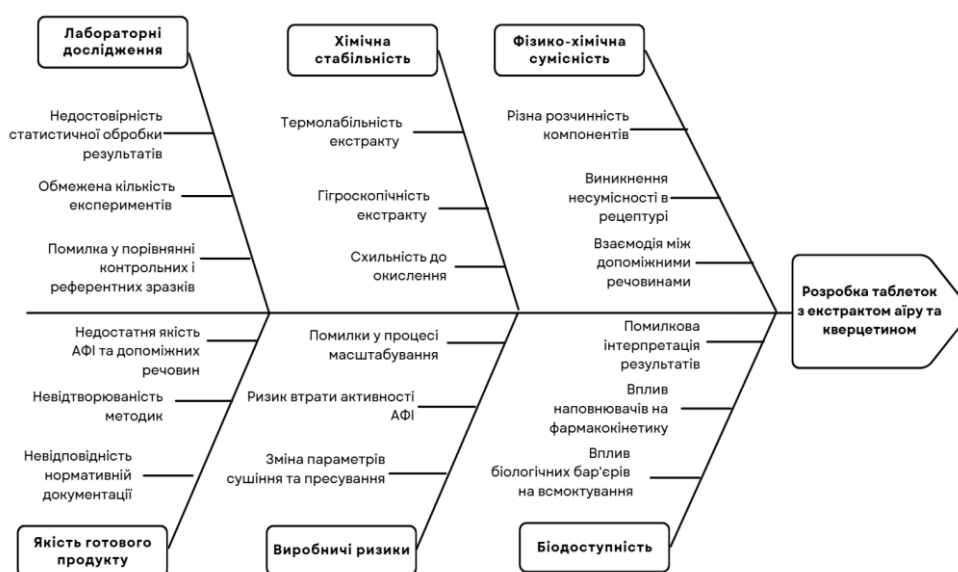


Рис. 2.2 Діаграма Ісікави для прогнозування ризиків під час розроблення таблеток комбінованого складу

Крім того, можлива несумісність компонентів у складі, що може вплинути на однорідність та механічні властивості таблеток. Тому для оптимізації процесу важливо забезпечити змішування інгредієнтів і вибір допоміжних речовин, які сприяють стабільності й рівномірності дозування.

Такі додаткові ризики як неправильний вибір наповнювачів чи методів пресування, може призвести до зниження біодоступності АФІ. Саме тому рекомендовано досліджувати вплив допоміжних речовин на фармакокінетичні параметри препарату.

Отже, прогнозування та аналіз ризиків для розроблення таблеток комбінованого складу вимагають низки експериментальних досліджень, включаючи стабільність компонентів, сумісність у рецептурі та вибір оптимальних технологічних параметрів [83].

2.2 Об'єкти дослідження

Допоміжні речовини та АФІ, що були використані у розробці таблеток комбінованого складу, відповідали вимогам нормативно-технічної документації та є дозволеними до медичного застосування.

Характеристика ЛРС Листя Аїру звичайного (листя лепехи звичайної, Folium Acorus calamus). Висушені наземні частини рослини саблеподібної форми, довжиною до 1 метра. Колір яскраво-зелений, запах гострий. Період заготівлі: липень-серпень. Регіон заготівлі: Полтавська обл., с. Решетилівка.

Кількісний вміст флавоноїдів у листі Аїру звичайного визначали спектрофотометричним методом, який детально описаний у розділі 5 цієї роботи. Вміст флавоноїдів становив 1,089 % у перерахунку на гіперозид та суху сировину, що відповідає вимогам проєкту методик контролю якості (МКЯ) (не менше 1 %) [58].

Кверцетин (Quercetin)(Ph Eur 7.0 p.459 «reagents»). FDA UNII: 9IKM0I5T1E. CAS: 117-39-5. Виробник: Kang Bioteck, Китай. Реєстраційне посвідчення на

території України: UA/12893/01/01. Вхідний контроль згідно зі специфікацією на продукт № 20-3-01.

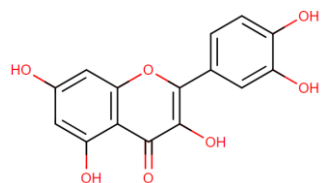


Рис. 2.3 Структурна формула кверцетину

IUPAC: 2-(3,4-дигідроксифеніл)-3,5,7-тригідрокси-4Н-хромен-4-он.

Жовтий дрібнодисперсний порошок. Розчинний в ефірі та спирті, не розчинний у воді [84, 85].

Microcel 200, мікрокристалічна целюлоза, *Cellulose Microcrystalline* (*Ph Eur* 9.0 p. 4916; *JP 15th* p. 477, *BP*), FDA UNII: 5XDI2TS1EZ, CAS: 9004-34-6. Виробник: Roquette, Франція. Вхідний контроль згідно зі специфікацією на продукт № 1-1/06-21.

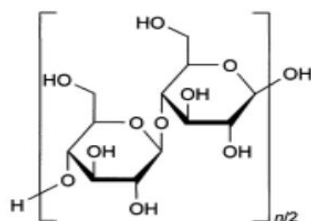


Рис. 2.4 Структурна формула Microcel 200

IUPAC: 2-(гідроксиметил)-6-[4,5,6-тригідрокси-2-(гідроксиметил)оксан-3-іл]оксіоксан-3,4,5-тріол.

Дрібнодисперсний білий порошок. Не розчинний у воді, етанолі, ефірі, помірно розчинний у лужних розчинах [83, 84].

Kollidon CL, *Crospovidone* (*Ph Eur* 9.0 p. 1771) FDA UNII: 2S7830E561, CAS: 9003-39-8. Виробник: BASF, Німеччина. Вхідний контроль згідно зі специфікацією на продукт № 349879-20.

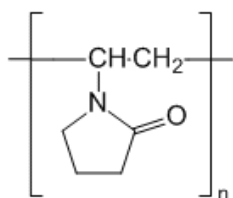


Рис. 2.5 Структурна формула
Kollidon CL

IUPAC: 1-етенілпіролідон-2-он.

Дрібнодисперсний білий порошок. Розчинний у воді та етанолі [83, 84].

Fujicalin SG, dibasic calcium phosphate anhydrous, Calcium Hydrogen Phosphate (BP monograph). UNII: L11K75P92J, CAS: 7757-93-9. Виробник: Fuji Chemical Industries Co., Ltd. Вхідний контроль згідно зі специфікацією на продукт № FSG-0098.

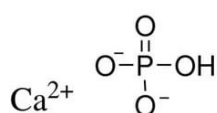


Рис. 2.6 Структурна формула
Fujicalin SG

IUPAC: кальцію фосфат двоосновний

Дрібнодисперсний білий порошок, практично не розчинний у воді, Не розчинний в етанолі [86].

Syloid 244FP, synthetic amorphous silicon dioxide, Colloidal Silicon Dioxide (Ph Eur 9.0 p. 2877), UNII: ETJ7Z6XBU4, CAS: 7631-86-9. Виробник: W.R. Grace & Co., США. Вхідний контроль згідно зі специфікацією на продукт № 2020-09/1

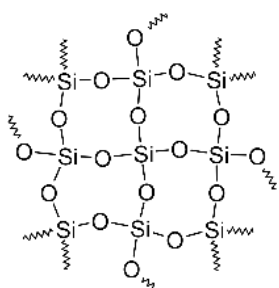


Рис. 2.7 Структурна формула
Syloid 244FP

IUPAC: діоксосилан

Аморфний блакитно-білий порошок, практично не розчинний у воді [84].

Aerosil A-380, synthetic amorphous silicon dioxide, Colloidal Silicon Dioxide (Ph Eur 9.0 p. 2877), UNII: ETJ7Z6XBU4, CAS: 7631-86-9. Виробник: Kingchemglobal, Китай. Вхідний контроль згідно зі специфікацією на продукт № A202019-1

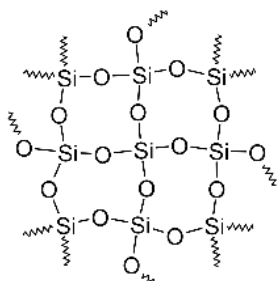


Рис. 2.8 Структурна формула
Aerosil A-380

IUPAC: діоксосилан

Аморфний блакитно-білий порошок, практично не розчинний у воді [84].

Kleptose, бета-циклодекстрин, Betadex (Ph Eur 9.0 p. 1478), UNII: JV039JZZ3A, CAS: 7585-39-9. Виробник: Roquette, Франція. Вхідний контроль згідно зі специфікацією на продукт № 1-2/11-21.

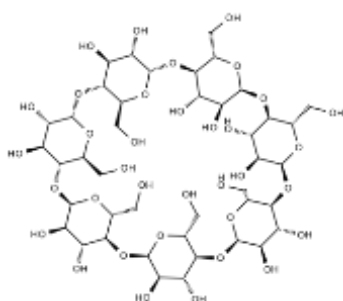


Рис. 2.9 Структурна формула
Kleptose

IUPAC: (гідроксиметилнонтетраконтан - 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49-тетрадекол.

Дрібнодисперсний білий порошок, помірно розчинний у воді, вільно розчинний у гарячій воді, слабо розчинний у етанолі [84, 87].

GalenIQ 721, Isomalt (Ph Eur 9.0 p. 429; BP monograph 1531), UNII: S870P55O2W, CAS: 64519-82-0. Виробник: BENEО GmbH, Німеччина. Вхідний контроль згідно зі специфікацією на продукт № IQ721-01-21.

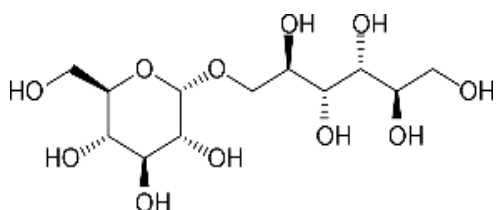


Рис. 2.10 Структурна формула
GalenIQ 721

IUPAC: (3R,4R,5R)-6-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гідроксиметил)оксан-2-іл]оксигексан-1,2,3,4,5-пентол.

Біла кристалічна маса, без запаху, із солодким смаком, має гігроскопічні властивості, добре розчинна у воді, слабо розчинна в етанолі [84, 88].

Neusilin US2, алюмінієвий силікат магнію, *Magnesium Aluminum Silicate* (*Ph Eur 9.0 p. 1358*), UNII: 6M3P64V0NC, CAS: 12511-31-8. Виробник: Fuji Chemical Industries Co., Lt, США. Вхідний контроль згідно зі специфікацією на продукт № NS-0183.

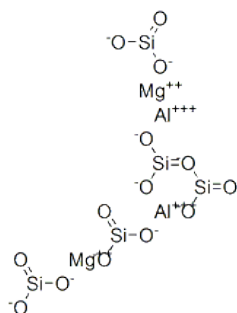


Рис. 2.11 Структурна формула
Neusilin US2

IUPAC: алюмінію магnezії силікат.

Дрібнодисперсний порошок білого кольору, не розчинний у воді [84, 89].

Tabletose 100, лактоза моногідрат, *Lactose Monohydrate* (*Ph Eur 9.0 p. 2267*), UNII: 3SY5LN9PMK, CAS: 5989-81-1. Виробник: MEGGLE Pharma, Німеччина. Вхідний контроль згідно зі специфікацією на продукт № TL-0501.

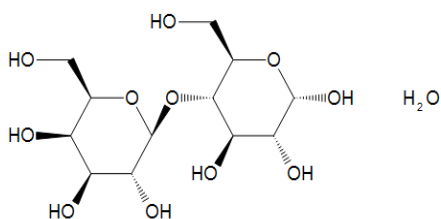


Рис. 2.12 Структурна формула
Tabletose 100

IUPAC: 4-O- β -D-галактопіранозил-D-глюкоза моногідрат

Дрібнодисперсний порошок білого кольору, розчинний у воді. Використовується як наповнювач у таблетках [84, 90].

Parteck M 200, манітол, *Mannitol* (*Ph Eur 9.0 p. 2748*), UNII: 3OWL53L36A, CAS: 69-65-8. Виробник: Merck KGaA, США. Вхідний контроль згідно зі специфікацією на продукт № MN-0200.

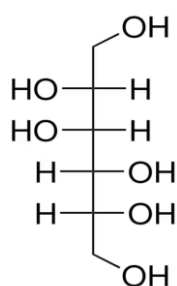


Рис. 2.13 Структурна формула
Parteck M 200

IUPAC: D-Маніт.

Дрібнодисперсний білий кристалічний порошок, добре розчинний у воді, використовується як наповнювач або підсолоджувач [91].

Partec Si 400, сорбітол, *Sorbitol* (*Ph Eur 9.0 p. 2545*), UNII: 506T60A25R, CAS: 50-70-4. Виробник: JRS Pharma, Німеччина. Вхідний контроль згідно зі специфікацією на продукт № SB-0400.

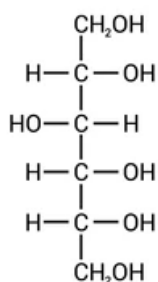


Рис. 2.14 Структурна формула
Partec Si 400

IUPAC: D-Сорбіт.

Дрібнодисперсний білий порошок або гранули, добре розчинний у воді, використовується як підсолоджувач та зволожувальний агент [91].

Твін 80, полісорбат 80, Polysorbate 80 (Ph Eur 9.0 p. 1660), UNII: 6OZP39ZG8H, CAS: 9005-65-6. Виробник: Croda International Plc, Велика Британія. Вхідний контроль згідно зі специфікацією на продукт № PS-0080.

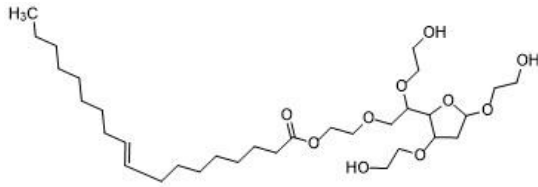


Рис. 2.15 Структурна формула Твін 80

IUPAC: Sorbitan monooleate, ethoxylated

В'язка рідина жовтого кольору, добре розчинна у воді, використовується як емульгатор і стабілізатор для водно-олійних систем [84].

Primojel, натрію крохмальгліколят, Sodium Starch Glycolate (Ph Eur 9.0 p. 3452), UNII: 5856J3G2A2, CAS: 9063-38-1. Виробник: DFE Pharma, США. Вхідний контроль згідно зі специфікацією на продукт № SSG-0901.

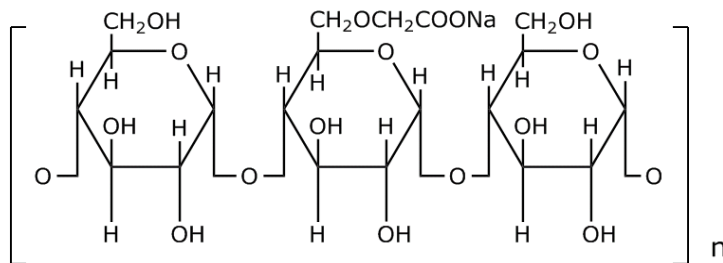


Рис. 2.16 Структурна формула Primojel

IUPAC: Натрієва сіль крохмалю гліколевої кислоти.

Білий або майже білий дрібнодисперсний порошок, набухає у воді, використовується як дезінтегрант у таблетках [84, 92].

Ac-Di-Sol, кроскармелоза натрію, Croscarmellose Sodium (Ph Eur 9.0 p. 3452), UNII: M28OL1HH48, CAS: 74811-65-7. Виробник: FMC Corporation, США. Вхідний контроль згідно зі специфікацією на продукт № CCS-0902.

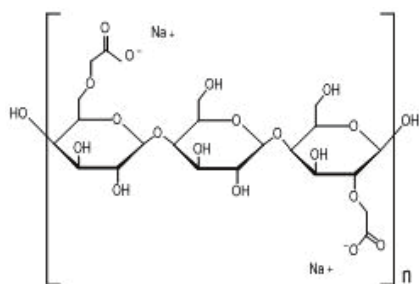


Рис. 2.17 Структурна формула Ас-Di-Sol

IUPAC: Натрій карбоксиметилцелюлоза.

Дрібнодисперсний білий порошок, розбухає у воді, використовується як дезінтегрант для забезпечення швидкого розпаду таблеток у разі контакту з рідиною [93].

Lubripharm SSF, *Натрію стеарилфумарат*, *Sodium Stearyl Fumarate* (BP, Ph Eur, USPNF), UNII: TLI7K16S1F, CAS: 4070-80-8. Виробник SPI Pharma, США. Вхідний контроль згідно зі специфікацією на продукт № SSF-0508.

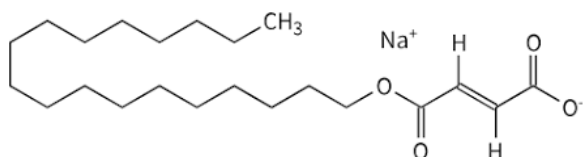


Рис. 2.18 Структурна формула Lubripharm SSF

IUPAC: (E)-4-октадекокси-4-оксобут-2-еноат натрію.

Дрібний порошок білого кольору з агломератами плоских круглих частинок. Розчинний у воді за температури 25 °C, мало розчиняється у метанолі, практично не розчинний в ацетоні, хлороформі, етанолі. Використовується як мастильна речовина у капсулах і таблетках у концентрації 0,5–2,0%, особливо коли інші стеарати непридатні через хімічну несумісність. Менш гідрофобний, ніж магнію стеарат або стеаринова кислота і має менший вплив на інгібіцію розчинення таблеток [94].

Compritol 888, *гліцерол дибегенат*, *Glycerol Dibehenate* (USP-NF, Ph Eur), ЄФ, вид. 9, С. 1990, UNII: A331PCG28D, CAS: 94201-62-4. Виробник: Gattefossé, Німеччина. Вхідний контроль згідно зі специфікацією на продукт № GD-0888.

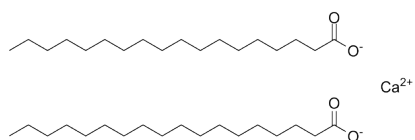


Рис. 2.21 Структурна формула
Ligamed CPR-2-K

IUPAC: Октадеканоат кальцію.

Білий порошок, не розчинний у воді, використовується як мастильна речовина в таблетках і капсулах, а також як антизлежувальний агент [96].

2.3 Методи дослідження

З метою науково-практичного обґрунтування складу і технології таблеток комбінованого складу було проведено комплекс фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень.

Методи визначення фізико-хімічних і технологічних властивостей

Оцінка фізико-хімічних і технологічних характеристик АФІ та допоміжних речовин є важливим етапом у розробці ЛП. Ці характеристики впливають на стабільність, біодоступність, технологічні властивості та ефективність готового продукту.

Насипний об'єм і насипна густина. Для визначення насипного об'єму і густини порошку до ущільнення, його здатності до ущільнення, а також об'єму та густини після ущільнення було проведено відповідні випробування згідно з ДФУ, вид. 2, Т. 1, С. 473. Дослідження проводили на приладі для вібраційного ущільнення порошків RTTD фірми «Pharma Test» (Німеччина), який складається з вібраційного механізму, що забезпечує (250 ± 15) підскоків циліндра на хвилину з висоти $(3 \pm 0,2)$ мм, та підставки для градуйованого циліндра масою (220 ± 40) г з об'ємом 250 мл (ціна поділки – 2 мл) і тримачем масою (450 ± 5) г [51, 97].

Для вимірювання насипного об'єму порошку 100 г (m – маса наважки) досліджуваного матеріалу поміщали в сухий циліндр без попереднього ущільнення. Після закріплення циліндра на підставці фіксували початковий

насипний об'єм до ущільнення (V_0). Далі після 10, 500 і 1250 підскоків циліндра знімали показники об'єму V_{10} , V_{500} , V_{1250} з точністю до найближчого значення. У випадку. Якщо різниця між V_{500} і V_{1250} перевищувала 2 мл, виконували ще 1250 підскоків. Таким чином, було встановлено насипний об'єм до ущільнення (V_0 , мл), об'єм після ущільнення (V_{1250} , мл), здатність матеріалу до ущільнення ($V_{10} - V_{500}$), насипну густину до ущільнення (m/V_0 , г/мл) і після ущільнення (m/V_{1250} , г/мл).

Насипну густину (ρ_n) і густину після ущільнення (ρ_{yc}) обчислювали за формулою 2.1:

$$\rho_{n(yc)} = \frac{m}{V_{0(1250)}} , \quad (2.1)$$

де V_0 – вихідний об'єм порошку до усадки, мл;
 V_{1250} – об'єм порошку після 1250 підскоків, мл;
 ρ_n – насипна густина порошку, г/мл;
 ρ_{yc} – густина порошку після усадки, г/мл.

У таблетуванні важливими фармакотехнологічними характеристиками є текучість і пресованість порошків. Для визначення показника текучості застосовували такі методи, як швидкість текучості через лійку, кут природного укосу, показник стисливості та коефіцієнт Гауснера.

Швидкість текучості через лійку (ДФУ, вид. 2, Т. 1, С. 477). Для цього наважку порошку масою 100 г з точністю до 0,5% поміщали в лійку пристрою ВП-12А, закриту знизу заслінкою. Після відкриття заслінки за допомогою секундоміра визначали час, необхідний для повного висипання порошку через отвір діаметром 10 мм. Здатність порошку до плинності у вертикальному напрямку оцінювали за часом висипання, вираженим у секундах та частках секунди на 100 г досліджуваного порошку [51, 97].

Після вимірювання часу висипання визначали *кут природного укосу*, який є непрямым показником швидкості плинності порошку. Для цього використовували

транспортир і вимірювали кут між конусом висипаного порошку та площиною поверхні. Середнє значення кута природного укосу визначали на основі 5 повторних вимірювань. Зазвичай для сипких матеріалів кут укосу становить 20-30°, а для менш сипких (в'язких) матеріалів — 50-70° [51, 97].

На основі отриманих значень насипної густини та густини після ущільнення обчислювали *індекс Карра* та *коефіцієнт Гауснера* за формулами 2.2 та 2.3 [51, 97]:

$$K = 100 \times \frac{V_0 - V_f}{V_0}, \quad (2.2)$$

де V_0 – насипний об'єм, мл;
 V_f – об'єм після усадки, мл.

$$HR = \frac{\rho_{ус}}{\rho_n}, \quad (2.3)$$

де: $\rho_{ус}$ – густина порошку після усадки, г/мл;
 ρ_n – насипна густина порошку до усадки, г/мл;

Вміст води визначали за допомогою приладу MA 150 («Sartorius», Німеччина), який вимірював втрату маси досліджуваного порошку під час нагрівання до (105 ± 1) °С. Після завершення процесу на дисплеї відображалося значення вмісту води у досліджуваній субстанції у відсотках.

Вологопоглинання досліджуваного порошку визначали методом витримання в ексикаторі, де відносну вологість повітря підтримували на рівні 100 % за допомогою дистильованої води або 40 % за допомогою насиченого розчину натрію гідрокарбонату за температури 20 °С. Вологість середовища контролювали за допомогою психрометра Ассмана, а вміст води в порошку вимірювали експрес-вологоміром, що базується на електронних вагах, фіксуючи масу зразка [51, 97]. Вміст води (u) обчислювали за формулою 2.4:

$$u = \frac{G_{вол} - G_{сух}}{G_{вол}} \times 100, \quad (2.4)$$

де u — вміст води, %;

$G_{\text{вол}}$ — маса матеріалу до висушування, г;

$G_{\text{сух}}$ — маса матеріалу після висушування, г.

Вихід сухої маси визначали як відсоткове співвідношення практично отриманої маси суміші «сухий екстракт/носії» до її теоретичної маси. Теоретична маса суміші — це маса, яку розраховували на основі кількості сухих речовин у витязі та маси носія з урахуванням його вологості. Розрахунок здійснювали за допомогою формули 2.5:

$$m_T = (V * C_3) + \left(m_n * \frac{(100 - w_n)}{100} \right), \quad (2.5)$$

де: V — об'єм витягу, мл;

C_3 — сухий залишок, г/мл;

m_n — маса носія, г;

w_n — вміст води носія, %.

Тривалість висушування визначали як інтервал часу від початку процесу до досягнення оптимального вмісту води в матеріалі.

Стираність (ДФУ, вид. 2, Т. 1, С. 410). Для проведення тестування брали 20 таблеток, зважували їх з точністю до 0,001 г, очищали від пилу та розміщували в обертальний барабан. Після закриття кришки запускали прилад PJ-3 tablet four-usage tester (Китай). Після 100 обертів барабана таблетки виймали, очищали від пилу та, якщо на поверхні не було пошкоджень (сколів і тріщин), повторно зважували з точністю до 0,001 г [51, 97].

Стираність обчислювали за формулою 2.6:

$$П = 100\% \times \frac{P_{\text{поч}} - P_{\text{кін}}}{P_{\text{поч}}}, \quad (2.6)$$

де $P_{\text{поч.}}$ – маса таблеток до стирання, г;

$P_{\text{кін.}}$ – маса таблеток після стирання, г.

Втрата в масі після випробування не повинна перевищувати 1%.

Розпадання (згідно з ДФУ, вид. 2, Т. 1, С. 395). По одній таблетці поміщали в кожен з трубок скляного кошика та використовували фармакопейний тестер для визначення розпадання таблеток і капсул “PTZ AUTO» (Pharma Test, Німеччина). Кошик опускали в ємність з дистильованою водою, температуру якої підтримували на рівні $(37 \pm 2)^\circ\text{C}$. Прилад вмикали, і кошик виконував вертикальні рухи уздовж своєї осі з частотою (30 ± 2) циклів на хвилину. За допомогою секундоміра фіксували час дезінтеграції таблеток. Після закінчення встановленого часу (15 хв) кошик піднімали з рідини та перевіряли стан таблеток, при цьому всі зразки мали повністю розпастися [51, 97].

Сухий залишок (згідно з ДФУ, вид. 2, Т. 1, С. 1128). Для визначення сухого залишку (СЗ) зразок зважували з точністю, після чого поміщали у сушильну камеру обладнання, де його висушували до постійної маси. Після висушування та охолодження зразок повторно зважували для визначення маси залишку.

Сухий залишок обчислювали як масу, що залишилася після видалення вологи, відносно початкової маси зразка [51].

Методи дослідження якості таблеток

Зовнішній вигляд таблеток оцінювали відповідно до загальної статті на ЛФ «Таблетки» (ДФУ, вид. 2, Т. 1) шляхом візуального огляду 20 таблеток з кожної серії. Серія вважалася прийнятною за цим показником, якщо в жодній із 20 таблеток не було виявлено таких дефектів: виступи (нерівності, прилиплі частинки порошку); заглиблення (порожнини, викришені ділянки); сколи (пошкодження або сколи на поверхні, зменшення товщини); розкришення; деформації; подряпини. Наявність мармуровості та вкраплень на поверхні таблеток допускалася [51, 97].

Середню масу таблеток визначали відповідно до методики, наведеної у ДФУ, вид. 2, Т. 1, С. 490. Серія вважалася відповідною за цим критерієм, якщо із 20 досліджуваних таблеток не більше двох мали відхилення від середньої $\pm 5\%$, і

жодна з окремих таблеток не відхилялася від середнього значення більш ніж на $\pm 10\%$ [51, 97].

Міцність таблеток до роздавлювання визначали згідно з методикою, описаною в ДФУ, вид. 2, Т. 1, С. 411, використовуючи тестер міцності таблеток моделі PJ-3 tablet four-usage tester (Китай) [51, 97].

Дослідження мікробіологічної чистоти таблеток проводили відповідно до вимог ДФУ 2.6.12, 2.6.13 та 2.6.31. Для перевірки придатності методики застосовували штами тест-мікроорганізмів: *Candida albicans* ATCC 885-653, *Bacillus cereus* ATCC 10702, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Salmonella typhimurium* 144 [51].

Методи фармакологічних досліджень

Цитотоксичну/цитостатичну активність визначали за допомогою МТТ-тесту та аналізу ядерно-цитоплазматичного співвідношення (ЯЦС) на моделі пухлинних клітин лінії Hela (рак шийки матки жінки). Для проведення МТТ-тесту клітини висівали у 96-чарункові планшети у концентрації 1×10^5 клітин/мл в об'ємі 100 мкл. Через 24 год культивування додавали екстракт Аїру в діапазоні концентрацій 0,01–4,0 мг/мл у трьох паралельних зразках. Через добу інкубації проводили МТТ-тест, який базується на здатності мітохондріальних дегідрогеназ живих клітин відновлювати тетразол до формагану. Показник інгібувальної концентрації (IC_{50}) визначали як концентрацію екстракту, яка викликає 50% інгібування життєздатності клітин.

Аналіз ЯЦС проводили після інкубації клітин з зразком у тих самих концентраціях. Визначення ЯЦС здійснювали за формулою 2.7:

$$\text{ЯЦС} = S_{\text{я}}/S_{\text{ц}}, \quad (2.7)$$

де $S_{\text{я}}$ – площа ядра, μm^2 ;

$S_{\text{ц}}$ – площа цитоплазми, μm^2 .

Для встановлення умовно-терапевтичної дози комбінації сухого екстракту листя аїру звичайного (СЕЛАЗ) і твердої дисперсії кверцетину (ТДК) дослідження

проводили на 72 білих нелінійних щурах масою (260 ± 40) г, яких розподілили на 12 груп по 6 тварин у кожній. Групи 1 і 7 використовували як контроль патології. Досліджувану речовину вводили інтрагастрально у вигляді суспензії в дозах 10, 20, 30, 40 і 50 мг/кг за год до підшкірного введення флогогенів. Гостре карагенінове запалення вивчали у групах 1–6 шляхом підшкірного введення 0,05 мл 1% розчину карагеніну, а гостре зимозанове запалення досліджували у групах 7–12, застосовуючи 0,1 мл 2% суспензії. Об'єм лапи вимірювали механічним плетизмометром LE7500 (Іспанія) перед введенням флогогену та через 1, 2, 3, 4 години (для каррагенанового запалення) і через 0,5, 1, 2, 3 години (для зімозанового). На основі найбільших показників антиексудативної активності визначали умовно-терапевтичну дозу для подальших досліджень [98].

Перерахунок дози з щура на людину проводили згідно з методикою алометричного масштабування, прийнятою FDA, за наступною формулою (2.8):

$$D_{\text{л}} = D_{\text{щ}} \times \left(\frac{M_{\text{щ}}}{M_{\text{л}}} \right)^{0.33}, \quad (2.8)$$

де $D_{\text{л}}$ — доза людини, мг/кг;

$D_{\text{щ}}$ — доза щура, мг/кг;

$M_{\text{л}}$ — маса людини, кг;

$M_{\text{щ}}$ — маса щура, кг;

Антиексудативну активність таблеток комбінованого складу визначали на моделі гострого асептичного карагенінового запалення у 42 білих нелінійних щурів масою 160–180 г. Тварин поділили на 6 груп: 1 група — контроль без лікування; 2 група — тварини, що отримували сухий екстракт Аїру; 3 група — комбінована таблетована форма з екстрактом Аїру та кверцетином; 4 група — таблетована форма з екстрактом Аїру та ТДК; 5 група — препарат порівняння «Вікаїр»; 6 група — препарат «Диклофенак-Євро». Гостре запалення викликали підшкірним уведенням 1% розчину карагеніну (0,2 мл) через годину після введення суспензії препарату або препаратів порівняння. Об'єм лапи вимірювали через 1, 2 та 3 год за

допомогою плетизмометра LE7500 (Іспанія). Антиексудативну активність обчислювали за формулою 2.9:

$$A = 100\% - \frac{(M_{se} - M_{he}) \cdot 100}{M_{sc} - M_{hc}}, \quad (2.9)$$

де A — антиексудативна активність, %;

M_{se} — об'єм набряклої лапи в експериментальній групі, cm^3 ;

M_{he} — об'єм здорової лапи в експериментальній групі, cm^3 ;

M_{sc} — об'єм набряклої лапи в контрольній групі, cm^3 ;

M_{hc} — об'єм здорової лапи в контрольній групі, cm^3 .

Дослідження токсичності та ульцерогенності. Під час доклінічного дослідження, проведеного згідно з рекомендаціями Державного фармакологічного центру МОЗ України, вивчали гостру токсичність препарату СЕЛАЗ та ТДК. Експеримент проводили на білих нелінійних щурах обох статей масою 180–220 г, яких утримували у стандартних умовах віварію ЦНДЛ НФаУ на звичайному раціоні з вільним доступом до води. Препарат вводили інтрагастрально у вигляді водної суспензії в дозі 5000 мг/кг, що відповідає максимальній дозі IV класу токсичності. Протягом 14 днів спостерігали за станом тварин, фіксуючи загальний вигляд, активність, поведінкові реакції та стан шерсті.

Токсичність визначали за класифікацією Н. С. Hodge та L. H. Sterner [99].

Ульцерогенну дію таблеток комбінованого складу досліджували на моделі білих нелінійних щурів обох статей масою 200–220 г за методикою E. Marazzi-Uberti [100]. Тварини витримували на голодній дієті протягом 24 годин з вільним доступом до води, після чого інтрагастрально вводили препарат СЕЛАЗ у дозі 80 мг/кг та препарат порівняння «Ацетилсаліцилову кислота» в дозі 100 мг/кг. Через 4 години після введення тварин евтаназували, а слизову оболонку шлунка досліджували макроскопічно за допомогою лупи.

Ступінь ушкодження оцінювали за шкалою від 0 до 5 балів, де 0 балів означає відсутність видимих ушкоджень, а 5 балів — проривну виразку з кровотечею. Крім

того, враховували такі ознаки трофічних порушень, як набряк, гіперемія, ін'єкція судин і крововиливи, які оцінювали у 0,5 бала.

Етичні аспекти. Дослідження відповідало Загальним етичним принципам експериментів на тваринах (Україна, 2001), погодженим з Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних і наукових цілей (Страсбург, 1985), та Етичним кодексом Всесвітньої медичної асоціації (Гельсінська декларація, 1964).

Статистичний аналіз. Усі отримані результати обробляли методами описової статистики та представляли як середнє значення $\pm$ стандартна похибка середнього. Для аналізу статистичних відмінностей між групами застосовували односторонній дисперсійний аналіз (ANOVA) з подальшим post-hoc тестом Тьюкі [101]. Для оброблення даних використовували програмне забезпечення IBM SPSS Statistics v. 22 (IBM Corp., США), Minitab® 19.1.1 (Minitab LLC., США) та MS Excel 2016 (Microsoft Corp., США). Статистичну значущість встановлювали на рівні $p < 0,05$.

Висновки до розділу 2

1. Розроблено та обґрунтовано загальну методологію проведення досліджень таблеток комбінованого складу для лікування запальних захворювань шлунково-кишкового тракту. Запропонована методологія враховує вимоги до складу, стабільності та фармакокінетичних властивостей препарату.

2. Наведено характеристику активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин, які використовувалися у фармацевтичній розробці таблеток комбінованого складу.

3. Описано методики проведення фармакотехнологічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних, мікробіологічних, фармакологічних досліджень. Визначено основні параметри, що впливають на якість кінцевого продукту, і наведено обґрунтування вибору оптимальних умов для досягнення стабільності препарату.

РОЗДІЛ 3

РОЗРОБЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ ОТРИМАННЯ СУХОГО ЕКСТРАКТУ ІЗ СИРОВИНИ ЛИСТЯ АЇРУ ЗВИЧАЙНОГО

3.1 Дослідження з одержання рідкої витяжки

Для розроблення технології отримання рідкої витяжки була використана ЛРС листя Аїру звичайного, описана у 2 розділі цієї роботи.

Методика екстракції передбачала проведення серії випробувань ($n = 5$), у ході яких отримували рідкі зразки за стандартизованих умов із послідовною зміною одного з факторів екстракції, що розглядаються далі у роботі. Після цього зразки відстоювали за температури 10 °С протягом двох діб для стабілізації складу, а потім фільтрували крізь беззольний паперовий фільтр під вакуумом. Отримані рідкі витяжки листя Аїру звичайного аналізували на кількість БАР за наступними методами:

1) Сухий залишок визначали відповідно до методики, описаної в розділі 2 цієї дисертації. Розрахунок виконували на 1 мл витяжки, якщо не вказано інше.

2) Кількісний вміст флавоноїдів у витяжках листя Аїру звичайного оцінювали спектрофотометрично відповідно до методики, описаної у 2 і 5 розділах цієї роботи.

Під час розроблення методу отримання витягу з листя Аїру звичайного ключовим завданням було встановити найбільш ефективні умови для екстракції БАР з рослинної сировини. На початковому етапі необхідно було обрати відповідний розчинник для екстрагування та ступінь подрібнення сировини. У дослідженні використовували такі параметри екстракції: співвідношення сировини до екстрагента - 1:5; ступінь подрібнення сировини - 10-15 мм; температура екстракції - 30°C; час екстракції - 30 хв. Результати визначення екстрагента та його концентрації наведено на рис 3.1.

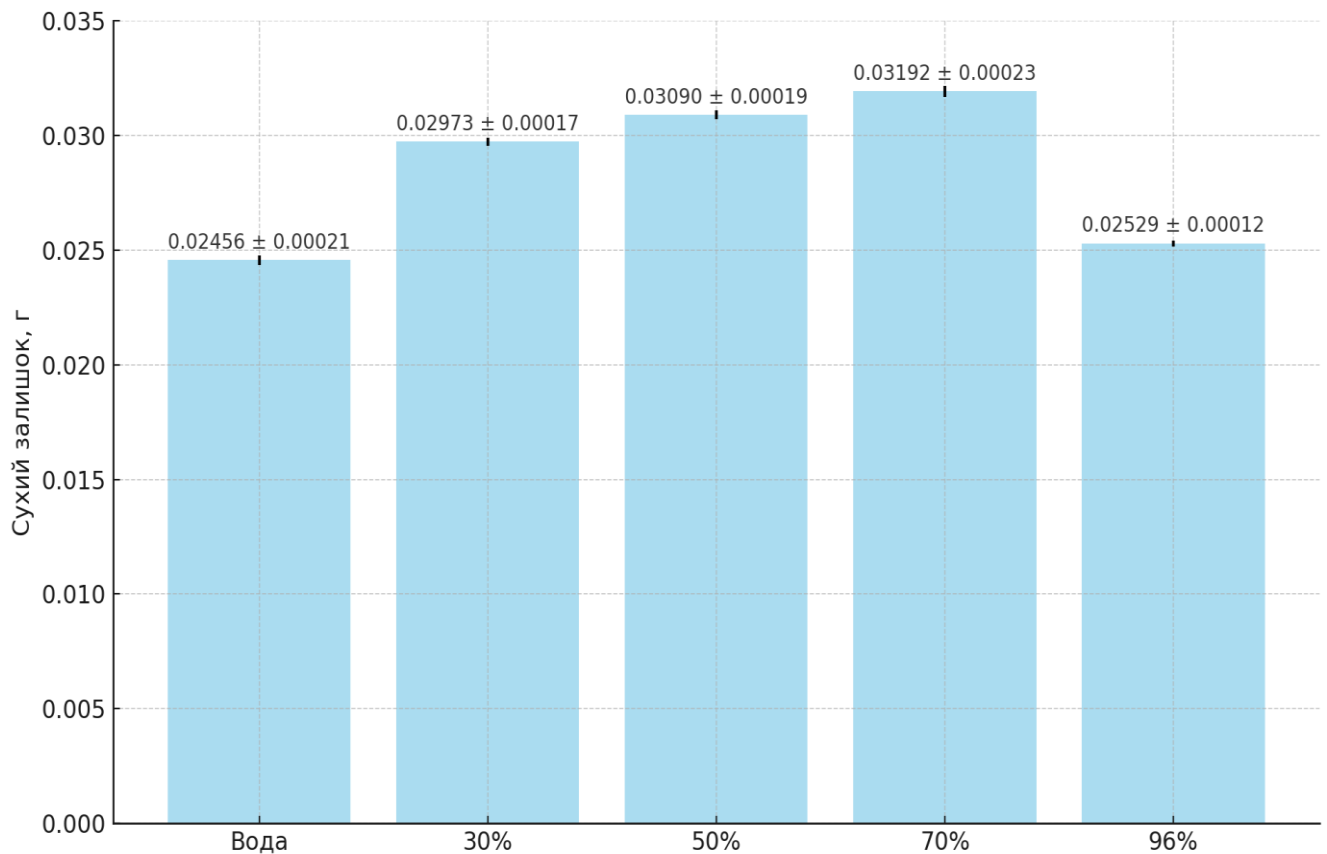


Рис. 3.1 Залежність вмісту сухого залишку у витяжці з листя Аїру від концентрації етанолу

Під час дослідження було виявлено, що найвищий вміст суми екстрактивних речовин досягається з використанням 70% етанолу ($0,03192 \pm 0,00023$) г. Тому в подальших експериментах використовували 70% етанол.

Під час встановлення оптимального ступеня подрібнення для листя Аїру звичайного було створено 5 різних серій витяжок. Листя Аїру було подрібнене, а потім розділене за допомогою сит на п'ять фракцій залежно від розміру частинок: від 10 до 15 мм (5 фракція), від 5 до 10 мм (4 фракція), від 2 до 5 мм (3 фракція), від 1 до 2 мм (2 фракція) та менше 1 мм (1 фракція). Екстракти отримували, настоюючи сировину протягом однієї години за кімнатної температури, з подальшою фільтрацією через паперовий фільтр «синя стрічка». Співвідношення сировини до екстрагента становило 1:5. Після цього у фільтратах визначали сухий залишок за методикою ДФУ 2.8.16 «Визначення сухого залишку екстрактів».

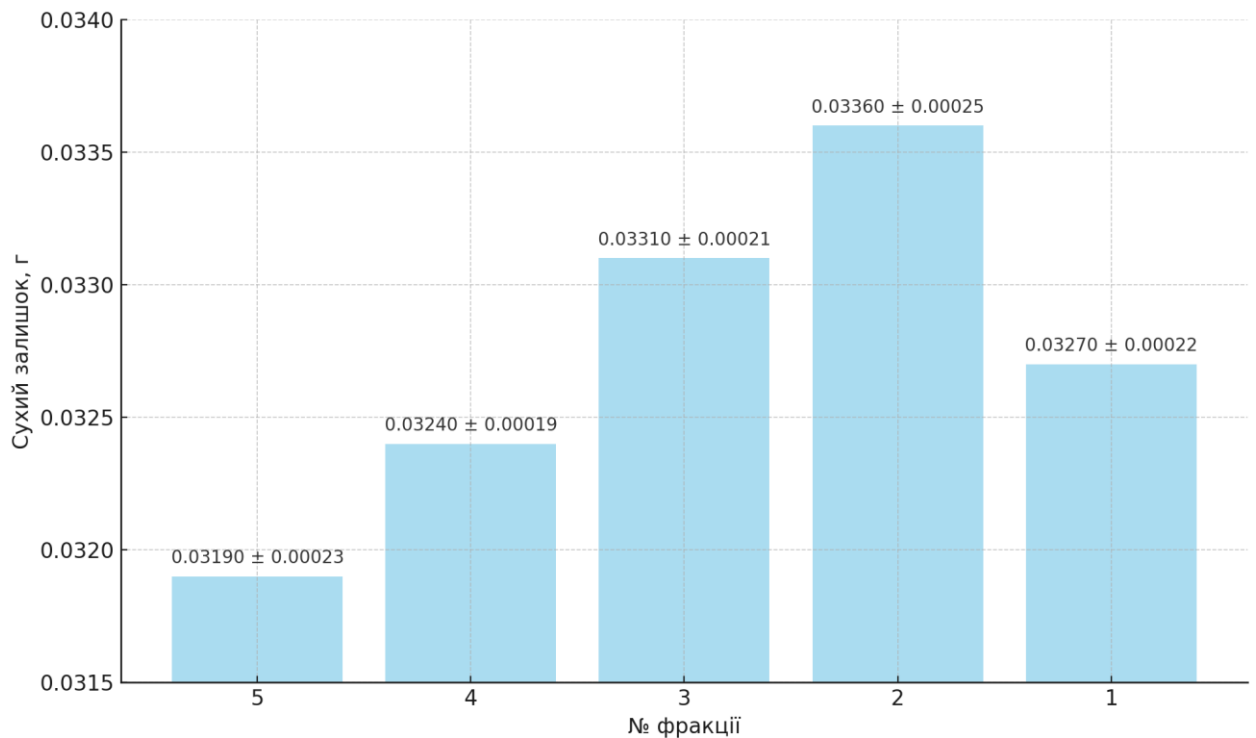


Рис. 3.2 Вміст сухого залишку у витяжках із сировини різного ступеня подрібнення

На основі результатів проведеного експерименту можна дійти висновку, що зі зменшенням розміру частинок сировини відбувається зростання ефективності екстракції БАР, що обумовлено збільшенням площі контакту між екстрагентом і сировиною. У п'ятій серії, де частинки були найбільші (10- 15 мм), був найменший вміст сухого залишку в екстрактах – $(0,0319 \pm 0,00023)$ г. Найвищий вміст сухого залишку спостерігався у другій серії (з розміром частинок від 1 до 2 мм) – $(0,0360 \pm 0,00025)$ г. Однак з подальшим зменшенням розміру частинок сировини було зафіксовано помітне зниження рівня сухого залишку в екстрактах. Тому у наступних дослідженнях використовували розмір частинок сировини від 1,0 до 2,0 мм.

На наступному етапі було визначено оптимальне співвідношення сировини листя Айру до екстрагента. Для цього були отримані витяги зі співвідношенням 1 : 5, 1 : 10, 1 : 15, 1 : 20. Ефективність вилучення БАР оцінювали за показником сухого залишку в перерахунку на 1,0 г сировини. Оцінювання у перерахунку на 1 мл витяжки в умовах різного співвідношення компонентів могло призвести до

викривлення результатів, адже кількість екстрагованих речовин залежить як від об'єму екстрагента, так і від початкового співвідношення. Тому розрахунок проводили на масу сировини. Екстракцію проводили за температури 30 °С протягом 60 хвилин. Результати дослідження наведені на рис. 3.3.

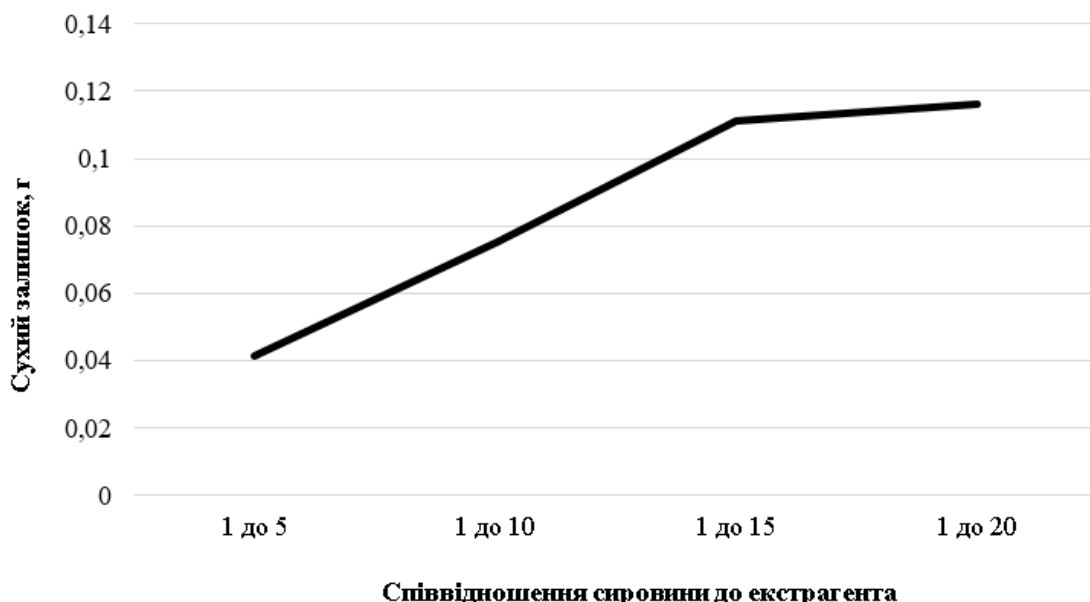


Рис. 3.3 Визначення оптимального співвідношення сировини до екстрагента

За даними рис. 3.3 експериментально було встановлено оптимальне співвідношення сировини та екстрагента – 1:15. Зменшення рідкої фази до 1:10 призводить до значного зниження виходу екстрактивних речовин, тоді як збільшення до 1:20 за незначного підвищення виходу БАР призводить до значущого збільшення об'єму екстрагента, спричиняє до зниження концентрації екстрактивних речовин у витязі та робить його недоцільним з економічного погляду. Саме тому саме співвідношення 1:15 було використане при проведенні наступних досліджень.

Подальша робота була присвячена вивченню впливу часу та температури екстракції на сухий залишок (рис. 3.4) та вміст флавоноїдів (рис. 3.5) в одержаних витяжках. Усі дослідження та розрахунки виконувалися із використанням оптимального співвідношення сировини та екстрагента – 1:15, визначеного на попередньому етапі. Зразки відбирали кожні 15 хв.

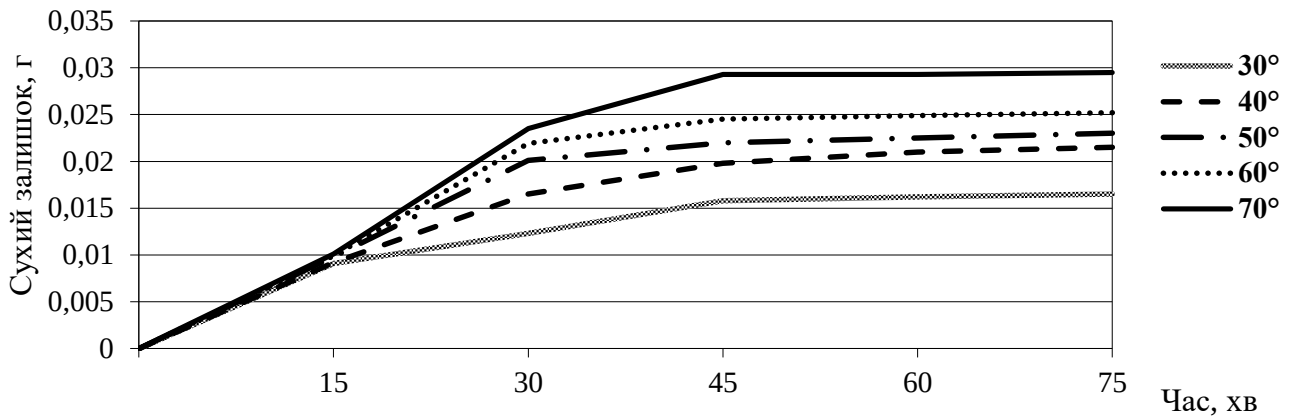


Рис. 3.4 Визначення оптимальних температури та часу екстракції на основі сухого залишку

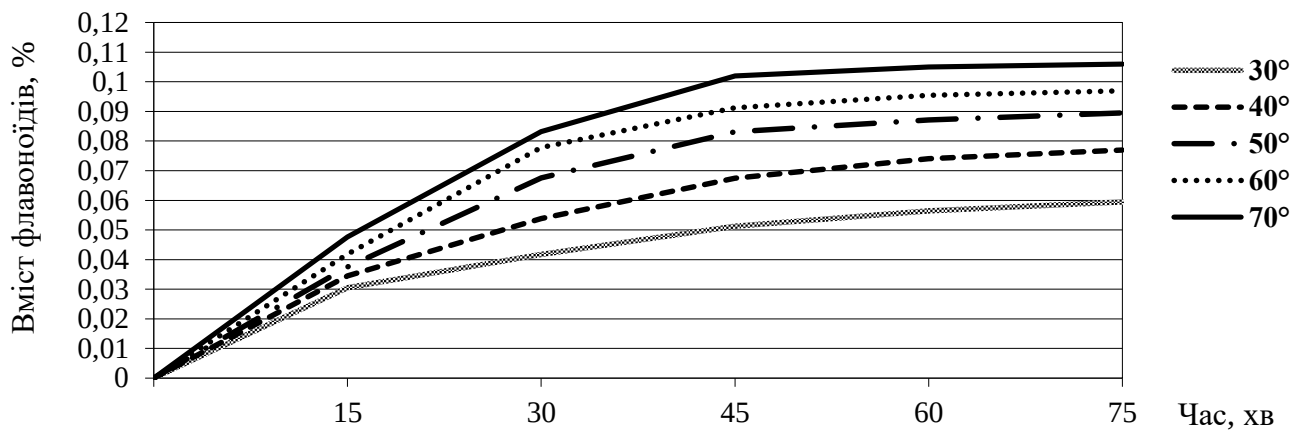


Рис. 3.5 Визначення оптимальних температури та часу екстракції на основі вмісту флавоноїдів

Результати визначення оптимальної температури та часу екстракції (рис. 3.4, 3.5) вказують на те, що підвищення температури значно впливає на процес екстракції [102]. Найбільш повне виснаження сировини з погляду сухого залишку та вмісту флавоноїдів досягається за 45 хв екстракції за температури 70 °C. Подальше підвищення температури та збільшення часу не приводило до значущого зростання кількості екстрактивних речовин.

Загальновідомим є той факт, що однією із найбільш важливих рухомих сил дифузійного процесу є різниця концентрації БАР у сировині та екстрагенті. Тож для підвищення ефективності екстракції до технологічного процесу

використовували періодичне оновлення екстрагента. Результати дослідження наведені на рис. 3.6, 3.7.

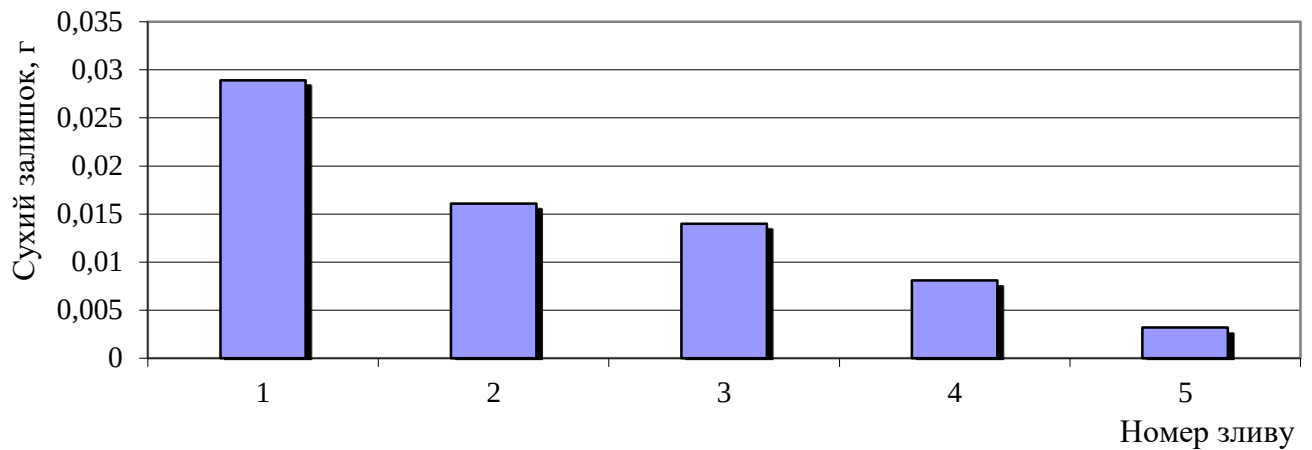


Рис. 3.6 Визначення оптимальної кратності екстракції на основі сухого залишку

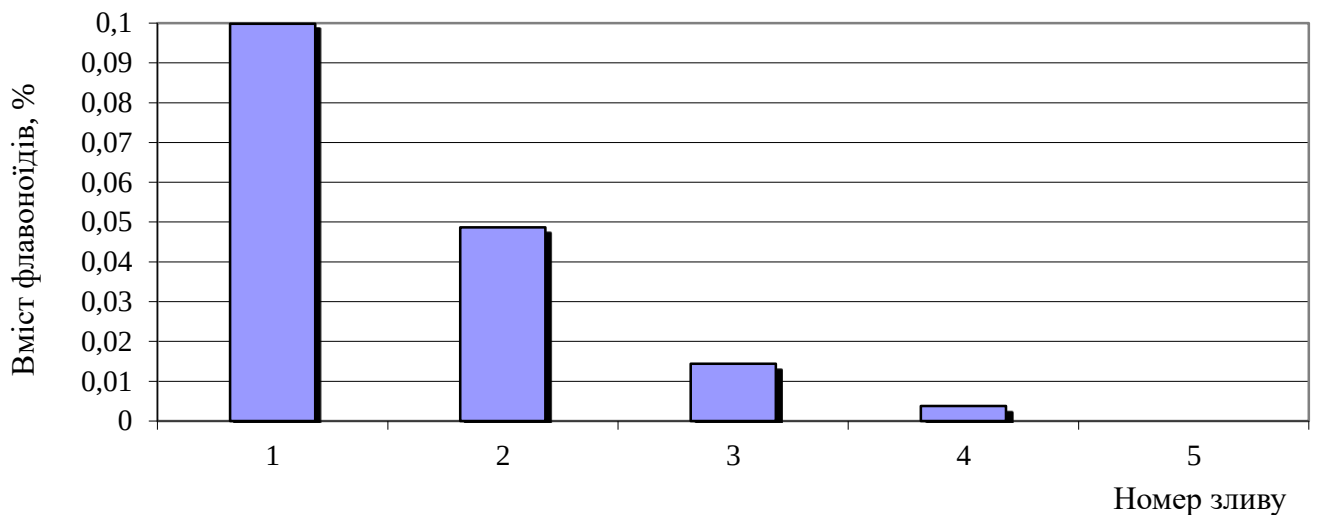


Рис. 3.7 Визначення оптимальної кратності екстракції на основі вмісту флавоноїдів

Аналіз результатів за показником сухого залишку (рис. 3.6) вказує на можливість використання 4-го зливу витяжки під час отримання екстракту. Однак спектрофотометричне дослідження показало невелику концентрацію флавоноїдів у 4-ій порції витяжки, тоді як аналіз 5-го зливу взагалі не виявив вмісту цих сполук (рис. 3.7). Тобто перехід флавоноїдів із сировини до екстрагента майже повністю завершується вже на 3-й порції екстрагента.

Вочевидь, різниця у результатах загальної суми екстрактивних речовин та суми флавоноїдів у витяжках пояснюється тим, що значима кількість сухого залишку зберігається за рахунок внеску інших БАР листя Аїру звичайного. Отже, раціональною є 3 кратна зміна екстрагента для одержання екстракту з листя Аїру.

Проведені дослідження дозволили встановити раціональні технологічні параметри для зазначеного процесу екстракції: оптимальний екстрагент – спирт етиловий 70 %; оптимальний ступінь подрібнення сировини – 1-2 мм; співвідношення сировини до екстрагента – 1:15; температура – 70°C; тривалість – 45 хвилин; збір готової продукції – 3 кратний злив витяжки. Ці параметри були використані у наступних дослідженнях.

За літературними даними відомо, що ультразвукові хвилі створюють перемінний тиск, який сприяє посиленому масопереносу та викликає кавітаційні явища; розрив кавітаційних бульбашок породжує макротурбулентність та високу швидкість міжчастинкового зіткнення, замінюючи молекулярну дифузію більш ефективним конвективним масопереносом [103]. Потужні ультразвукові хвилі значно збільшують швидкість просочення екстрагентом різних матеріалів, що мають капілярну структуру. Ультразвук, створюючи звукокапілярний ефект, прискорює витіснення бульбашок повітря та створює умови для розчинення їх в екстрагенті. Утворюється вакуум, тобто виникає так званий ефект губки, у результаті час замочування сировини під дією ультразвуку значно скорочується [104].

Враховуючи наведені дані, на наступному етапі було вирішено визначити доцільність використання ультразвуку. Для проведення експерименту використано ультразвукові хвилі частотою 35 кГц, відповідно до даних літературних джерел [105].

Екстракцію проводили в ультразвуковій бані Sonorex Super RK 100 H (GmbH & Co. KG, Німеччина) у щільно закритій ємності з періодичним перемішуванням. Згідно з одержаними результатами вихід БАР з листя Аїру у разі використання ультразвуку вищий майже на 15% порівняно з екстракцією без ультразвуку (рис. 3.8-3.9).

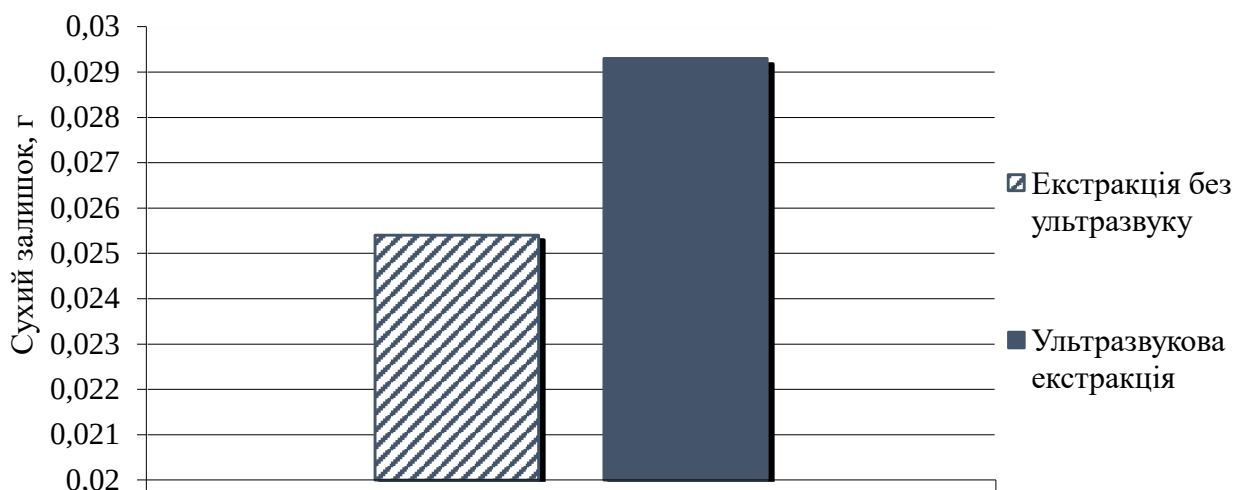


Рис. 3.8 Вплив ультразвуку на процес екстракції відносно сухого залишку

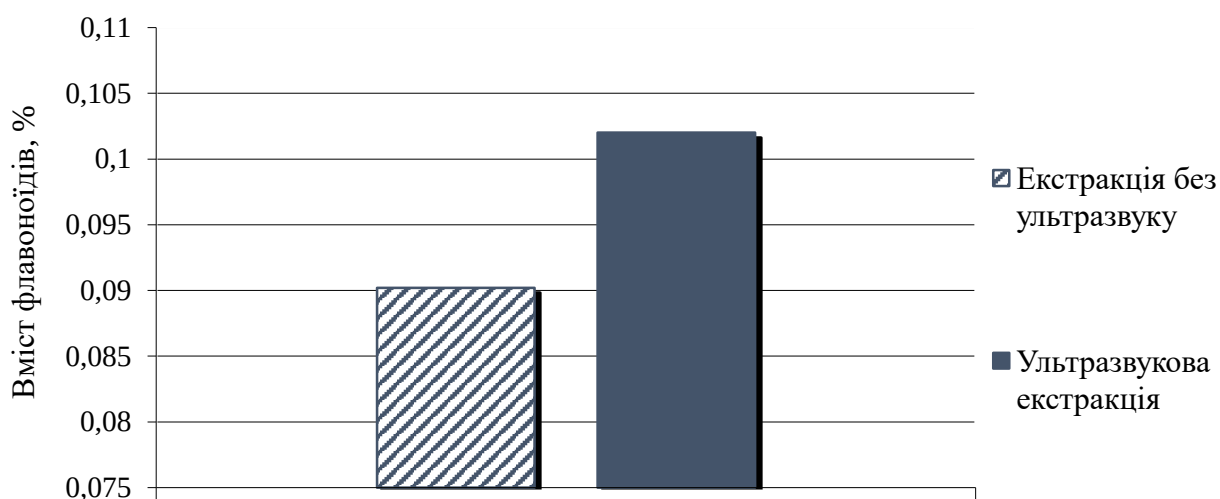


Рис. 3.9 Вплив ультразвуку на процес екстракції відносно вмісту флавоноїдів

Літературні джерела свідчать, що одним із перспективних підходів до інтенсифікації екстракції є використання поверхнево-активних речовин (ПАР). У деяких дослідженнях було встановлено, що додавання невеликих кількостей ПАР (0,01-0,1 %) покращує процес екстрагування, а іноді повнота вилучення досягається за меншого обсягу екстрагента. Ці ефекти виникають за рахунок зниження поверхневого натягу на межі поділу фаз, поліпшення змочуваності вмісту клітини і полегшення проникнення екстрагента. Крім того, істотну роль відіграє солубілізувальна здатність ПАР [106]. Все це сприяє дифузії екстрактивних речовин із рослинної клітини в екстрагент.

Під час вибору ПАР ми передусім керувалися природою цільових екстрактивних сполук та екстрагента. Для вилучення флавоноїдів необхідно було обрати речовину з високим гідрофільно-ліпофільним балансом (ГЛБ), що сприятиме сольобілізації гідрофільних компонентів, і хорошою розчинністю у воді та етиловому спирті. Усі ці вимоги задовольняє полісорбат 80 (твін 80), який є гідрофільною ПАР і має значення ГЛБ 14,5-15. Крім того, це хімічно нейтральна сполука з хорошим профілем безпеки [107].

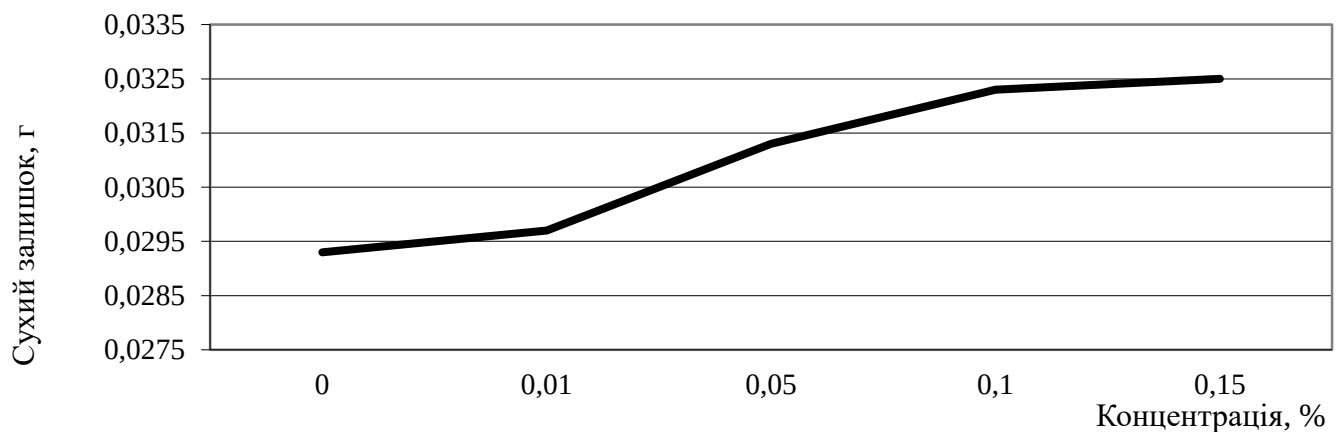


Рис. 3.10 Вплив полісорбату 80 на процес екстракції відносно сухого залишку

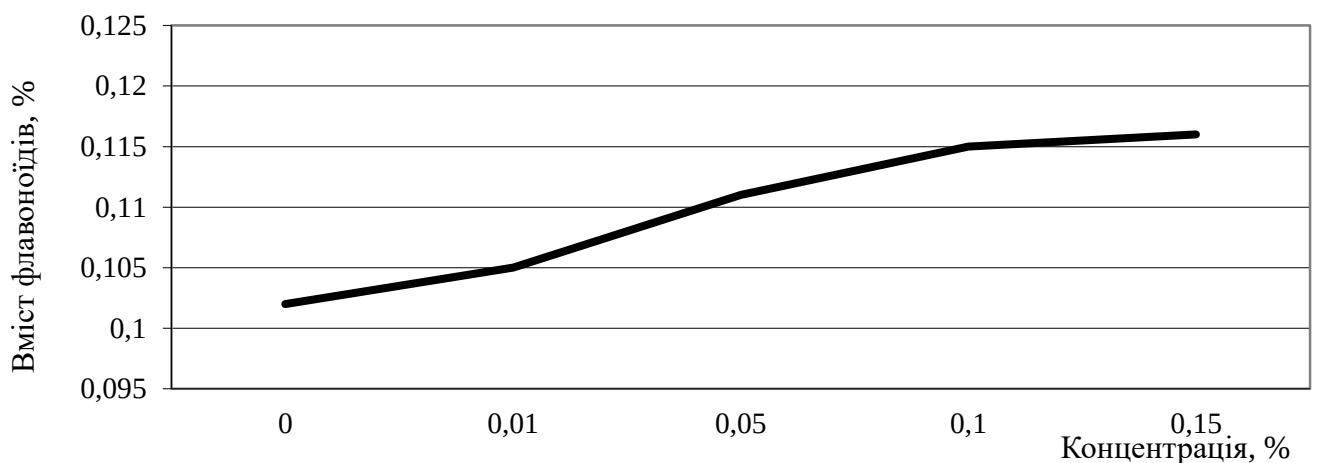


Рис. 3.11 Вплив полісорбату 80 на процес екстракції відносно вмісту флавоноїдів

Результати дослідження (рис. 3.10-3.11) підтвердили дані літературних джерел та дозволили визначити оптимальну концентрацію полісорбату 80 – 0,1%.

Отже, дослідження дозволили встановити оптимальний спосіб та умови одержання рідкого екстракту листя Аїру звичайного [108-116].

3.2 Дослідження з одержання сухого екстракту з носієм

На попередньому етапі дослідження було розроблено технологію одержання рідкої витяжки листя Аїру звичайного. Але, оскільки метою нашої роботи є розроблення таблеток з екстрактом листя Аїру, основним питанням у нашому дослідженні стало визначення раціонального способу його введення у тверду ЛФ.

Добре відомо, що сухі екстракти є найбільш доцільними з технологічного погляду, особливо при створенні твердих лікарських форм. Однак нативні сухі екстракти є гігроскопічними і дрібнодисперсними, що не забезпечує необхідних технологічних властивостей таблетковій масі та обумовлює необхідність використання відповідних допоміжних речовин [117].

У межах теоретичного було розглянуто сучасні підходи до одержання сухих екстрактів та введення носія з метою визначення оптимального методу, який би забезпечував ефективність, стабільність та високу якість кінцевого продукту. Дослідження показало, що введення допоміжних речовин, які можуть покращити технологічні властивості екстрактів, може бути реалізовано на різних стадіях виробництва. Це дозволяє оптимізувати процес отримання екстракту та забезпечити необхідну якість кінцевого продукту. З огляду на це було проаналізовано кілька методів введення носія, кожен із яких має свої особливості, переваги та обмеження.

Введення носія після повного висушування екстракту. Цей метод є традиційним і має широке застосування у фармацевтичній промисловості. Він полягає у повному висушуванні нативного рідкого екстракту, після чого до нього додається носій. Проте цей метод має певні недоліки: тривалий вплив температури під час сушіння може призводити до значних енергетичних витрат, збільшення собівартості продукту, а також потенційно впливати на зменшення якості та кількості біоактивних речовин в екстракті. Це обумовлено тим, що тривалий

тепловий вплив може змінювати хімічний склад активних компонентів, які входять до складу екстракту. Тому важливо ретельно контролювати параметри сушіння, аби зберегти цінні властивості екстракту.

Введення носія після стадії упарювання (концентрування) екстракту. Метод характеризується додаванням носія до концентрованого густого екстракту після часткового видалення екстрагента. Цей підхід має свої переваги, зокрема, він дозволяє скорочувати час, необхідний для сушіння, оскільки частина вологи вже видалена на стадії упарювання. Однак він також має свої недоліки. Густий екстракт має високу в'язкість, що може ускладнювати однорідне змішування та розподіл носія, особливо коли йдеться про великі об'єми. Це може призвести до утворення грудок та нерівномірного розподілу активних інгредієнтів. Крім того, під час процесу упарювання та сушіння матеріал може прилипати до обладнання, що не тільки знижує ефективність процесу, але й призводить до матеріальних втрат. Вирішення цих проблем потребує використання спеціалізованого обладнання [118].

Розпилення рідкої або частково упареної витяжки на носій. Більш сучасний метод, який передбачає поступове нанесення рідкого або частково упареного екстракту на твердий носій з подальшим висушуванням. Одним з основних недоліків є необхідність забезпечення повної адсорбції та однорідного розподілу БАР у масі носія, що може бути складним у досягненні, особливо за великих об'ємів. Додатково, процес розпилення вимагає використання спеціалізованого та часто дорогого обладнання, здатного забезпечити рівномірне нанесення екстракту. Це може значно збільшити вартість виробництва. Також контроль температури під час розпилення є важливим, адже високі температури можуть негативно впливати на стабільність БАР, що ускладнює процес збереження якості активних компонентів.

Розпилювальне висушування. Основний принцип цього методу базується на розпиленні рідкої витяжки із носієм у сушильній камері, де висока температура сприяє швидкому висушуванню вологих матеріалів. Це дозволяє максимально скоротити час сушіння та ефективно переводити екстракт у сипкий стан,

забезпечуючи зручність у використанні та дозуванні. Проте метод має певні недоліки. По-перше, обладнання для цього процесу є відносно дорогим і може мати значні габарити, що збільшує початкові капіталовкладення. По-друге, обслуговування такого обладнання вимагає спеціалізованих знань і навичок, що може збільшити загальні витрати на експлуатацію. Крім того, високі температури, які застосовуються під час розпилювального висушування, можуть негативно вплинути на термолабільні БАР, знижуючи якість та ефективність кінцевого продукту.

Враховуючи ці недоліки, розпилювальне висушування вимагає ретельного розгляду та планування, особливо якщо важливі якість і стабільність кінцевого продукту. Це обмежує його застосування для отримання екстрактів із високим вмістом термолабільних БАР [119- 121].

Введення носія після одержання рідкої витяжки з подальшим упарюванням та висушуванням. Основний технологічний принцип полягає в тому, що необхідну кількість твердого носія вводять до складу профільтрованої рідкої витяжки, після чого утворену суспензію упарюють при перемішуванні в умовах вакууму. Перевагою цього методу є, перш за все, значне скорочення часу упарювання та сушіння (у 2-2,5 рази порівняно з сушінням нативного екстракту) за рахунок того, що носій у цьому разі виступає як «сушильний агент» – його розподіл у витяжці обумовлює рівномірний прогрів матеріалу, а процес випаровування екстрагента проходить значно легше з поверхні твердого носія. Важливим також є той факт, що у міру видалення екстрагента екстрактивні речовини миттєво адсорбуються носієм, який забезпечує захист БАР від фізичних чинників. А відсутність проміжку часу, у який екстрактивні речовини перебувають без носія, попереджує поглинання екстрактом вологи зовнішнього середовища [122, 123].

На основі проведеного теоретичного дослідження різних підходів до введення носія у процесі отримання сухих екстрактів було встановлено, що найбільш оптимальним є метод *«Введення носія після одержання рідкої витяжки з подальшим упарюванням та висушуванням»*.

Для визначення оптимального складу носія необхідно було дослідити вплив обраних допоміжних речовин на процес сушіння екстракту листя Аїру. Допоміжні речовини вводили у рідкий екстракт у кількості 50 % відносно його СЗ. Далі екстракт упарювали та висушували.

Під час процесу одержання сухого екстракту з носієм деякі зразки прилипали до стінок колби, що значною мірою впливало на вихід сухої маси і тривалість процесу сушіння. Для врахування цього фактора досліджували зразки екстракту як у чистому вигляді, так і з носіями за показниками «Вихід сухої маси» та «Тривалість висушування». Визначення здійснювали відповідно до методики, описаної у розділі 2 цієї дисертації. Результати наведені у табл. 3.1.

Таблиця 3.1

Характеристика допоміжних речовин та їх вплив на процес сушіння екстракту

№ зразка	Носій	Середній розмір частинок носія, μm [124]	Розчинність носія в екстрагенті	Вихід сухої маси, %	Тривалість висушування, год
1	Без носія			$39,8 \pm 0,1$	$4,5 \pm 0,5$
2	Microcel 200	180	Н/Р	$90,7 \pm 0,1$	$2,5 \pm 0,4$
3	Kollidon CL	130	Н/Р	$95,9 \pm 0,2$	$2,2 \pm 0,3$
4	Fujicalin SG	120	М/Р	$54,4 \pm 0,7$	$3,5 \pm 0,5$
5	Syloid 244FP	3	Н/Р	$79,2 \pm 0,4$	$3,1 \pm 0,5$
6	Aerosil A-380	10	Н/Р	$79,1 \pm 0,4$	$3,3 \pm 0,5$
7	Kleptose	3	Р	$44,7 \pm 0,9$	$4,4 \pm 0,5$
8	GalenIQ 721	180	Р	$50,0 \pm 0,5$	$4,1 \pm 0,5$
9	Neusilin US2	90	Н/Р	$94,8 \pm 0,1$	$2,1 \pm 0,3$

Примітка. $n = 5$, $p < 0,05$; Н/Р – Не розчинний; М/Р – малорозчинний; Р – розчинний.

Як показали результати, зразки № 4, 7 і 8 характеризувались низьким рівнем виходу продукту. Під час сушіння спостерігалось утворення міцного зв'язку між стінками колби та порошковою масою, яку в результаті неможливо було вивантажити. Зразки також потребували значного часу сушіння. На нашу думку, значна тривалість висушування із застосуванням цих носіїв пов'язана з їх розчинністю у рідкій фазі витяжки, що зумовлює збільшення кількості адсорбційно зв'язаної та осмотично утримуваної вологи. Ці речовини схильні до утворення в'язких еластичних мас, що утримують вологу в поверхневих шарах матеріалу та уповільнюють процес висушування [125]. Враховуючи отримані результати, використання цих носіїв виявилось недоцільним з технологічної точки зору.

Зразок № 9 мав високий рівень виходу продукту та незначну тривалість сушіння. Однак під час одержання екстракту спостерігалася зміна забарвлення на жовто-зелений колір, що, ймовірно, свідчить про реакцію флавоноїдів з алюмінієм з утворенням багатохромного комплексу. Цей факт вказує на велику вірогідність дезактивації БАР екстракту та робить неможливим використання Neusilin US2 (а також усіх допоміжних речовин, що містять у своєму складі кальцій, магній або алюміній) як носія для екстракту листя Аїру [126].

Зразки № 2, 3, 5 та 6 є найбільш оптимальними з погляду виходу продукту і тривалості процесу. Повна нерозчинність носія у рідкій фазі витяжки сприяє збереженню високої дисперсності частинок та значної контактної поверхні, що обумовлює значне скорочення часу сушіння [127]. Тому ці зразки були обрані нами для проведення подальших досліджень.

З метою оцінки ступеня і типу взаємодії екстракту з носієм на наступному етапі був проведений мікроскопічний аналіз. Результати наведені на рис. 3.12, де усі досліджувані зразки зображені агрегатами частинок екстракту з фактором форми, що наближається до 1.

Отримані зразки з носіями Kollidon CL та Microcel 200 являють собою об'ємні міцні агрегати, що утворені за рахунок високої сили взаємного зчеплення частинок. Вони характеризуються майже однаковим розміром від 1,0 до 1,5 мкм ($\pm 0,1$) та неоднорідною поверхнею.

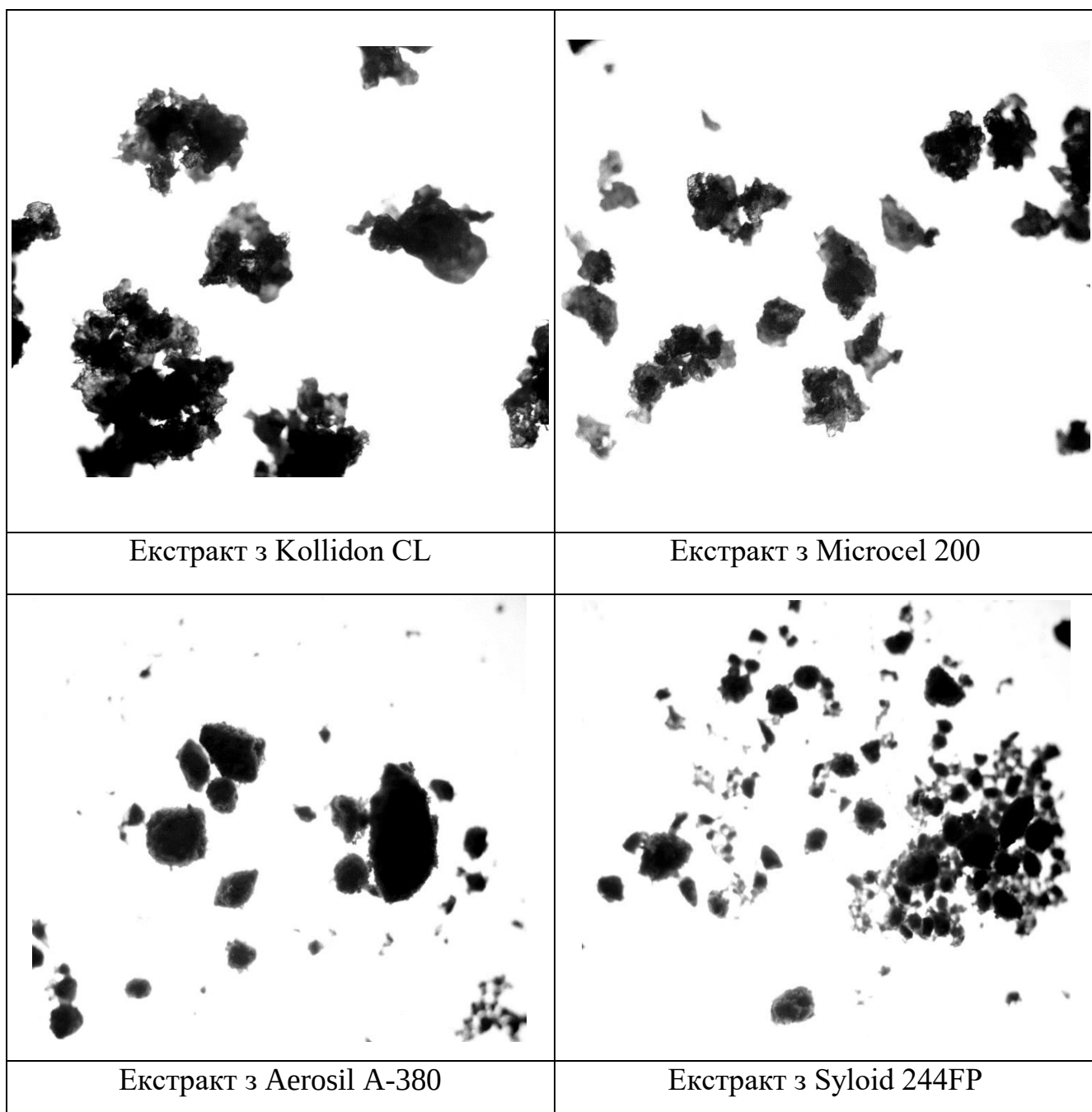


Рис. 3.12 Мікроскопічний аналіз зразків екстракту Аїру з різними носіями (x70)

Зразки з Aerosil A-380 та Syloid 244FP значно різняться за розміром утворених частинок, що варіюють у межах від 0,1 до 5,0 мкм ($\pm 0,1$), та характеризуються шорсткою поверхнею і нерівномірним розподілом у полі зору.

Важливим аспектом також є дослідження гігроскопічності зразків № 2, 3, 5 та 6. Відомо, що підвищений вологовміст таблеткової маси може призвести до її можливого прилипання до прес-інструмента, погіршення плинності і, відповідно,

порушення однорідності дозування, тоді як занадто сухий матеріал може мати незадовільну здатність до пресування. Випробування проводили за 100 % відносної вологості повітря впродовж 24 год спостереження. Результати наведені у табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Дослідження гігроскопічності обраних зразків

Носій	Приріст маси, %
Microcel 200	18,58 ± 0,12
Kollidon CL	25,28 ± 0,20
Syloid 244FP	23,12 ± 0,19
Aerosil A-380	20,32 ± 0,15

Примітка. n = 5; p < 0,05.

За отриманими даними (табл. 3.2), найкращу стійкість до вологи зовнішнього середовища виявив зразок екстракту з Microcel 200.

Спираючись на отримані результати мікроскопічного дослідження, гігроскопічності та впливу носіїв на процес сушіння, нами було вирішено використати комбінацію носіїв – Kollidon CL та Microcel 200 – оскільки 1-й найкраще впливав на процес сушіння та вихід сухої маси, тоді як 2-й забезпечував стабільність відносно вологи зовнішнього середовища. Важливим фактором також є потенціал цих допоміжних речовин до таблетування, враховуючи що Microcel 200 покращує спресовуваність таблеток, а Kollidon CL сприяє їх швидкому розпаданню, виконуючи роль дезінтегранта [127, 128].

Після вибору раціонального носія-вологорегулятора постала потреба визначити найкраще співвідношення компонентів для зменшення тривалості сушіння та підвищення виходу продукту.

Першим етапом роботи стало визначення раціональної кількості Kollidon CL у складі носія. Граничні значення концентрації Kollidon CL – 20-40 % відносно СЗ екстракту були обрані на підставі даних літературних джерел [127-130]. Результати залежності виходу сухої маси від кількості Kollidon CL наведені у табл. 3.3.

Таблиця 3.3

Залежність виходу сухої маси від вмісту Kollidon CL

Вміст Kollidon CL відносно маси зневодненого екстракту, %	Вихід сухої маси, %
20 ± 0,12	89,48 ± 0,04
25 ± 0,15	91,19 ± 0,05
30 ± 0,22	94,85 ± 0,07
35 ± 0,26	95,02 ± 0,1
40 ± 0,31	95,19 ± 0,1

Примітка. n = 5; p < 0,05.

За одержаними результатами (табл. 3.3), зі збільшенням кількості Kollidon CL спостерігалось підвищення виходу сухої маси під час одержання екстракту листя Аїру з носієм. Враховуючи те, що незначна статистична різниця у значеннях спостерігалась у діапазоні концентрацій Kollidon CL 30-40%, для подальших досліджень була обрана концентрація 30% відносно СЗ екстракту.

Визначення раціональної кількості Microcel 200 у складі носія проводили на підставі параметрів вологопоглинання, плинності, насипних характеристик. Також отримували таблетки з отриманого екстракту та визначали час їх розпадання. Концентрація Microcel 200 (20-80%) обрана на підставі літературних даних та рекомендацій, зазначених у рекомендаціях виробника [127, 130-132].

Визначення кінетики вологопоглинання проводили впродовж 24 год спостереження за температури (25 ± 1)°C та відносної вологості (80 ± 2) %. Результати наведені на рис. 3.14.

Згідно з даними, наведеними на рис. 3.14, стабільність суміші відносно вологи зовнішнього середовища зростає у міру збільшення вмісту Microcel 200, що свідчить про його властивості як ефективного вологопоглинач. Це також підтверджується показниками вологопоглинання зразків екстракту із 80%

кількістю досліджуваних речовин: за 24 години приріст маси із Microcel 200 склав 3,69% на відміну від зразка із Kollidon CL, показник якого сягав 8,46%.

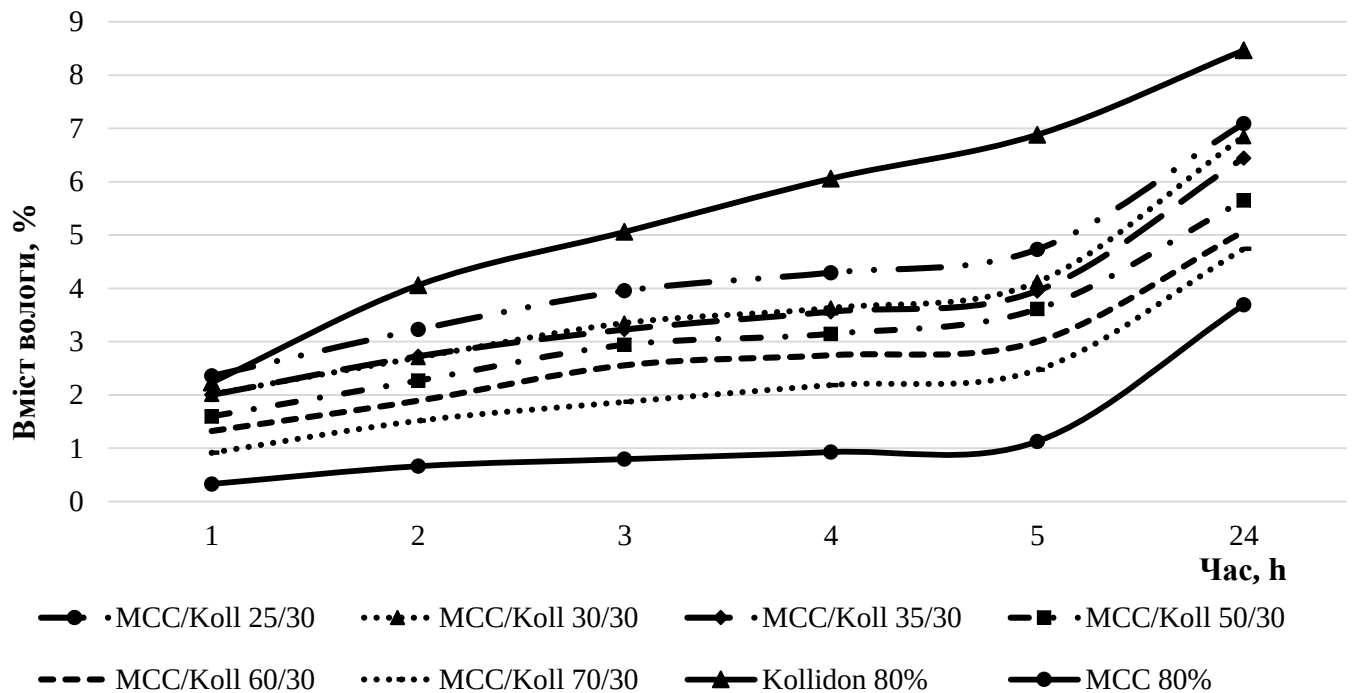


Рис. 3.14 Кінетика вологопоглинання обраних зразків екстракту з носієм

Результати дослідження насипних властивостей, текучості та придатності до таблетування обраних зразків екстракту з носієм наведені у табл. 3.4.

Таблиця 3.4

Фармакотехнологічні характеристики обраних зразків

Вміст Microcel 200/Kollidon CL відносно маси зневодненого екстракту, %/%	Міцність, Н	Час розпадання, с	Індекс Карра	Характеристика текучості
1	2	3	4	5
20/30	25,27 ± 0,52	2380 ± 21	31,44 ± 0,55	Незадовільна
30/30	31,81 ± 0,61	1806 ± 15	27,78 ± 0,48	Незадовільна

Продовж. табл. 3.4

1	2	3	4	5
40/30	38,67 ± 0,59	1556 ± 11	22,11 ± 0,46	Задовільна
50/30	50,56 ± 0,74	1450 ± 12	17,34 ± 0,35	Помірна
60/30	68,89 ± 0,91	1560 ± 13	12,46 ± 0,30	Добра
70/30	73,11 ± 0,98	2090 ± 19	10,08 ± 0,22	Відмінна

Примітка. n = 5; p < 0,05.

Результати дослідження демонструють, що застосування Microcel 200 сприяє покращенню плинності та міцності таблеток: найкращі показники спостерігаються у разі використання цієї допоміжної речовини у концентраціях 60 та 70 %. Тобто отримані дані дозволяють зробити попередній висновок щодо найкращого співвідношення компонентів носія для екстракту листя айру звичайного: 60 % Microcel 200 та 30 % Kollidon CL.

Таблиця 3.5

Специфікація на сухий екстракт листя Айру

Показник якості	Критерії прийнятності	Методи контролю
1	2	3
Опис	Порошок коричневого зі специфічним запахом Айру	Органолептичний
Ідентифікація	Визначення проводять спектрофотометричним методом. Ультрафіолетовий спектр поглинання одержаного розчину на ділянці від 350 до 500 нм повинен мати максимум за довжини хвилі (410 ± 2) нм	ДФУ 2.1

Продовж. табл. 3.5

1	2	3
Вологість	Не більше 5,0 %	ДФУ, 2.2.32 (метод висушування до постійної маси)
Залишковий вміст органічних розчинників	Відповідає вимогам ДФУ (рівні залишкових розчинників не перевищують встановлених меж)	ДФУ, 5.4
Текучість	Час висипання складав $(5,19 \pm 0,07)$ с, що відповідає допустимому значенню 10 с.	ДФУ, 2.9.36
Вміст важких металів	Не більше 10 ppm (включаючи свинець, кадмій, ртуть, арсен)	ДФУ, 2.4.8
Мікробіологічна чистота	Загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів: не більше 10^3 бактерій і не більше 10^2 грибів (сумарно) в 1 г	ДФУ, 2.6.12, 2.6.13, 5.1.4
Кількісне визначення вмісту суми флавоноїдів	Вміст суми флавоноїдів в 1 г порошку не менше $0,060 \pm 0,003$ у перерахунку на гіперозид	ДФУ, 2.2.25 (метод абсорбційної спектрофотометрії)

Висновки до розділу 3

1. У результаті проведення низки досліджень за показниками сухого залишку та вмісту флавоноїдів було визначено оптимальний метод екстракції БАР із листя Аїру звичайного – ремацерація з використанням ультразвуку, що дозволило інтенсифікувати процес одержання екстракту.

2. Експериментальним шляхом встановлено раціональні технологічні параметри для зазначеного процесу екстракції: оптимальний екстрагент – спирт етиловий 70 %; оптимальний ступінь подрібнення сировини – 1-2 мм; співвідношення сировини до екстрагента – 1:15; температура – 70°C; тривалість – 45 хвилин; збір готової продукції – 3 кратний злив витяжки.

3. Доведено, що попереднє введення до екстрагента ПАР, а саме твіну 80, сприяє більш повному вилученню загальної кількості БАР та суми флавоноїдів з листя Аїру. Встановлено оптимальну концентрацію твіну 80 в екстрагенті – 0,1 %.

4. На підставі проведеного аналізу обрано раціональний спосіб одержання сухого екстракту листя Аїру звичайного, який полягає в уведенні носія до рідкої витяжки з подальшим упарюванням та висушуванням під вакуумом, що, своєю чергою, дозволить з мінімальними втратами одержувати готову продукцію на фармацевтичних підприємствах з виробництва екстракційних препаратів.

5. У результаті проведення низки досліджень встановлено, що введення таких допоміжних речовин, як Neusilin US2, Microcel 200, Aerosil A-380, Kollidon CL, Syloid 244FP, перед упарюванням та сушінням екстракту дозволяє значно скоротити час та зменшити температуру процесу, а також підвищити вихід кінцевого продукту. Виявлено, що розчинність носіїв у середовищі екстракту має вплив на рівень втрат і тривалість процесу висушування.

6. За допомогою комплексного експериментального дослідження сумішей екстракту з носієм за показниками тривалості сушіння, виходу кінцевого продукту та гігроскопічності виявлено оптимальний носій, що забезпечує необхідні технологічні властивості екстракту листя Аїру звичайного – суміш Microcel 200 та Kollidon CL.

7. Результати досліджень плинності, насипних характеристик, а також потенціалу до пресування та розпадання таблеток на основі екстракту з носієм дозволили встановити раціональне співвідношення компонентів носія, яке склало 60% Microcel 200 та 30% Kollidon CL відносно маси зневодненого екстракту.

Результати експериментальних досліджень цього розділу наведено в таких публікаціях:

1. Intensification of the extraction process of phenolic compounds from *Acorus calamus* leaves / O. Andryushayev, O. Ruban, Y. Maslii, I. Rusak. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2021. 4(32). P. 3–10.

2. Selection of the Carrier for Obtaining Dry Extract of *Acorus calamus* Leaves / O. Ruban, O. Andryushayev, Y. Maslii, M. Khalavka, E. Bezchasnyuk. *Pharmakeftiki*. 2022. 34(1). P. 17–26.

3. Оптимізація процесу одержання сухого екстракту листя аїру звичайного / О. В. Андрюшаєв, О. А. Рубан, Ю. С. Маслій, І. В. Русак. *Topical issues of new medicines development: матеріали XXVIII Міжнародної науково-практичної конференції молодих учених та студентів присвяченої 150-річчю з дня народження М.О. Валяшка* (18-19 березня 2021 р., м. Харків). Харків: НФаУ, 2021. С.149-151.

4. Andryushayev O., Ruban O., Maslii Yu. Study on Selection of a Carrier for *Acorus calamus* Leaves Dry Extract. *Pharmacy Science and Practice: Abstracts of 11th Conference* (Kaunas, October 22, 2021). Lithuania, 2021. P. 38.

5. Рубан О. А., Андрюшаєв О. В., Маслій Ю. С., Русак І. В. Авторське право на твір – науковий твір "Intensification of the extraction process of phenolic compounds from *acorus calamus* leaves", № 126027 від 29.04.2024.

6. Рубан О. А., Андрюшаєв О. В., Маслій Ю. С., Халавка М. В., Безчаснюк О. М. Авторське право на твір – науковий твір "Selection of the carrier for obtaining dry extract of *acorus calamus* leaves", № 126028 від 29.04.2024.

7. Study on the method of adding the complex extract into solid dosage form / O. V. Andryushayev, O. A. Ruban, Yu. S. Maslii. *Asclepius 2019: Abstracts of the 81th Students' Scientific-Research conference, organized by Ivane Tarkhnishvili Students' Scientific Society Tbilisi State Medical University* (Tbilisi. November 15, 2019). Tbilisi, 2019. P. 19-20.

8. Andryushayev O., Ruban O., Maslii Yu. Study on Selection of a Carrier for *Acorus calamus* Leaves Dry Extract. *Pharmacy Science and Practice: Abstracts of 11th Conference* (Kaunas, October 22, 2021). Lithuania, 2021. P. 38.

РОЗДІЛ 4

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК З ЕКСТРАКТОМ ЛИСТЯ АЇРУ ЗВИЧАЙНОГО ТА КВЕРЦЕТИНОМ

4.1 Обґрунтування складу активних фармацевтичних інгредієнтів та дози композиції

Комбінація декількох АФІ в одному препараті відкриває нові можливості для підвищення ефективності лікування, забезпечуючи синергічну дію компонентів. Це дозволяє не тільки посилити терапевтичний ефект, але й знизити ризик побічних реакцій, оскільки можна застосовувати менші дозування кожної окремої речовини, забезпечуючи оптимальний лікувальний результат.

Під час аналізу літературних джерел щодо рослинних компонентів із протизапальними властивостями особливу увагу було приділено флавоноїду кверцетину. Обґрунтовано доцільність його використання як активного компонента для створення ЛЗ, спрямованого на лікування запальних процесів у ШКТ. З огляду на це було вирішено дослідити можливість комбінації СЕЛАЗ з кверцетином для розроблення таблетованого препарату для терапії таких станів.

Відповідно до загальноприйнятої фармакопейної системи класифікації розчинності (Ph. Eur., USP), кверцетин належить до IV класу за біофармацевтичною системою класифікації (БСК) та характеризується як практично не розчинний у воді. Для розчинення однієї частини кверцетину потрібно більш ніж 1000 частин води.

Дослідження фізико-хімічних характеристик цієї речовини підтверджують її низьку розчинність у воді - пероральна біодоступність кверцетину становить $(5,0 \pm 1,0)$ мкмоль/л. Така низька концентрація не дозволяє досягти терапевтично значущого рівня препарату в крові для прояву фармацевтичної активності. Це визначає необхідність застосування спеціальних технологій для поліпшення розчинності та біодоступності [133].

Одним із перспективних підходів до вирішення проблеми низької розчинності є застосування твердих дисперсій, які дозволяють значно підвищити розчинність речовин, нерозчинних у водному середовищі.

У цьому дослідженні було використано технологію, розроблену та теоретично й експериментально обґрунтовану в дисертаційному дослідженні Ковалевської І. В. на тему «Теоретичне та експериментальне обґрунтування створення твердих дисперсій при розробці комплексних препаратів для лікування цукрового діабету II типу». Запропонована технологія була представлена у патенті на винахід «Спосіб одержання твердих дисперсій нерозчинних у водному середовищі речовин» (патент України № 119632), авторами якого є І. В. Ковалевська, О. А. Рубан, О. В. Кутова (№ а201813054; заявлено 11.02.2019; опубліковано 10.07.2019, Бюл. № 13).

Технологія твердих дисперсій є перспективним напрямом у фармацевтичній практиці для поліпшення біофармацевтичних характеристик лікарських препаратів. Її застосування дозволяє значно підвищити розчинність і швидкість вивільнення діючих речовин, створювати препарати пролонгованої дії, з контрольованим вивільненням і спрямованим транспортом до органа-мішені, а також знижувати ймовірність побічної дії АФІ.

Основний принцип цієї технології полягає у переведенні АФІ до аморфного стану шляхом рівномірного молекулярного розподілу в інертному носії, зазвичай полімері. Такий підхід не лише підвищує біодоступність, а й запобігає кристалізації, що є критично важливим для речовин із низькою розчинністю. Внаслідок зменшення розміру частинок та покращення їхнього розподілу у водному середовищі, технологія твердих дисперсій відкриває широкі можливості для створення ефективніших та безпечніших лікарських форм [134–136].

Беручи до уваги високу технологічність твердих дисперсій, було вирішено дослідити терапевтичний потенціал ТДК та СЕЛАЗ.

З цією метою було проведено фармакологічні дослідження ефективності зразків суміші СЕЛАЗ та ТДК. Дослідження проводилися за антиексудативною активністю на моделі гострого асептичного карагенінового запалення у щурів.

Результати експериментів підтвердили доцільність їх комбінації, оскільки така суміш забезпечує посилення терапевтичного ефекту та поліпшення біофармацевтичних властивостей препарату. Детальний опис проведених експериментів, методів аналізу та отриманих результатів наведено у розділі 5 цієї дисертації.

На наступному етапі досліджень визначали умовно-терапевтичну дозу СЕЛАЗ на моделях гострого асептичного карагенінового та зимозанового запалення. За результатами експериментів було встановлено дозу для людини – 5,67 мг/кг, яка демонструвала оптимальну фармакологічну активність.

Детальний опис цих досліджень наведено у розділі 5 нашої роботи. Встановлену дозу враховували у подальших дослідженнях, спрямованих на визначення складу таблеток.

4.2 Вивчення фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей активних фармацевтичних інгредієнтів

Розуміння мікроелементного складу АФІ є важливим для розкриття його потенціалу як ЛЗ. Мікроелементи, які містяться в субстанції, відіграють важливу роль у численних біохімічних та фізіологічних процесах, забезпечуючи необхідну підтримку для нормального функціонування організму. Кожен з цих елементів робить унікальний внесок у здоров'я ШКТ, сприяючи відновленню та підтримці цілості слизової оболонки, регулюванню кислотно-лужного балансу та стимуляції регенеративних процесів у пошкоджених тканинах.

Дослідження мікроелементного складу комбінації СЕЛАЗ та ТДК проводилися під керівництвом О. В. Гришиної, молодшого наукового співробітника Державної наукової установи "Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» НАН України". Результати наведені у табл. 4.1.

Таблиця 4.1

**Мікроелементний склад комбінації сухого екстракту листя Аїру звичайного
та твердої дисперсії кверцетину**

Елемент	Вміст мг/100 г	Рекомендована доза у дорослих, мг/день*	Функції мікроелементів в організмі
1	2	3	4
Fe (Залізо)	1,1	Жінки: 18, чоловіки: 8	Сприяє кровотворенню, важливий для відновлення слизової оболонки ШКТ
Si (Кремній)	36,3	Немає чітко встановленої	Підтримує міцність сполучних тканин, сприяє відновленню слизової оболонки ШКТ
P (Фосфор)	48	700	Регулює енергетичний обмін, сприяє регенерації тканин ШКТ
Al (Алюміній)	0,3	Немає чітко встановленої	Впливає на процеси регенерації тканин
Mn (Марганець)	0,24	1,8-2,3	Важливий для метаболічних процесів, підтримує відновлення тканин ШКТ
Mg (Магній)	97	Жінки: 310-320, чоловіки: 400-420	Підтримує м'язові та нервові функції, здоров'я слизових оболонок, важливий для імунної системи
Ni (Нікель)	0,67	Немає чітко встановленої	Впливає на метаболізм тканин ШКТ
Mo (Молібден)	0,06	45-50	Важливий для деяких ферментів, покращує стан ШКТ

Продовж. табл. 4.1

1	2	3	4
Ca (Кальцій)	73	Жінки: 1000-1200, чоловіки: 1000-1200	Підтримує структуру клітин, важливий для здоров'я слизових оболонок ШКТ
Cu (Мідь)	0,6	0,9	Важливий для кровотворення, сприяє відновленню слизових оболонок
Zn (Цинк)	1,02	Жінки: 8, Чоловіки: 11	Підтримує імунну систему, сприяє відновленню тканин, має антиоксидантні властивості
Na (Натрій)	49	2400	Регулює водний баланс та кисотно-лужний баланс, важливий для функціонування ШКТ
K (Калій)	3630	Жінки: 2600, чоловіки: 3400	Важливий для нормального функціонування клітин та нервової системи, підтримує здоров'я ШКТ
Sr (Стронцій)	0,6	Немає чітко встановленої	Впливає на мінералізацію кісток, але його роль у ШКТ потребує додаткового вивчення

Значні кількості калію, кремнію, магнію та кальцію вказують на високий потенціал СЕЛАЗ та ТДК для використання в розробці препарату для лікування запальних захворювань ШКТ. Калій, який присутній у найбільшій кількості, є важливим для підтримки нормального функціонування серцево-судинної системи та регулювання водно-сольового балансу організму, що може сприяти зниженню ризику виникнення гіпертензії та інших серцево-судинних захворювань, часто асоційованих із запальними процесами в ШКТ. Кремній має позитивний вплив на

здоров'я сполучної тканини, сприяючи відновленню слизової оболонки ШКТ. Магній та кальцій відіграють ключову роль у процесах нервової передачі та м'язовій функції, що може покращувати моторику кишечника та зменшувати симптоми таких захворювань, як іритабельний кишечник [137].

Аналіз вмісту важких металів показав такі результати: свинець (Pb) менше 0,03 мг/100 г, кобальт (Co) менше 0,03 мг/100 г, кадмій (Cd) менше 0,01 мг/100 г, арсен (As) менше 0,01 мг/100 г та ртуть (Hg) менше 0,01 мг/100 г.

Отримані дані свідчать про низький вміст цих потенційно токсичних елементів.

Першим технологічним етапом фармацевтичного розроблення ТЛФ є вивчення фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей АФІ, тому що вони пов'язані між собою та мають важливе значення у виборі методу виробництва готового продукту. До властивостей АФІ, які насамперед впливають на процес пресування, належать напипний об'єм до та після усадки, текучість, форма і розмір частинок, текучість, гігроскопічність, спресованість.

Таблиця 4.2

Фармакотехнологічні властивості АФІ та їх суміші

АФІ	Насипний об'єм, V_0 , мл	Насипний об'єм після усадки, V_{1250} , мл	Індекс Карра, %	Індекс Гауснера	Текучість, г/с
ТДК	$117,51 \pm 1,23$	$102,96 \pm 0,87$	$12,36 \pm 0,12$	$1,141 \pm 0,013$	$5,82 \pm 0,06$
СЕЛАЗ	$107,88 \pm 1,15$	$96,59 \pm 0,79$	$10,47 \pm 0,10$	$1,115 \pm 0,011$	$7,11 \pm 0,07$
СЕЛАЗ + ТДК	$112,56 \pm 1,21$	$100,18 \pm 0,89$	$10,89 \pm 0,11$	$1,121 \pm 0,012$	$6,78 \pm 0,07$

Примітка. $n = 5$; $p < 0,05$.

З урахуванням результатів дослідження (табл. 4.2) комбінація ТДК та СЕЛАЗ виявилася перспективною з погляду фармакотехнології для виробництва таблеток. Показники насипного об'єму, індексів Карра та Гауснера, а також плинності підтвердили, що суміш характеризується доброю сипкістю та компресійними властивостями, які є важливими для забезпечення однорідності дозування та технологічної ефективності виробництва. Це дозволяє розглядати суміш як основу для подальшого розроблення таблеток.

Зважаючи на отримані дані, наступним завданням було обґрунтувати вибір оптимального методу виготовлення таблеток. Високі технологічні властивості напівпродукту дали підстави припустити, що метод прямого пресування буде достатнім для забезпечення необхідної якості таблеток. Цей підхід не потребує енерго- та ресурсозатратних етапів, зокрема грануляції, які традиційно застосовують для покращення властивостей менш оптимальних сумішей. Крім того, пряме пресування мінімізує технологічні втрати активних речовин, які можуть виникати під час термічних або механічних впливів на стадії гранулювання та сушіння.

На основі цих висновків визначали міцності до роздавлювання та швидкість розпадання. Ці показники важливі для забезпечення ефективності та прийнятності ЛФ для пацієнтів.

За вимогами ДФУ, час розпадання таблеток повинен становити не більше 15 хв (900 с), а стійкість до роздавлювання – не менше 40 Н. Результати відображені у табл. 4.3.

Таблиця 4.3

Фармакотехнологічні характеристики таблеток

Стійкість до роздавлювання, Н	Час розпадання, с
$80,67 \pm 0,83$	1500 ± 14

Примітка. $n = 5$; $p < 0,05$.

Хоча таблетки показали високу стійкість до роздавлювання, значно перевищуючи мінімальні вимоги ДФУ і досягаючи значення $(80,67 \pm 0,83)$ Н, час їх розпадання (1500 ± 14) с суттєво перевищував допустимі вимоги ДФУ (не більше 900 с). Такі показники вказують на потенційні труднощі з розчиненням таблеток та їх подальшим засвоєнням, що може вплинути на ефективність препарату. Це свідчить про необхідність удосконалення складу таблеток шляхом введення спеціальних допоміжних речовин, які могли б покращити швидкість розпадання без негативного впливу на інші важливі фармакотехнологічні характеристики.

Отже, подальші дослідження повинні зосередитися на розробленні збалансованої формули, яка забезпечуватиме не лише міцність таблеток, але й оптимальний час їх розпадання відповідно до вимог ДФУ.

4.3 Вибір дезінтегрантів та лубрикантів у складі композиції

У контексті фармацевтичної розробки будь-якого медичного засобу існують чітко визначені стандарти, які необхідно дотримуватись для реалізації прогнозованих фармакологічних властивостей. Виробництво таблеток вимагає особливої уваги до допоміжних речовин, які забезпечують необхідний баланс між часом дезінтеграції в організмі та твердістю таблетки, важливими з яких є дезінтегранти.

Дезінтегранти сприяють розпаду таблетки на дрібніші частинки, що підсилює ефективність вивільнення лікарської речовини та її абсорбції, відіграючи критичну роль у терапевтичній ефективності препарату. Окрім дезінтегрантів, важливу роль відіграють лубриканти, які зменшують тертя між частинками препарату, запобігаючи утворенню конгломератів та сприяючи точності дозування. Ці речовини також важливі для забезпечення стійкості таблетки до механічних впливів під час транспортування та зберігання.

Отже, створення оптимального складу таблеток обумовлено підбором допоміжних речовин з груп дезінтегрантів та лубрикантів, враховуючи їх взаємодію з АФІ. Раціональне поєднання цих компонентів є важливим фактором

для забезпечення високої якості, безпеки та ефективності таблеток, що розробляються [138, 139].

Відповідно до даних, викладених у наукових джерелах інформації, допоміжні речовини на основі вуглеводів є частим вибором для поліпшення часу дезінтеграції таблеток. Вуглеводи відомі своєю розчинністю та здатністю взаємодіяти з іншими складовими, що може суттєво впливати на час дезінтеграції та стійкість до роздавлювання таблеток. Ці коригувальні допоміжні речовини демонструють різноманітні впливи на фармакотехнологічні характеристики таблеток. Вони можуть значно поліпшити структуру та міцність таблеток, одночасно впливаючи на час їх дезінтеграції, що особливо важливо для забезпечення ефективності та швидкості дії таблетованих препаратів [140-142].

На основі вищевказаного для оптимізації фармакотехнологічних характеристик таблеток вирішено розглянути можливість використання допоміжних речовин із групи наповнювачів вуглеводної природи з метою поліпшення їх часу дезінтеграції. Речовини вводили до складу сухого екстракту Аїру з носієм та твердою дисперсією кверцетину в кількості 30% відносно маси суміші. Результати наведені у таблиці 4.4.

Таблиця 4.4

Показники стійкості до роздавлювання та часу дезінтеграції таблеток з допоміжними речовинами вуглеводної природи

Допоміжна речовина	Стійкість до роздавлювання, Н	Час дезінтеграції, с
Tabletose 100	$65,12 \pm 0,65$	1500 ± 12
Partec M 200	$52,53 \pm 0,51$	1380 ± 14
Partec Si 400	$35,78 \pm 0,80$	1200 ± 11
Galen IQ 721	$49,11 \pm 0,49$	1680 ± 17

Примітка. $n = 5$; $p < 0,05$.

Отримані дані вказують на те, що введення допоміжних речовин із групи вуглеводів не сприяло значному прискоренню дезінтеграції таблеток. Одночасно спостерігалось значне зниження стійкості до роздавлювання таблеток.

Оскільки введення допоміжних речовин із групи вуглеводів не дало позитивних результатів, на наступному етапі було досліджено вплив на показники міцності та розпадання таблеток безпосередньо дезінтегрантів (розпушувачів).

Для встановлення якісного та кількісного складу дезінтегрантів було проведено аналіз сучасних літературних джерел щодо механізму дії, ефективності та технологічних властивостей розпушувачів. Виявлено, що існує декілька груп дезінтегрантів відносно механізму дії, основними з яких є речовини із набухальними (крохмаль, натрію крохмалю гліколят, кроскармелоза натрію (Ac-Di-Sol)) та речовини з капілярним (різні форми полівінілпіролідону (ПВП)) механізмом дії.

Важливим є той факт, що у складі носія для сухого екстракту листя Аїру звичайного присутній Kollidon CL – крос-зшитий ПВП, який окрім властивостей носія також виявляє дезінтегрувальну активність за капілярним механізмом. Оскільки деякі науковці вказують на раціональність комбінації декількох розпушувачів із різними механізмами дії, у подальших дослідженнях використовувалися речовини із набухальним механізмом: натрію крохмалю гліколят (Primojel) та кроскармелоза натрію (Ac-Di-Sol). Концентрації цих дезінтегрантів (1-12%) були визначені згідно з літературою та рекомендаціями виробника [92, 93, 143].

Отримані результати, проілюстровані на рис. 4.2, підтверджують здатність Ac-Di-Sol та Primojel прискорювати розпадання таблеток. Варто зазначити, що обидва ці компоненти сприяють активному прискоренню процесу розпадання, але Ac-Di-Sol виявив себе як ефективніший, забезпечуючи значно швидший результат порівняно з Primojel. Більше того, слід враховувати ще один важливий аспект: Ac-Di-Sol, порівняно з Primojel, менше впливає на зниження стійкості таблеток до роздавлювання (рис. 4.1). Це важливий аспект, оскільки фізична цілість таблеток є значимим фактором у забезпеченні їхньої ефективності та збереженні якості.

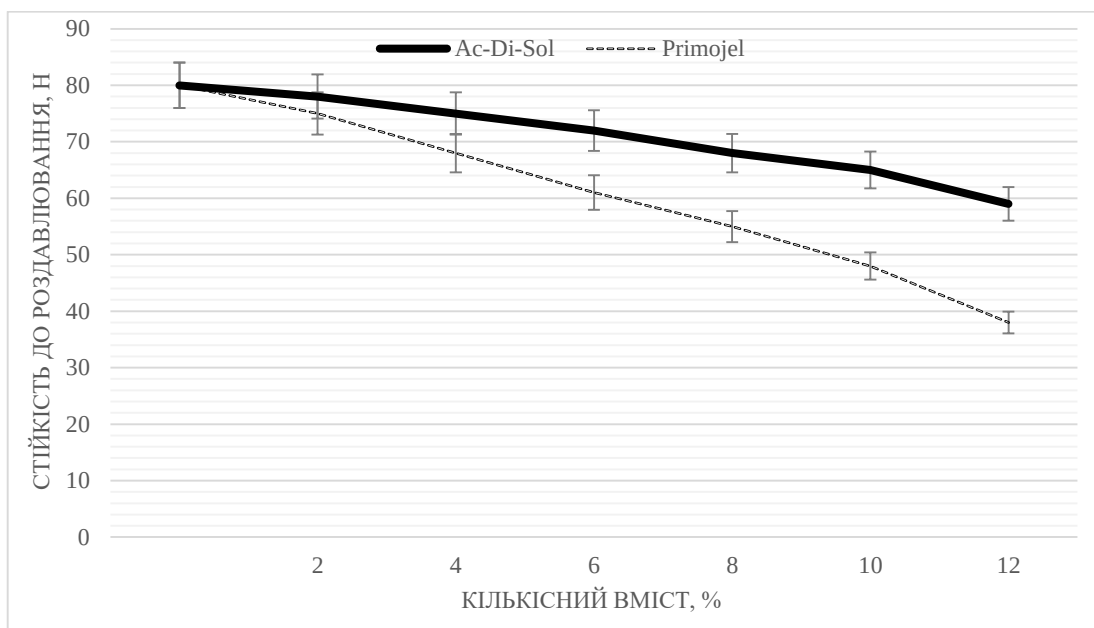


Рис. 4.1 Дослідження впливу дезінтегрантів на стійкість до роздавлювання

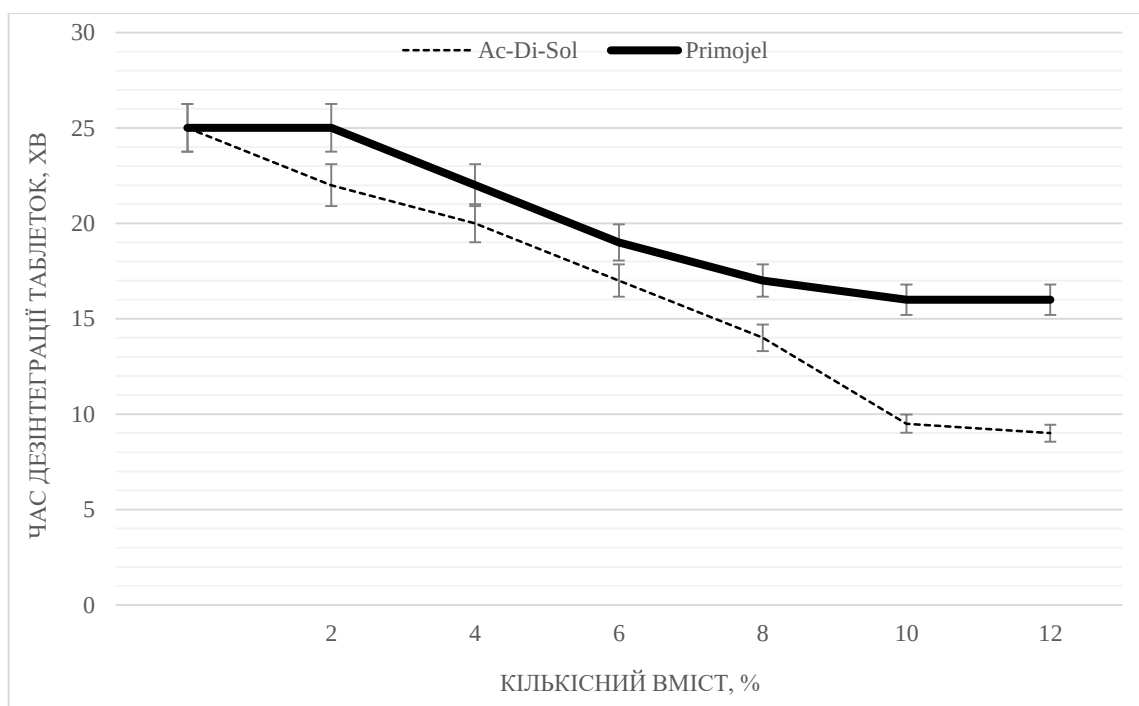


Рис. 4.2 Дослідження впливу дезінтегрантів на час дезінтеграції

Отже можна зробити висновок, що оптимальним є використання Ac-Di-Sol у концентрації 10%. Це дозволяє досягти найкращого балансу між прискоренням розпадання та збереженням міцності таблеток.

Стійкість до стирання є важливим фармакотехнологічним показником якості готової ЛФ. Для забезпечення відповідності показника стираності до вимог нормативної документації (ДФУ) до складу розроблюваного засобу додають субстанції-лубриканти. Введення подібних допоміжних речовин сприяє попередженню утворення конгломератів та тертя між окремими частинками ЛЗ, що в цілому сприяє підвищенню точності дозування суміші АФІ.

Згідно з проведеним літературним пошуком, для поліпшення стираності було обрано такі речовини:

1. Натрію стеарил фумарат (Lubripharm SSF): субстанція має добрі змащувальні властивості і може допомогти зменшити тертя між частинками під час таблетування, що може поліпшити якість таблеток та запобігти прилипанню до таблеткового пресу. Речовина інертна та гідрофільна. Низький електричний заряд натрію стеарил фумарату покращує його розподіл по таблетковій суміші під час змішування. Тобто натрію стеарил фумарат забезпечує більшу однорідність композиції та кращу її лубрикацію.

2. Магнію стеарат (Ligamed MF BLS): використовується для запобігання прилипання порошку до обладнання під час таблетування, також покращує текучість порошкової суміші. Завдяки гідрофобним властивостям магній стеарат знижує взаємне тертя між частинками та обладнанням, що підвищує якість готового продукту та стабілізує процес виробництва.

3. Кальцію стеарат (Ligamed CPR-2-K): допомагає знижувати прилипання порошкових сумішей до таблеткових пресів і покращує текучість суміші. Ця речовина є водонерозчинною та відрізняється гідрофобними властивостями, що допомагає забезпечувати однорідність таблеток і запобігати впливу вологи на готовий продукт.

4. Гліцерил бегенат (Compritol 888 АТО): субстанція є твердим ліпідом, який використовується як лубрикант та матричний агент у виробництві таблеток і капсул. Він забезпечує ефективне змащення, що підвищує якість готових таблеток та полегшує процес їх виготовлення. Також COMPRITOL 888 АТО може

використовуватися для контролю швидкості вивільнення активних речовин у таблетованих формах.

5. Колоїдний діоксид кремнію (Aerosil A-380): використовується як глідант у таблетуванні для поліпшення плинності порошкових сумішей. Ця речовина сприяє рівномірному розподілу інгредієнтів у таблетці та знижує вірогідність утворення грудок. Завдяки своїм унікальним поверхневим властивостям Aerosil A-380 забезпечує кращу текучість суміші та підвищує якість готових таблеток.

Кількісний вміст перерахованих речовин (1%) було обрано згідно з рекомендаціями виробника та даними літературних джерел [144, 145]. Результати дослідження показників якості таблеток з наведеними лубрикантами наведено у табл. 4.5.

Таблиця 4.5

Показники якості таблеток з лубрикантами

Показник	Без лубрик.	Lubripharm SSF	Ligamed MF BLS	Ligamed CPR-2-K	Compritol 888 ATO	Aerosil A-380
Стираність, %	0,871 ± 0,008	0,156 ± 0,001	0,322 ± 0,003	0,305 ± 0,003	0,273 ± 0,003	0,224 ± 0,002
Час дезінтеграції, с	546 ± 5	570 ± 6	792 ± 8	750 ± 7	684 ± 7	588 ± 6
Міцність, Н	64,12 ± 0,64	59,34 ± 0,61	56,67 ± 0,57	55,43 ± 0,54	60,02 ± 0,59	53,93 ± 0,54

Примітка. n = 5; p < 0,05.

За результатами проведеного дослідження (табл. 4.5) спостерігалася така кореляція основних фармакотехнологічних параметрів:

Стираність: спостерігалася значне зниження стираності при використанні всіх типів лубрикантів порівняно з варіантом без лубриканта. Найменша стираність

була з Lubripharm SSF ($0,156 \pm 0,007$) %, що свідчить про його ефективність у поліпшенні механічної стабільності таблеток. Aerosil A-380 також показав задовільні результати ($0,224 \pm 0,008$) %.

Час дезінтеграції: найшвидша дезінтеграція спостерігалася у таблеток з Lubripharm SSF (570 ± 6) с та з Aerosil A-380 (588 ± 6) с. Застосування Ligamed MF BLS і Ligamed CPR-2-K значно збільшило час розпаду, що вказує на низьку технологічність відносно цього параметру.

Міцність: усі лубриканти знизили міцність таблеток порівняно з варіантом без лубриканта, але це зниження було в межах норм ДФУ. Найбільшу міцність показали таблетки з Compritol 888 АТО ($60,02 \pm 1,08$) Н та Lubripharm SSF ($59,34 \pm 1,06$) Н, що свідчить про їх здатність підтримувати структурну цілісність таблеток.

За результатами дослідження було обрано Lubripharm SSF як найбільш ефективну допоміжну речовину для поліпшення стираності та збереження часу дезінтеграції та міцності таблеток у межах вимог ДФУ) [146-150].

Отже, на підставі комплексу фармакологічних, фізико-хімічних та фармакотехнологічних досліджень був обґрунтований склад таблеток з СЕЛАЗ та ТДК (табл. 4.6-4.7).

Таблиця 4.6

Оптимальний склад таблеток

Склад	Кількість	
	%	мг/табл.
Екстракт листя Аїру звичайного (висушений)	34	210,00
Тверда дисперсія кверцетину: Кверцетин 1 ч – 40 мг, поліетиленоксид-6000 2 ч – 80 мг, мікрокристалічна целюлоза 1 ч – 40 мг	25	160,00
Microcel 200 (Мікрокристалічна целюлоза)	20	12,00
Kollidon CL (Кросповідон)	10	60,00
Ac-Di-Sol (Натрію кроскармелоза)	10	60,00
Lubripharm SSF (Натрію стеарилфумарат)	1	10,00
Маса таблетки	100	625,00

Таблиця 4.7

Фармакотехнологічні характеристики таблеток

Показник якості	Значення
Час дезінтеграції, с	570 ± 6
Стираність, %	$0,156 \pm 0,001$
Міцність, Н	$59,34 \pm 0,61$
Текучість, г/с	$6,83 \pm 0,08$
Індекс Карра, %	$10,94 \pm 0,12$
Індекс Гауснера	$1,132 \pm 0,014$

Примітка. $n = 5$; $p < 0,05$.

4.4 Розроблення технології виробництва таблеток

Перед запуском технологічного процесу з виробництва таблеток в промислових умовах здійснюється санітарна підготовка, що полягає у дезінфекції повітря, готовності технологічних приміщень, обладнанні та підготовці персоналу до виконання робіт, що фіксується в досьє виробничого цеху кожного фармацевтичного заводу. Для виготовлення ЛЗ використовують АФІ, допоміжні матеріали, а також матеріали для первинного упакування та друкарську продукцію, які заздалегідь проходять вступний контроль на відповідність стандартам якості відповідно до нормативних документів [151].

Розроблення технології таблеток базувалося на висновках з проведених раніше експериментальних досліджень. Технологічна схема виробництва таблеток на основі листя Аїру звичайного та твердої дисперсії кверцетину (рис. 4.3) включає наступні етапи:

Стадія 1. Підготовка сировини

На вагах, відповідно до виробничої рецептури, зважують компоненти лікарського препарату та допоміжних речовин, що будуть використані на наступних етапах виробництва: листя Аїру звичайного, етиловий спирт 70 та 96%,

полісорбат 80, Microcel-200, Kollidon CL, кверцетин, ПЕО-6000, Ac-Di-Sol, Lubripharm SSF. Подрібнюють листя Аїру звичайного та просіюють крізь сито з розмірами отворів 1-2 мм, водночас контролюють якість просіювання та однорідність просіяної сировини.

Стадія 2. Приготування екстрагента

У збірник для зважування подають етанол 70 % та необхідну кількість полісорбату 80. Після завантаження вмикають мішалку і перемішують розчин протягом (15 ± 3) хв. Після закінчення процесу перемішування мішалку вимикають і відбирають пробу за допомогою пробовідбірника з метою визначення концентрації екстрагента відповідно методики. Час зберігання екстрагента в закритому реакторі - 48 годин.

Стадія 3. Отримання витяжки, відстоювання та фільтрація

Витяжку з листя Аїру звичайного одержують методом 3-кратної ремацерації у герметично закритому реакторі з використанням ультразвуку. Під час процесу контролюють частоту ультразвуку та температуру екстрагента. Отриману витяжку відстоюють у збірнику з теплообмінною оболонкою за температури (8 ± 2) °C протягом 2 діб та фільтрують під вакуумом. У процесі фільтрування контролюють відсутність механічних домішок. Після завершення фільтрування відбирають середню пробу та здають на аналіз до лабораторії відділу контролю якості. Одержаний екстракт є рідиною темно-коричневого кольору з характерним специфічним ароматним запахом.

Стадія 4. Одержання упареної маси з носієм

До рідкої витяжки листя Аїру звичайного додають необхідну кількість Microcel-200 та Kollidon CL. Упарюють витяжку на роторному вакуум-випарному апараті до залишкової вологи (25 ± 2) % за таких умов: температура – 45-60 °C, швидкість обертання – 100-150 об/хв, глибина вакууму – (900 ± 10) мБар. Одержана маса являє собою порошок темно-коричневого кольору.

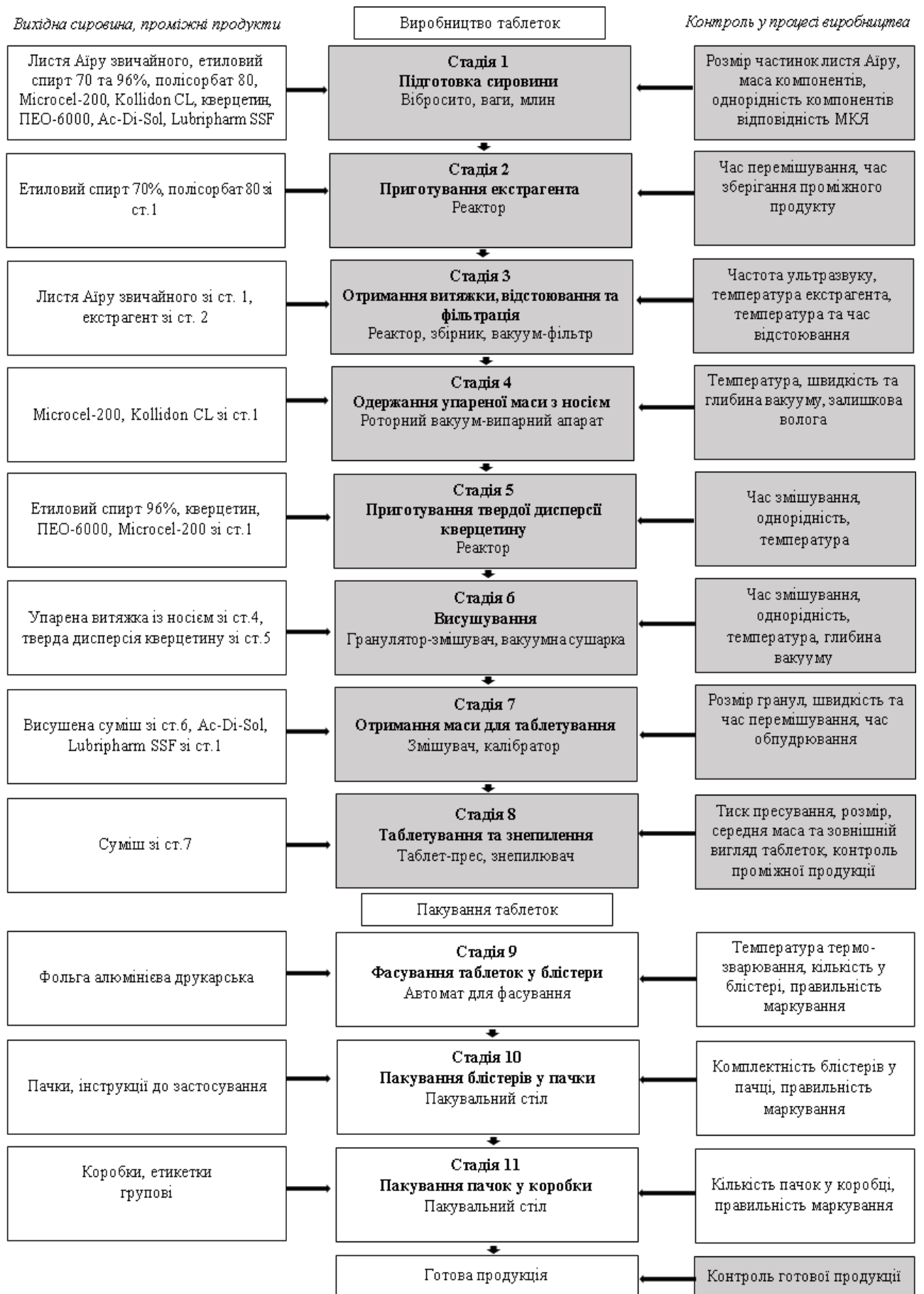


Рис. 4.3 Технологічна схема виробництва таблеток комбінованого складу

Стадія 5. Приготування твердої дисперсії кверцетину

Етанол 96% додають у мірник і подають до реактора, куди завантажують кверцетин, перемішують протягом (20 ± 1) хв. Отриманий розчин передають до реактора з розплавленням за температури (60 ± 2) °C ПЕО-6000. Перемішують протягом (10 ± 1) хв.

Отриману рідку масу охолоджують до температури (45 ± 5) °C та змішують з Microcel-200 у грануляторі-змішувачі з увімкнутою припливно-витяжною вентиляцією протягом (10 ± 1) хв до рівномірного розподілення вологи в усій масі. Контролюють температуру ПЕО-6000 та його суміші з кверцетином, якість розчинення, час перемішування.

Стадія 6. Висушування

Упарену витяжку листя Аїру звичайного з носієм (стадія 4) змішують з твердою дисперсією кверцетину в грануляторі-змішувачі з увімкнутою припливно-витяжною вентиляцією протягом (10 ± 1) хв до рівномірного розподілення вологи в усій масі. Одержану суміш висушують у вакуумній сушарці за температури (60 ± 3) °C та глибині вакууму (900 ± 10) мБар до залишкової вологи $(3,0 \pm 0,5)$ %.

Стадія 7. Отримання маси для таблетування

Сушу масу зі стадії 6 пропускають крізь калібратор з діаметром отворів 1,0 мм, збираючи в ємність. До одержаної суміші додають просіяний і зважений As-Di-Sol, завантажують у змішувач і перемішують протягом (10 ± 2) хв зі швидкістю (20 ± 2) об/хв до отримання однорідної маси. Таблеткову масу обпудрюють Lubripharm SSF впродовж (5 ± 1) хв. Після закінчення перемішування відбирають пробу для контролю якості змішування.

Стадія 8. Таблетування та знепилення

Таблетування проводиться на ротаційному таблетковому пресі, використовуючи матриці з діаметром 11 мм. Перед початком таблетування перевіряють робочий стан таблет-преса. Таблеткова суміш з контейнера за допомогою вакууму переміщується в бункер, з якого подається на формування таблеток. Для видалення пилу з таблеток використовують спеціальний знепилювач, інтегрований у таблет-прес. У процесі контролюють тиск пресування та

фармакотехнічні характеристики якості проміжного продукту (таблеток без упаковки).

Готові таблетки збираються в контейнер і відправляються на стадію 9. Вибірково беруть проби таблеток для аналізу в лабораторії контролю якості. Перевірка проміжного продукту полягає в оцінюванні зовнішнього вигляду, геометричних розмірів, масової однорідності доз, а також кількісному та якісному визначенні складу. У разі задовільних результатів продукція переходить на стадію 9.

Стадія 9. Фасування таблеток у блістери

Готові таблетки розфасовуються по 10 штук у блістери з алюмінієвої фольги. Відібрані для упаковки таблетки завантажуються в бункер машини для фасування. Пакувальний матеріал подається у вигляді двох рулонів з котушок. Таблетки переміщуються з бункера на нижню стрічку і покриваються верхньою стрічкою пакувальної фольги. З допомогою гарячих валів краї пакувальних стрічок зварюються навколо камер з таблетками за принципом термозапаювання. Спеціальні роторні ножі відокремлюють заповнені блістери, кожен з 10 таблетками. Регулюється температура нагрівальних елементів преса.

На етапі маркування фасувальної машини налаштовуються дані про серійний номер та термін придатності продукту. Здійснюється перевірка наявності та коректності маркування блістерів. Запаковані блістери автоматично переміщаються на наступну стадію «Пакування блістерів у пачки».

Стадія 10. Пакування блістерів у пачки

Упаковування блістерів у картонні пачки здійснюється за допомогою спеціалізованої упаковувальної машини, на якій встановлюють відомості про серійний номер та термін придатності продукції. Під час цього процесу уважно перевіряють точність маркування на кожній пачці, а також відповідність кількості блістерів усередині – кожна пачка містить три блістери по 10 таблеток разом з лікарською інструкцією. Після завершення упакування пачки направляють на стадію 11.

Стадія 11. Пакування пачок у коробки

Пакування пачок відбувається вручну на робочому столі, де їх поміщають у картонні ящики. Кожен ящик закривається за допомогою клейкої стрічки, під яку вставляють етикетку для групової упаковки.

На пачці та на груповій етикетці вказуються назва препарату двома мовами (українською та латинською), кількість активних компонентів в міліграмах, загальна кількість таблеток у пачці, умови зберігання, номер реєстраційного свідоцтва, серійний номер, термін придатності, штрих-код, правила видачі ліків.

Крім того, на пачки наносять попередження про неможливість використання продукту після закінчення терміну придатності, необхідність використання за призначенням лікаря та зберігання в місці, недоступному для дітей. На етикетці для групової упаковки також зазначають кількість пачок.

Контроль якості готової продукції

З кожної серії продукції відбирається проба для дослідження в лабораторії контролю якості фармацевтичної компанії відповідно до встановлених норм. До моменту отримання задовільних результатів продукція зберігається на карантині в сухому місці, захищеному від прямих сонячних променів, за температури (25 ± 2) °C.

Позитивні результати аналізу, що свідчать про відповідність продукції стандартам, дозволяють перемістити її на склад готових виробів разом із сертифікатом якості. Одна технологічна партія визначає одну серію продукції.

Для масштабування технології промислове виробництво визначені критичні параметри процесу, які забезпечують виробництво продукції належної якості, відповідно до нормативних документів (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Критичні параметри виробничого процесу отримання таблеток

Стадія	Контрольований параметр	Значення
1	2	3
Підготовка сировини	Розмір частин листа Аїру	1-2 мм
	Маса компонентів	Згідно з виробничою рецептурою
	Однорідність просіяної сировини	Відсоток частинок, що проходять через сито, > 95 %
Приготування екстрагента	Концентрація етанолу	$(70 \pm 2) \%$
	Концентрація полісорбату 80	$0,100 \pm 0,005 \%$
	Час перемішування	(15 ± 3) хв
	Період придатності екстрагента в реакторі	До 48 год
Отримання витяжки, відстоювання та фільтрація	Частота ультразвуку	(35 ± 2) кГц
	Температура екстрагента	$(65 \pm 5) \%$
	Відсутність механічних включень	Не допускається наявність видимих частинок після фільтрування
	Опис рідкої витяжки	Рідина темно-коричневого кольору з характерним специфічним ароматним запахом
	Температура відстоювання	$(8 \pm 2) ^\circ\text{C}$
	Час відстоювання	48 год
Одержання упареної маси з носієм	Залишкова волога	$(25 \pm 2) \%$

Продовж. табл. 4.8

1	2	3
Одержання упареної маси з носієм	Температура упарювання	$(50 \pm 5) ^\circ\text{C}$
	Швидкість обертання вакуум-випарного апарата	$(125-150) \pm 5$ об/хв
	Глибина вакууму в вакуум- випарному апараті	(900 ± 10) мБар
	Зовнішній вигляд одержаної маси	Порошок темно-коричневого кольору
Приготування твердої дисперсії кверцетину	Концентрація етанолу	$(96 \pm 1) \%$
	Час перемішування кверцетину	(20 ± 1) хв
	Температура розплаву ПЕО- 6000	$(60 \pm 2) ^\circ\text{C}$
	Час перемішування розплаву ПЕО-6000	(10 ± 1) хв
Приготування твердої дисперсії кверцетину	Температура охолодження суміші	$(45 \pm 5) ^\circ\text{C}$
	Час змішування кверцетину з ПЕО-6000 та Microcel-200	(10 ± 1) хв
Змішування витяжки Аїру з твердою дисперсією кверцетину	Час змішування	(10 ± 1) хв
Висушування	Залишкова вологість	$3,0 \pm 0,5 \%$
	Температура сушіння	$(60 \pm 3) ^\circ\text{C}$
	Глибина вакууму	(900 ± 10) мБар

Продовж. табл. 4.8

1	2	3
Отримання маси для таблетування	Розмір частинок	$\leq 1,0$ мм
	Швидкість перемішування	(20 ± 2) об/хв
	Час перемішування	(10 ± 2) хв
	Час обпудрювання	(5 ± 1) хв
Таблетування та знепилення	Тиск пресування	(100 ± 5) Н
	Розмір таблетки (діаметр, висота)	Діаметр – 11,0 мм; Висота – 5,0 мм
	Середня маса таблеток	625 ± 10 мг
	Зовнішній вигляд таблеток	Таблетки круглої двоопуклої форми з рівною поверхнею, без оболонки, коричневого кольору з жовтуватим відтінком, зі специфічним запахом Аїру. Допускається мармуровість
Таблетування та знепилення	Контроль проміжної продукції (таблеток нерозфасованих)	Відповідно до СПЦ «Проміжні/ нерозфасовані/ розфасовані продукти виробництва препарату»
Фасування таблеток у блістери	Температура термозварювання	$(175-250) \pm 5$ °C
	Кількість таблеток у блістері	10 шт.
	Правильність маркування і штампа	Чіткість та вірність друку
Пакування блістерів у пачки	Комплектність блістерів у пачці	5 шт. у пачці
	Правильність маркування	Чіткість та правильність друку

Продовж. табл. 4.8

1	2	3
Пакування пачок у коробки	Кількість пачок у коробці	96 шт.
	Правильність маркування	Чіткість та правильність друку
Готова продукція	Контроль готової продукції	Відповідно до вимог

Висновки до розділу 4

1. Установлено доцільність комбінації СЕЛАЗ та кверцетину для підвищення терапевтичного ефекту препарату. Обґрунтовано використання кверцетину у формі твердої дисперсії для поліпшення його розчинності та біодоступності.

2. Досліджено мікроелементний склад композиції СЕЛАЗ + ТДК. Виявлено значні кількості калію, кремнію, магнію та кальцію, які відіграють ключову роль у підтримці фізіологічних функцій ШКТ. Одночасно результати аналізу показали низький вміст важких металів у досліджуваних інгредієнтах.

3. Установлено оптимальний якісний та кількісний склад допоміжних речовин для отримання таблеток, які містять у своєму складі сухий екстракт листя Аїру звичайного та ТДК. Одержана комбінація забезпечує високу ефективність та стабільність кінцевого фармацевтичного продукту.

4. Дослідження впливу різних дезінтегрантів виявило, що Ac-Di-Sol є найбільш ефективним у поліпшенні часу розпадання таблеток. Час розпадання таблеток із Ac-Di-Sol становив 10 хвилин. Крім того, Ac-Di-Sol демонструє менший вплив на зниження міцності таблеток (65 Н проти 48 Н для Primojel), що робить його найбільш збалансованим варіантом з-поміж досліджених дезінтегрантів.

5. Установлено, що концентрація Ac-Di-Sol у 10% є оптимальною для досягнення бажаних результатів щодо часу розпадання таблеток. Дослідження показали, що збільшення концентрації до 12% незначно покращує час розпадання

(до 9 хвилин), але водночас суттєво знижує міцність таблеток (до 59 Н). З огляду на це було ухвалено рішення зупинитися на концентрації 10%.

6. Результати дослідження різних лубрикантів показали, що Lubripharm SSF ефективно знижує стиранисть таблеток ($(0,156 \pm 0,001) \%$ порівняно з $(0,871 \pm 0,008) \%$ без лубриканта), що значно підвищує їхню механічну стабільність. Водночас введення Lubripharm SSF мало незначний вплив на інші фармакотехнологічні характеристики: міцність таблеток знизилася несуттєво ($(59,34 \pm 0,61) \text{ Н}$ проти $(64,12 \pm 0,64) \text{ Н}$ без лубриканта), а час дезінтеграції залишився практично незмінним ((570 ± 6) секунд проти (546 ± 5) секунд).

Результати експериментальних досліджень цього розділу наведено у таких публікаціях:

1. Pharmacological and technological studies in the development of tablet composition with acorus calamus leaf extract / O. Andryushayev, Y. Samoilov, V. Hnatiuk, O. Ruban, M. Velia, M. Savokhina. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2024. 3(49). P. 27–36.

2. Рубан О. А., Гнатюк В. В., Андрюшаєв О. В., Самойлов Є. Л., Маслій Ю. С., Гонтова Т. М. Спосіб отримання фармацевтичної композиції у формі таблеток, до складу якої входить сухий екстракт листя аїру звичайного та тверда дисперсія кверцетину, для лікування запальних та виразкових захворювань шлунково-кишкового тракту: патент № 153794 України на корисну модель, № заявки u202205072; заявл. 28.12.2022; опубл. 30.08.2023, бюл. 35/2023.

3. Андрюшаєв О. В., Рубан О. А., Маслій Ю. С. Удосконалення технологічних характеристик таблеток на основі листя аїру звичайного. *PLANTA+. Наука, практика та освіта*: матеріали III наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 180-річчю Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (18 лют. 2022 р. Київ). Київ, 2022. Т. 1. С. 179–181.

4. Andryushayev O. Ruban O. Enhancing Technological Specifications for a Solid Pharmaceutical Formulation with Dry Acorus calamus Extract and Quercetin Solid

Dispersion. *Contemporary Pharmacy: Issues, Challenges and Expectations*: Abstracts of Conference (Kaunas, March 22, 2024). Lithuania, 2024. P. 45.

5. Андрюшаєв О. В., Рубан О. А. Розробка складу та технологічного процесу виробництва таблеток з екстрактом листя аїру звичайного. *Індустрія 4.0: сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі: збірник наукових матеріалів I Міжнародної науково-практичної конференції з нагоди 95-річчя І.М. Перцева (м. Харків, 16 травня 2024 р.)*. Харків: НФаУ, 2024. С. 108–110.

6. Andryushayev O. V., Ruban O. A. Optimizing the production process for tablets with acorus calamus leaf extract. *Modern achievements of pharmaceutical technology: Collection of XI International Scientific-Practical Conference*, (November 27, 2024, Kharkiv). Kharkiv: NUPh, 2024. P. 157.

РОЗДІЛ 5

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПРЕПАРАТУ. РОЗРОБЛЕННЯ МЕТОДИК КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ

5.1 Розроблення методик контролю якості таблеток комбінованого складу

Для здійснення контролю якості таблеток комбінованого складу розроблені методики якісного та кількісного аналізу суми флавоноїдів у перерахунку на гіперозид.

Активність препаратів, створених на основі рослинних компонентів, зумовлена наявністю численних природних речовин. Часто ці речовини можуть бути не повністю досліджені, а їхня кількість у складі може значно варіювати залежно від типу рослинної сировини та умов її оброблення для виготовлення ЛФ.

Забезпечення високої якості таких препаратів вимагає особливого підходу, адаптованого до характеристик рослинних комплексів та готових виробів на їх основі. Спектрофотометрія в цьому контексті є однією з найбільш ефективних технік, що дозволяє з точністю визначати наявність і концентрацію активних речовин у рослинних ЛП завдяки вимірюванню поглинання світла речовинами на певних довжинах хвиль.

Тому спектрофотометрія була обрана для визначення БАР у таблетках що розроблюються.

Дослідження проводилися на базі кафедри ботаніки НФаУ під керівництвом асп. Яременко М. С. та д.ф.н. , проф. Гонтової Т. М.

Ідентифікацію БАР проводили уніфікованим спектрофотометричним методом, що наведено у ДФУ 2.1, монографії «Глоду листя та квітки^N». Ця методика заснована на визначенні флавоноїдів після реакції із сумішшю борної і щавлевої кислот у суміші мурашиної та оцтової кислот [152].

Вихідний розчин (витяжка листя Айру звичайного). 0,500 г здрібненого на порошок листя Айру звичайного поміщають у колбу місткістю 200 мл, додають 40

мл *етанолу* (60 %, об/об) *P*, нагрівають на водяній бані за температури 60 °C протягом 10 хв, обережно струшуючи, охолоджують і фільтрують крізь тампон із вати у мірну колбу місткістю 100 мл. Поміщають тампон із вати із залишком сировини у ту саму колбу місткістю 200 мл, додають 40 мл *етанолу* (60 %, об/об) *P*, знову нагрівають у водяній бані за температури 60 °C протягом 10 хв, обережно струшуючи, охолоджують і фільтрують у мірну колбу місткістю 100 мл. Колбу місткістю 200 мл і фільтр обполіскують додатковою кількістю *етанолу* (60 %, об/об) *P*, переносять у ту саму мірну колбу місткістю 100 мл, доводять об'єм суміші *етанолом* (60 %, об/об) *P* до 100 мл і фільтрують.

Вихідний розчин (сухий екстракт, таблетки). Приблизно 0,2 г маси порошку (подрібненої таблетки або сухого екстракту) розчиняли у колбі місткістю 100 мл, доводили об'єм розчину *етанолом* (70 % об/об) *P* до позначки і перемішували.

Випробовуваний розчин 0,5 мл вихідного розчину поміщають у круглодонну колбу та упарюють насуху під зниженим тиском. Одержаний залишок за допомогою 8 мл суміші *метанол P - оцтова кислота безводна P* (10 : 100) переносять у мірну колбу місткістю 25 мл. Обполіскують круглодонну колбу 3 мл суміші *метанол P - оцтова кислота безводна P* (10:100) і одержаний розчин поміщають у ту саму мірну колбу місткістю 25 мл. До одержаного розчину додають 10,0 мл розчину, що містить 25,0 г/л *борної кислоти P*, 20,0 г/л *щавлевої кислоти P* у *мурашиній кислоті безводній P*, і доводять об'єм розчину *оцтовою кислотою безводною P* до 25,0 мл.

Компенсаційний розчин. 5,0 мл вихідного розчину поміщають у круглодонну колбу та упарюють насуху під зниженим тиском. Одержаний залишок за допомогою 8 мл суміші *метанол P - оцтова кислота безводна P* (10 : 100) переносять у мірну колбу місткістю 25 мл. Обполіскують круглодонну колбу 3 мл суміші *метанол P - оцтова кислота безводна P* (10 : 100) і одержаний розчин поміщають у ту саму мірну колбу місткістю 25 мл. До одержаного розчину додають 10,0 мл *мурашиної кислоти безводної P* і доводять об'єм розчину *оцтовою кислотою безводною P* до 25,0 мл.

Оптичну густину випробовуваного розчину вимірюють відносно компенсаційного розчину через 30 хв після приготування. Ультрафіолетовий спектр поглинання одержаного розчину на ділянці від 350 до 500 нм повинен мати один максимум - за довжини хвилі (410 ± 2) нм (рис. 5.1).

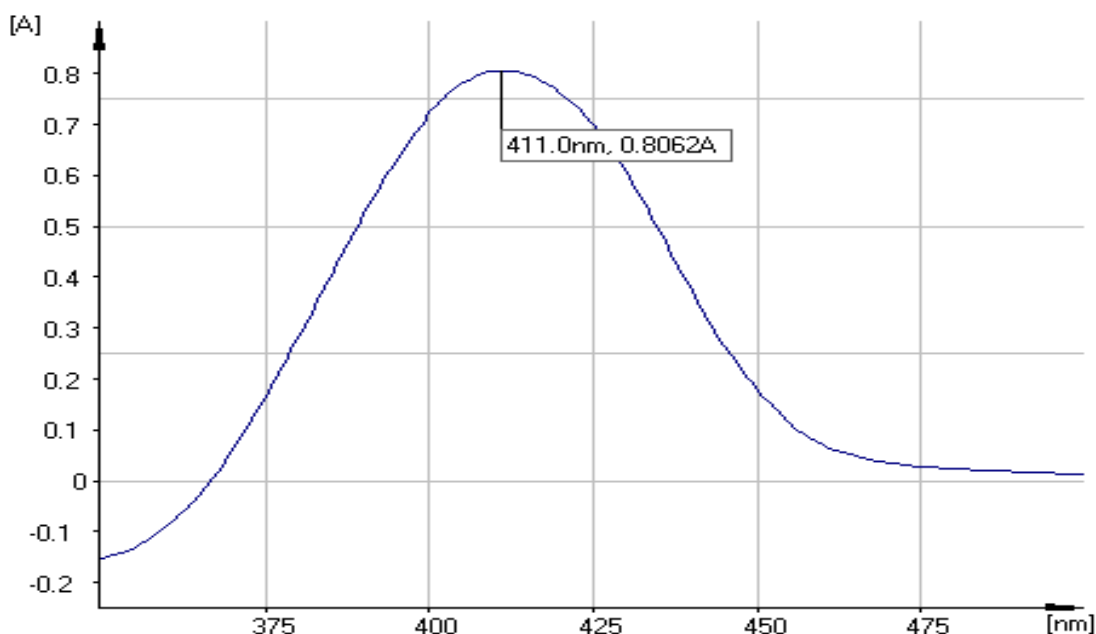


Рис. 5.1 Типовий спектр поглинання листа Аїру звичайного у дослідженні кількісного вмісту суми флавоноїдів

Визначення кількісного вмісту суми флавоноїдів проводять описаним вище спектрофотометричним методом у перерахунку на гіперозид. Оптичну густину випробовуваного розчину вимірюють відносно компенсаційного розчину через 30 хв після приготування за довжини хвилі (410 ± 2) нм.

Вміст флавоноїдів, у перерахунку на гіперозид, в абсолютно сухій сировині обчислювали у відсотках за формулою 5.2:

$$x (\%) = \frac{A \times 100 \times 25}{m \times 0,5 \times 405}, \quad (5.1)$$

де A – оптична густина випробовуваного розчину за довжини хвилі (410 ± 2) нм;
 m – маса наважки випробовуваного зразка, г.

Отримані результати наведені у табл. 5.1.

Таблиця 5.1

Результати кількісного визначення експериментальних зразків таблеток

№	Маса наважки, г	Оптична густина, А	Вміст суми флавоноїдів у перерахунку на гіперозид, г
1	0,6296	0,4985	0,0615
2	0,5950	0,4868	0,0600
3	0,6550	0,5072	0,0626
4	0,6412	0,4996	0,0616
5	0,6342	0,4961	0,0612
6	0,6204	0,4927	0,0608

Примітка. $n = 5$; $p < 0,05$.

Середнє значення вмісту суми флавоноїдів у перерахунку на гіперозид становить $0,0613 \pm 0,0003$.

5.2 Обговорення результатів фармакологічних досліджень

Фармакологічні дослідження є ключовим етапом у вивченні ЛЗ, що дозволяє оцінити їх ефективність, безпеку та механізми дії. У межах цього етапу проводиться аналіз біологічної активності препарату за допомогою сучасних методів, які охоплюють як *in vitro*, так і *in vivo* моделі. Такі дослідження спрямовані на визначення основних фармакологічних властивостей, а також на оцінку потенційних токсичних ефектів.

Визначення фармакологічної ефективності нових ЛЗ полягає у низці послідовних етапів, з яких ключовими є оцінка токсичності щодо різних біологічних об'єктів і визначення фармакологічної активності.

Сучасні підходи, відповідні принципам біоетики, передбачають використання спеціально культивованих клітин, які мають маркери певної патології або механізми її розвитку. Для оцінки протипухлинної активності застосовують лінії злоякіснотрансформованих клітин.

На першому етапі таких досліджень проводять аналіз цитотоксичного або цитостатичного впливу, що визначається за показником інгібувальної концентрації IC50 — концентрації досліджуваної речовини, яка пригнічує проліферацію або має цитотоксичний ефект для 50% клітин порівняно з контролем.

Дослідження також охоплюють аналіз морфофункціональних змін у клітинах, спричинених дією лікарської речовини. Особливу увагу приділяють ЯЦС, яке збільшується з підвищенням активності клітин. У таких клітинах спостерігається деконденсація активного хроматину в ядрі, що бере участь у процесах транскрипції — перенесенні генетичної інформації на матричну РНК, яка потім використовується для синтезу білків у цитоплазмі. Активізація синтетичних і проліферативних процесів у клітинах може свідчити про запалення або злоякісний ріст. Водночас зменшення площі ядра відносно цитоплазми в трансформованих клітинах під дією певних речовин свідчить про пригнічення клітинної проліферації, що є показником фармакологічної активності [153].

Дослідження проводилися під керівництвом Л. В. Гарманчук та І. В. Белінської, співробітників ННЦ "Інститут біології та медицини" Київського національного університету імені Тараса Шевченка, Україна.

Вивчення біологічної активності зразків з СЕЛАЗ та ТДК проводили на культивованих злоякіснотрансформованих клітинах лінії Hela, які є важливими моделями для оцінки протипухлинних властивостей. Ці клітини несуть на своїй поверхні маркери патологічних станів та характеризуються механізмами прогресування захворювання. Для визначення цитотоксичної та цитостатичної активності використовували МТТ-тест, що дозволяє кількісно оцінити рівень інгібувального впливу речовини.

Клітини висівали у 96-лункові планшети в концентрації 1×10^5 клітин/мл в об'ємі 100 мкл. Через добу культивування до них додавали суміш СЕЛАЗ + ТДК у діапазоні концентрацій від 0,1 до 4 мг/мл, а через 24 години проводили аналіз.

Як показують результати МТТ-тесту (рис. 5.2), екстракт у концентраціях 0,01–0,25% не виявляв значного цитотоксичного впливу, зберігаючи життєздатність клітин у межах 87,6–120,4%. Однак у діапазоні концентрацій 0,8–4,0% спостерігалось суттєве зниження кількості живих клітин у 2–6 разів. Значення інгібувальної концентрації (IC50), що характеризує концентрацію, яка пригнічує проліферацію 50% клітин, становило 0,63 мг/мл (рис. 5.3).

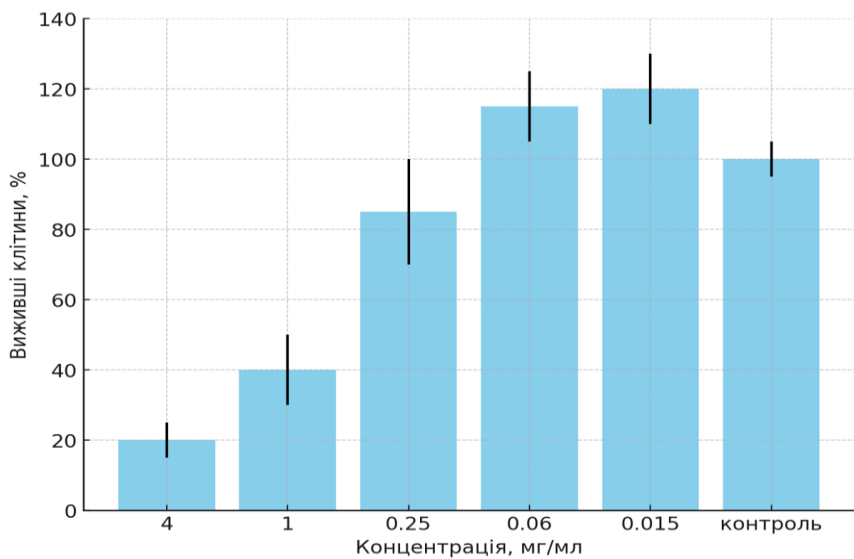


Рис. 5.2 Гістограма виживаності клітин лінії Hela за дії комбінації СЕЛАЗ і ТДК

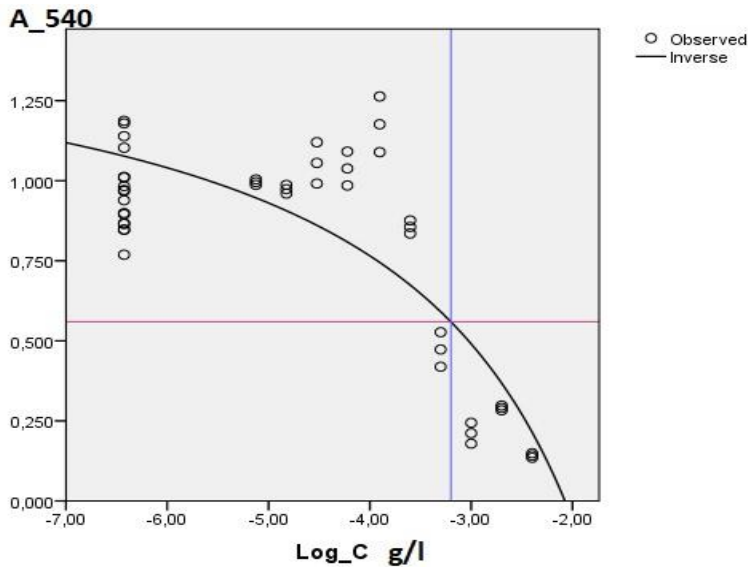


Рис. 5.3 Залежність концентрації живих клітин від концентрації АФІ

Додатково проводили аналіз ЯЦС, яке є критичним показником для оцінки проліферативної активності клітин. У контрольній групі близько третини клітин мали ЯЦС $>0,2$, майже половина перебувала в межах $0,1-0,2$, і лише шоста частина – $<0,1$. Під дією екстракту Аїру суттєво зростала кількість клітин із ЯЦС $<0,1$, що свідчить про зменшення активності, зниження метаболізму та інгібування пухлинного росту (рис. 5.4, 5.5).

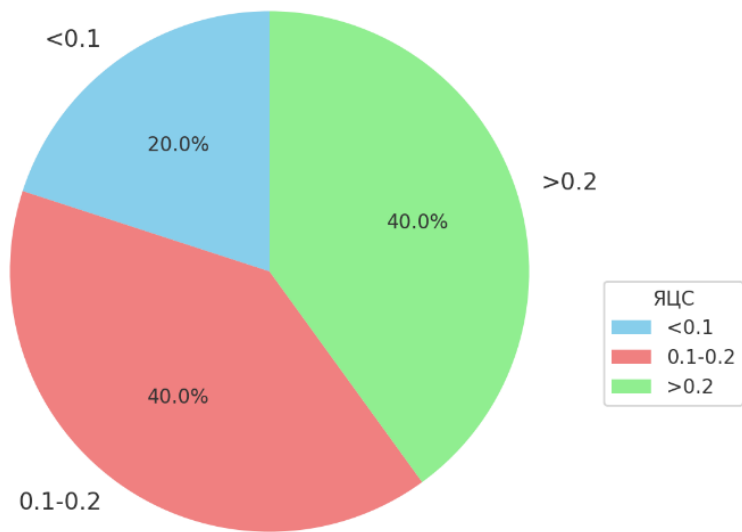


Рис. 5.4 Розподіл клітин за ЯЦС у контрольному зразку

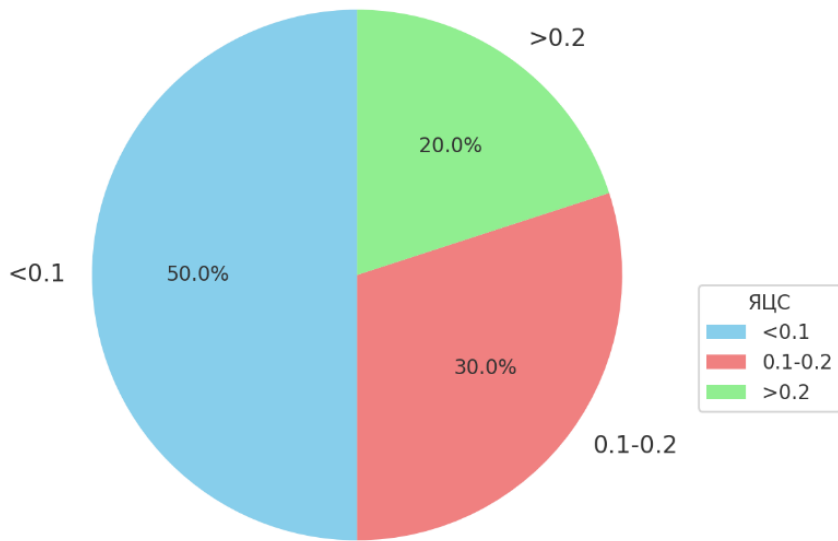


Рис. 5.5 Розподіл клітин за ЯЦС у зразку з АФІ

Морфометричні виміри також підтвердили ці дані. У контрольній групі клітини демонстрували високий рівень активності з великими ядрами та високим ступенем деконденсації хроматину (рис. 5.6). Після дії екстракту об'єм ядер зменшувався, що свідчить про пригнічення синтетичних і проліферативних процесів (рис. 5.7).

Результати дослідження дозволяють стверджувати, що препарат має виражену антипроліферативну та протизапальну активність, що робить його перспективним засобом для лікування запальних захворювань ШКТ.

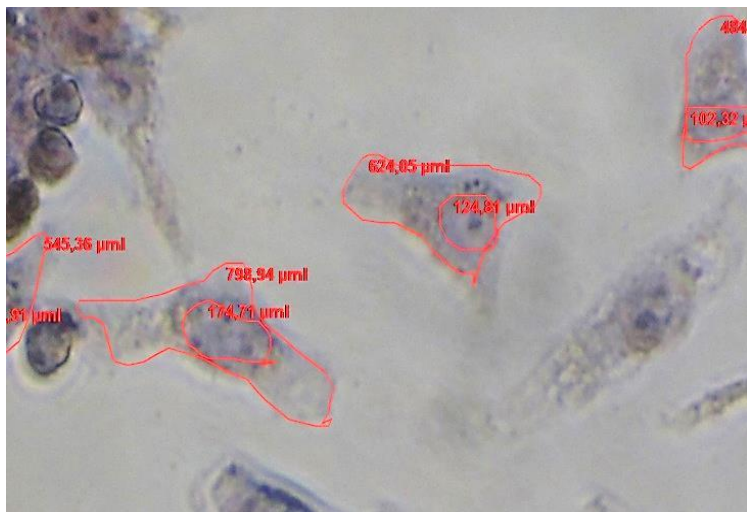


Рис. 5.6 Типові зображення клітин Hela у контрольному зразку (морфометричні виміри, збільшення x320)

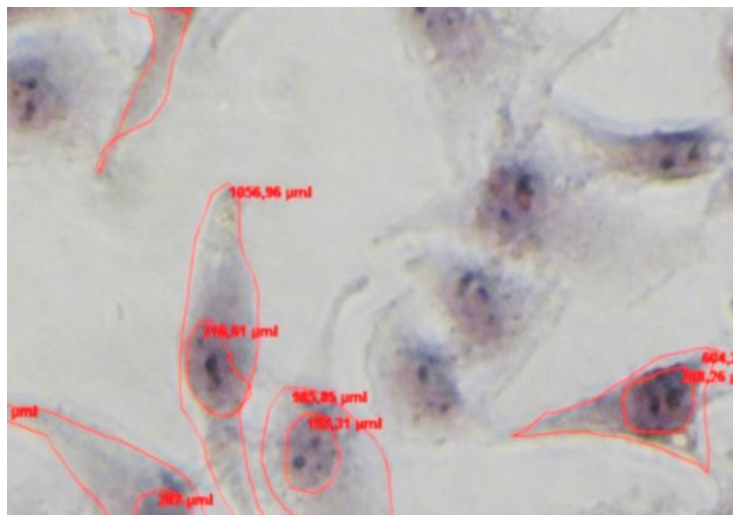


Рис. 5.7 Типові зображення клітин Hela у зразку з АФІ (морфометричні виміри, збільшення x320)

Визначення середньо-ефективної дози АФІ є важливим кроком у проведенні дослідження, оскільки вона визначає майбутню терапевтичну ефективність лікарського засобу [51]. Під час досліджень рослинних екстрактів, зазвичай у зв'язку з їхньою низькою токсичністю і неможливістю розрахувати середньо-ефективну дозу, проводиться визначення умовно-терапевтичної дози на основі скринінгових досліджень певних видів активності залежно від фармакологічних властивостей діючої речовини [99, 154]. Листя Аїру містять у своєму складі флавоноїди, які виявляють протизапальний, репаративний, спазмолітичний та інші ефекти [155]. Нами були проведено дослідження з визначення умовно-терапевтичної дози екстракту за розрахунком антиексудативної активності на моделях гострого карагенінового і зимозанового запалення.

Усі експерименти на тваринах проводили згідно з вимогами комісії з біоетики НФаУ та «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», що узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментальних і інших наукових цілей» (Страсбург, 1986 р.) та Першого Національного конгресу з біоетики (Київ, 2001). Дослідження проводили на базі кафедри паталогічної фізіології НФаУ під керівництвом д. мед. н., доц. Гнатюк В. В.

Для встановлення умовно терапевтичної дози СЕЛАЗ дослідження проводили на 72 білих нелінійних щурах масою (260 ± 40) г, які були розподілені на 12 груп по 6 тварин в кожній, де 1 та 7 групи – контрольна патологія (КП). Досліджувану речовину – сухий екстракт листя Аїру – вводили у вигляді суспензії внутрішньошлунково у дозах 10, 20, 30, 40 та 50 мг/кг за 1 годину до субплантарного введення флогогенів. На групах 1-6 досліджували гостре карагенінове запалення – 0,05 мл 1 % розчину карагеніну. На групах 7-12 досліджували гостре зимозанове запалення – 0,1 мл 2 % суспензії. Об'єм стоп вимірювали за допомогою механічного плетизмометра LE7500 (Spain). Для карагенінового запалення вимірювання проводили до і через 1, 2, 3 та 4 години після введення флогогену, для зимозанового запалення – до і через 0,5, 1, 2 та 3 години після введення флогогену. Умовно-терапевтична доза була визначена на основі найвищих показників антиексудативної активності за карагенінового і зимозанового набряках [51].

Гостре асептичне карагенінове запалення відтворювали субплантарним введенням 1% розчину карагеніну в об'ємі 0,2 мл на тварину через 1 годину після внутрішлункового введення суспензії досліджуваного ЛЗ та препаратів порівняння [51]. Вимірювання величини набряку лап у щурів проводили через 1, 2, 3 години за допомогою механічного плетизмометра LE7500 (Spain).

Антиексудативну активність визначали за ступенем зменшення набряку у дослідних тварин порівняно з контролем і обчислювали за формулою, наведеною у 2 розділі даної роботи [96]:

Результати досліджень наведені на рис. 5.8 та 5.9.

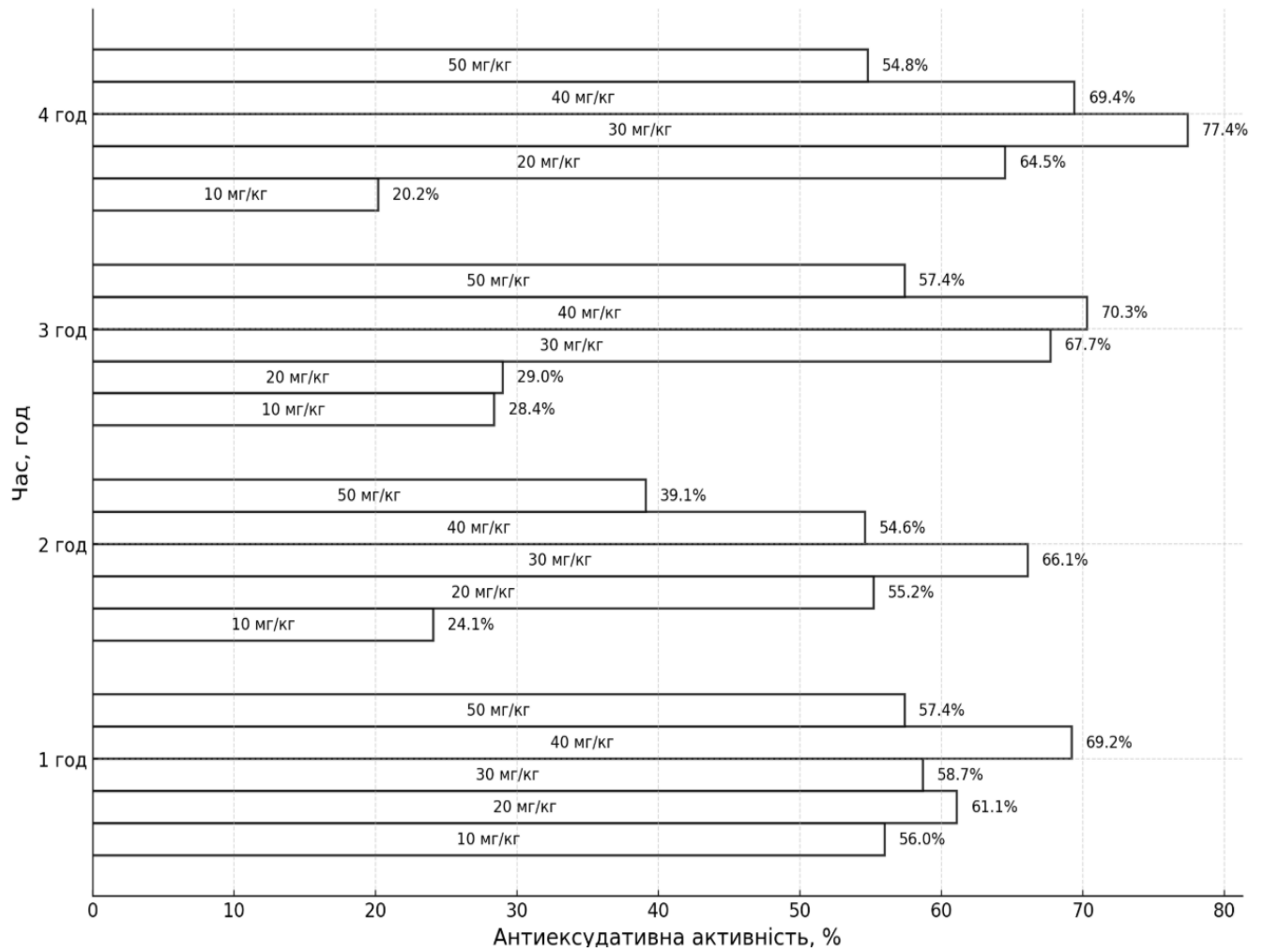


Рис. 5.8 Показники антиексудативної активності сухого екстракту листя Аїру звичайного на моделі гострого асептичного карагенінового запалення

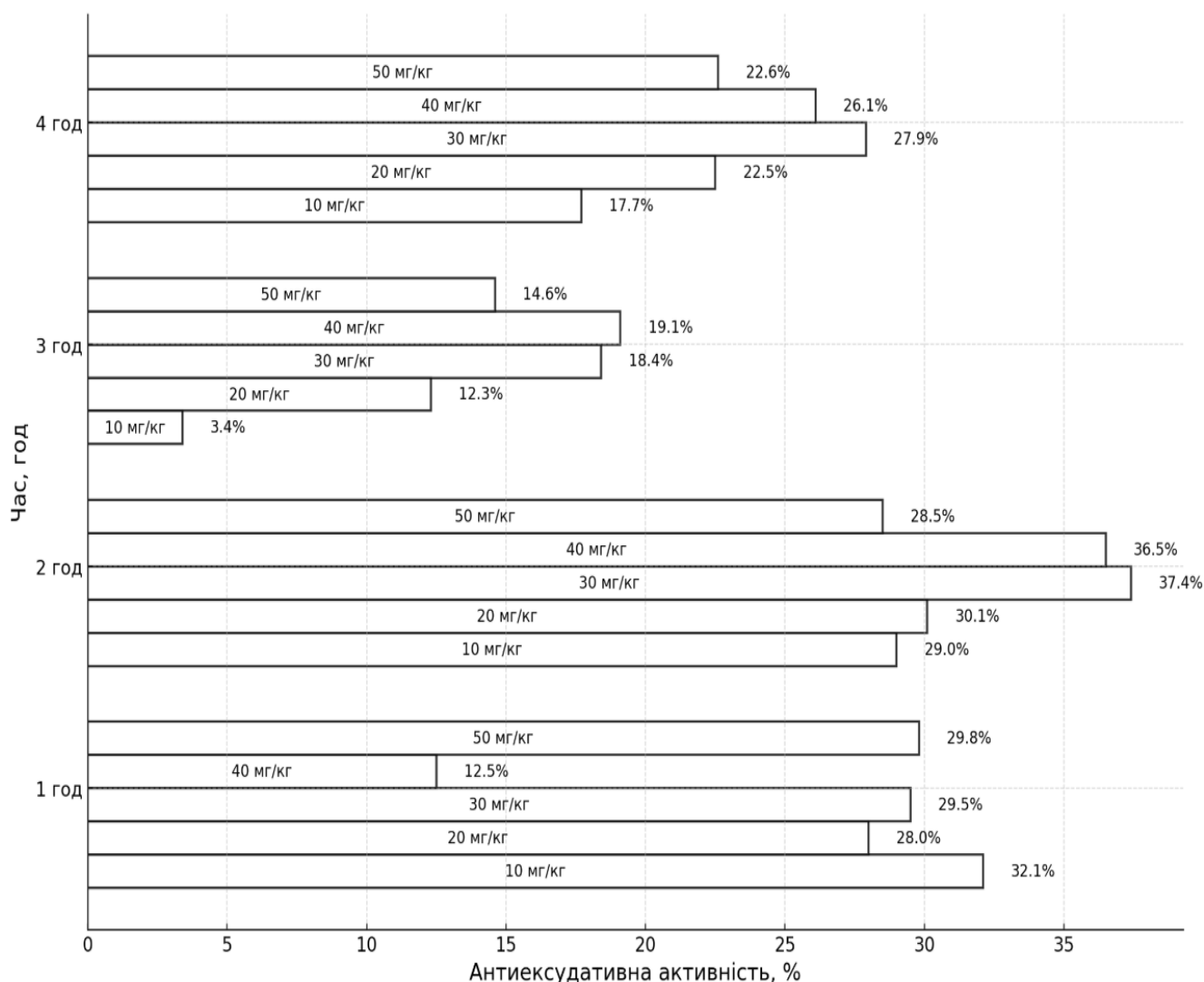


Рис. 5.9 Показники антиексудативної активності сухого екстракту листя Аїру звичайного на моделі гострого асептичного зимозанового запалення

Згідно з результатами дослідження, зображеними на рис 5.8 і 5.9, було встановлено, що середній показник антиексудативної активності сухого екстракту листя Аїру на моделі гострого карагенінового запалення становив 32,2% за дози 10 мг/кг, 52,5% за дози 20 мг/кг, 67,5% за дози 30 мг/кг, 65,9% за дози 40 мг/кг. Подальше збільшення дози сухого екстракту до 50 мг/кг не викликало підвищення антиексудативної активності і склало 52,2%.

Визначення антиексудативної активності сухого екстракту листя Аїру на моделі гострого зимозанового запалення також показало наявність протизапальної активності у досліджуваній речовини. При цьому рівень антиексудативної активності був нижчими порівняно з карагеніновим набряком, але тенденція

підвищення активності залежно від дози зберігалася: 10 мг/кг – 19,8%; 20 мг/кг – 21,7%, 30мг/кг – 27,7%, 40 мг/кг – 23,7%, 50 мг/кг – 22,9%.

Проведені скринінгові дослідження показали, що найвищі показники антиексудативної активності екстракт листя Аїру виявляє у дозі 30 мг/кг. На більш високих дозах підвищення антиексудативної активності не спостерігалось і навіть було зареєстровано їх зниження. Відповідно до отриманих результатів доза 30 мг/кг була взята за умовно-терапевтичну.

Вибір умовно-терапевтичної дози кверцетину (5 мг/кг) ґрунтувався на аналізі сучасних літературних джерел [133–136].

Для вивчення терапевтичного потенціалу комбінації СЕЛАЗ та ТДК було проведено дослідження антиексудативної активності зразків як окремо, так і в їхній суміші на моделі гострого асептичного карагенінового запалення. Визначення проводили на 42 білих нелінійних щурах масою 430-460 г на моделі гострого асептичного карагенінового запалення. Дослідні тварини були розподілені на 6 груп по 6 тварин у кожній: 1 група – контроль без лікування; 2 група – тварини, що отримували СЕЛАЗ (30 мг/кг); 3 група – тварини, що отримували таблетовану форму СЕЛАЗ (30 мг/кг) + кверцетину (5 мг/кг); 4 група – тварини, що отримували таблетовану форму СЕЛАЗ (30 мг/кг) + ТДК (5 мг/кг у перерахунку на кверцетин у чистому вигляді); 5 група – тварини, що отримували препарат порівняння «Вікаїр» таблетки (номер 0017780, виробництво «ARTERIUM») у дозі 3 мг/кг з перерахунком по Аїру, 6 група – тварини, що отримували препарат порівняння «Диклофенак-Євро» таблетки (номер PDU20002, виробництво «Юнік Фармасьютікал Лабораторіз») у дозі 8 мг/кг. Всі тверді форми вводилися у вигляді суспензії внутрішньошлунково (табл. 5.2).

За результатами, вказаними у табл. 5.2, найбільшу антиексудативну активність із досліджуваних засобів на основі СЕЛАЗ виявила композиція СЕЛАЗ + ТДК у формі таблеток – 71,3%, що було вище за показники СЕЛАЗ та комбінації СЕЛАЗ із кверцетином у чистому вигляді.

Таблиця 5.2

**Антиексудативна активність СЕЛАЗ та ТДК на моделі гострого асептичного
карагенінового запалення**

Досліджувана група	Розмір лапи (в ум.од.)/антиексудативна активність (%)				
	на початку	1 год	2 год	3 год	Середнє
Контроль	1,27 ± 0,05	1,85 ± 0,04	1,70 ± 0,05	1,60 ± 0,05	—
СЕЛАЗ, 30 мг/кг	1,11 ± 0,02*	1,36 ± 0,04* 58,2	1,26 ± 0,03* 65,8	1,21 ± 0,03* 69,8	63,5
СЕЛАЗ 30 мг/кг + кверцетин 5 мг/кг	1,18 ± 0,06	1,38 ± 0,05* 65,0	1,31 ± 0,05* 68,8	1,26 ± 0,05* 75,4	68,8
СЕЛАЗ 30 мг/кг + ТДК, 5 мг/кг	1,04 ± 0,04*	1,23 ± 0,03 */**/# 68,5	1,17 ± 0,03 */# 69,6	1,11 ± 0,04 */# 78,4	71,3
Вікаїр, 1,26 мг/кг	1,09 ± 0,03*	1,39 ± 0,03* 0,03*/## 47,3	1,32 ± 0,03* 0,03*/## 45,8	1,26 ± 0,03* 0,03*/## 47,2	46,8
Диклофенак, 8 мг/кг	1,09 ± 0,03*	1,27 ± 0,03* 0,03*/# 70,2	1,19 ± 0,04* 0,04*/# 78,1	1,13 ± 0,03* 0,03*/# 87,9	77,1

Примітка. * - достовірність відносно контролю, $p < 0,05$; ** - достовірність відносно СЕЛАЗ, $p < 0,05$; # - достовірність відносно вікаїру, $p < 0,05$; ## - достовірність відносно диклофенаку, $p < 0,05$.

Додавання кверцетину до СЕЛАЗ підвищує антиексудативну активність з 63,5 до 68,8%, що пояснюється поєднанням впливу на різні медіатори запалення: циклооксигеназу (ефект екстракту листя Аїру) [156] та лейкотрієни (кверцетин) [157]. А використання в комбінації з ТДК ще більше підвищує антиексудативну активність таблеток за рахунок більш високої біодоступності досліджуваних речовин.

Показники антиексудативної активності композиції СЕЛАЗ + ТДК, визначені в різні проміжки часу, були достовірно кращими порівняно з «Вікаїром», а середній показник на 24,5% вищий. При цьому антиексудативна активність композиції була нижчою порівняно з синтетичним ЛЗ «Диклофенак» та нижчою на 6% з достовірною різницею лише в першу годину після початку експерименту.

Проведені дослідження свідчать про високий потенціал нової комбінації та доцільність її подальших досліджень з метою визначення більш специфічних фармакологічних властивостей та можливостей лікування запальних захворювань ШКТ.

Перерахунок дози з щура на людину здійснювали відповідно до формули, наведеної у розділі 2 цієї роботи, з використанням таких даних: середня маса щурів – 0,45 кг, маса людини – 70 кг. За результатами перерахунку доза для людини становила: СЕЛАЗ – 5,67 мг/кг, кверцетину – 0,95 мг/кг.

5.3 Розроблення специфікації на таблетки

Для забезпечення високої якості, ефективності та безпеки таблеток критично важливими є такі параметри контролю: «Опис», «Ідентифікація», «Середня маса», «Розпадання», «Кількісне визначення діючої речовини», «Мікробіологічна чистота», «Стійкість до роздавлювання» та «Розпадання».

У межах розроблення проекту МКЯ ці критерії були інтегровані як основні показники [158]. Деталі специфікації для розроблюваних таблеток наведені у табл. 5.5.

Таблиця 5.3

Специфікація на таблетки

Показник якості	Критерії прийнятності	Методи контролю
Опис	Таблетки круглої двоопуклої форми з рівною поверхнею, коричневого кольору з жовтуватим відтінком, зі специфічним запахом Аїру. Допускається мармуровість	Органолептичний
Ідентифікація	Визначення проводять спектрофотометричним методом. УФ спектр поглинання одержаного розчину в ділянці від 350 до 500 нм повинен мати максимум за довжини хвилі (410 ± 2) нм	ДФУ 2.1
Середня маса	Маса не більш ніж 2 табл. із 20, визначена індивідуально, може відхилятися від середньої маси більш ніж на 5 %; жодна індивідуальна маса не має відхилятися від середньої маси більш ніж на 10 %. Від 595 до 655 мг $(625 \text{ мг} \pm 5 \%)$	ДФУ, 2.9.5
Стираність	Не більше 1 %	ДФУ, 2.9.7
Стійкість до роздавлювання	Не нижче 40 Н	ДФУ, 2.9.8
Розпадання	Не більше 15 хв	ДФУ, 2.9.3
Мікробіологічна чистота	Загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів: не більше 10^3 бактерій і не більше 10^2 грибів (сумарно) в 1 г	ДФУ, 2.6.12, 2.6.13, 5.1.4
Кількісне визначення вмісту суми флавоноїдів	Вміст суми флавоноїдів в 1 таблетці не менше $0,06 \pm 0,003$ у перерахунку на гіперозид	ДФУ, 2.2.25 (метод абсорбційної спектрофотометрії)

5.4 Дослідження стабільності таблеток

Для забезпечення високої якості лікарських препаратів, критично важливим є вивчення стабільності ЛЗ, що дозволяє гарантувати їх безпеку та ефективність протягом всього строку використання.

Стабільність препарату, як показник якості, визначається за такими параметрами: «Опис», «Ідентифікація», «Середня маса», «Стираність», «Стійкість до роздавлювання», «Розпадання», «Розчинення», «Мікробіологічна чистота» та «Кількісне визначення».

Аналіз стабільності сухого екстракту листя Аїру і таблеток на його основі був проведений з метою встановлення оптимальних умов та строків придатності у процесі зберігання. Для аналізу стабільності були отримані три дослідні серії таблеток у блістерному упакованні. Таблетки зберігалися 27 місяців за температури $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ та відносної вологості $(60 \pm 5) \%$. Під час довгострокових тестів здійснювали контроль кожні 3 місяці протягом першого року та кожні 6 місяців протягом другого року зберігання (місяці 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 27). Результати наведено у табл. 5.6.

Результати вивчення стабільності таблеток комбінованого складу процесі зберігання за температури (25 ± 2) °C

Показник якості	Критерії прийнятності	Номер серії	Термін зберігання, міс.							
			Довгострокове зберігання (температура (25 ± 2) °C, відносна вологість (60 ± 5) %)							
			0	3	6	9	12	18	24	27
Опис	Таблетки круглої двоопуклої форми з рівною поверхнею, коричневого кольору з жовтуватим відтінком, зі специфічним запахом Airu	1	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
		2	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
		3	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Ідентифікація	Ультрафіолетовий спектр поглинання у ділянці від 350 до 500 нм повинен мати максимум за довжини хвилі (410 ± 2) нм	1	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
		2	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
		3	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Середня маса	Від 595 до 655 мг (625 мг ± 5 %)	1	625	623	622	620	618	616	615	614
		2	625	624	623	621	620	618	617	616
		3	625	626	624	623	621	619	618	617
Стираність	Не більше 1 %	1	0,157	0,154	0,155	0,16	0,16	0,151	0,164	0,151
		2	0,158	0,163	0,161	0,163	0,15	0,163	0,155	0,149
		3	0,152	0,163	0,154	0,162	0,155	0,151	0,157	0,161
Стійкість до роздавлювання	Не нижче 40 Н	1	57,903	58,893	59,013	58,298	59,754	59,125	61,515	60,741
		2	59,181	59,247	59,338	57,622	58,121	58,632	58,083	60,926
		3	59,252	60,004	59,175	59,022	61,172	56,994	60,034	60,328
Час дезінтеграції	Не більше 15 хв	1	9,523	9,561	9,534	9,452	9,733	9,245	9,543	9,715
		2	9,675	9,554	9,743	9,74	9,523	9,594	9,594	9,304
		3	9,409	9,551	9,733	9,253	9,237	9,743	9,375	9,74
Мікробіологічна чистота	До 10 ³ бактерій, 10 ² грибів (сумарно) в 1 г	1	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
		2	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
		3	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Кількісне визначення	Вміст суми флавоноїдів не менше 0,060 ± 0,003	1	0,0613	0,0613	0,0613	0,0613	0,0613	0,0612	0,0612	0,0611
		2	0,0612	0,0612	0,0612	0,0612	0,0612	0,0611	0,0612	0,0610
		3	0,0615	0,0615	0,0615	0,0615	0,0612	0,0615	0,0611	0,0610

Висновки до розділу 5

1. За допомогою МТТ-тесту встановлено, що суміш СЕЛАЗ і ТДК виявляє цитотоксичну та цитостатичну активність відносно пухлинних клітин лінії Hela. Визначено показник IC50 - 0,63 мг/мл. Морфологічний аналіз і дослідження ЯЦС підтвердили, що виявлена активність свідчить про протизапальні та антипроліферативні властивості комбінації СЕЛАЗ і ТДК.

2. За результатами проведених досліджень гострого асептичного карагенінового запалення та гострого асептичного зимозанового запалення встановлено умовно-терапевтичну дозу, які після перерахунку на дозу людини становила СЕЛАЗ – 5,67 мг/кг.

3. На моделі гострого асептичного карагенінового запалення доведено доцільність комбінації СЕЛАЗ та ТДК. Установлено, що середній показник антиексудативної активності композиції СЕЛАЗ + ТДК був на 24,5% вищий за показник препарату порівняння (Вікаїр).

4. Запропоновано метод ідентифікації флавоноїдів уніфікованим спектрофотометричним методом. Розроблено критерій прийнятності: спектр поглинання одержаного розчину на ділянці від 350 до 500нм повинен мати один максимум за довжини хвилі (410 ± 2) нм.

5. Розроблено методику кількісного визначення флавоноїдів у складі комбінованих таблеток методом спектрофотометрії, що становило $0,0613 \pm 0,0003$ у перерахунку на гіперозид.

6. Відповідно до вимог ДФУ було проаналізовано основні органолептичні, фізичні та фармакотехнологічні показники якості таблеток, включаючи опис, ідентифікацію, кількісне визначення активних речовин, середню масу, стиранисть, стійкість до роздавлювання, розпадання, розчинення та мікробіологічну чистоту.

7. Експериментальні дослідження підтвердили, що розроблений препарат зберігає стабільність протягом 27 місяців. Визначено що допустимий термін зберігання становить 24 місяці у блістерному пакуванні за температури не вище 25 °С.

Результати експериментальних досліджень цього розділу наведено у таких публікаціях:

1. Pharmacological and technological studies in the development of tablet composition with acorus calamus leaf extract / O. Andryushayev, Y. Samoilov, V. Hnatiuk, O. Ruban, M. Velia, M. Savokhina. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2024. 3(49). P. 27–36.

2. Скринінг біологічної активності екстракту листя айру звичайного / Л. В. Гарманчук, О. А. Рубан, О. В. Андрюшаєв, І. В. Белінська, Ю. С. Маслій, Р. Ф. Єрмоменко. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матеріали VI Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф (м. Харків, 11-12 листоп. 2021 р). Харків: НФаУ, 2021. С. 272-274.

3. Рубан О. А., Гнатюк В. В., Андрюшаєв О. В., Самойлов Є. Л., Маслій Ю. С., Гонтова Т. М. Спосіб отримання фармацевтичної композиції у формі таблеток, до складу якої входить сухий екстракт листя айру звичайного та тверда дисперсія кверцетину, для лікування запальних та виразкових захворювань шлунково-кишкового тракту: патент № 153794 України на корисну модель, № заявки u202205072; заявл. 28.12.2022; опубл. 30.08.2023, бюл. 35/2023.

4. Andryushayev O. V., Ruban O. A. Optimizing the production process for tablets with acorus calamus leaf extract. *Modern achievements of pharmaceutical technology: Collection of XI International Scientific-Practical Conference*, (November 27, 2024, Kharkiv). Kharkiv: NUPh, 2024. P. 157.

ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні теоретично та практично обґрунтовано склад і технологію виробництва таблеток з екстрактом листя Аїру звичайного.

1. За результатом огляду літературних джерел була встановлено доцільність створення комбінованого препарату на основі рослинної сировини для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту. Доведено доцільність використання листя Аїру звичайного як компонента нового лікарського препарату із протизапальними та антибактеріальними властивостями. Установлена можливість додаткового введення дисперсії кверцетину для потенціювання терапевтичної дії.

2. Експериментально обґрунтовано параметри екстракції біологічно-активних речовин з листя Аїру звичайного методом ремацерації з використанням ультразвуку та поверхнево-активних речовин. Визначено умови (70% етиловий спирт, ступінь подрібнення сировини 1-2 мм, температура 70 °С, співвідношення сировини до екстрагента 1:15, тривалість 45 хвилин, 3 кратний злив витяжки, концентрація твіну 80 в екстрагенті 0,1%), що дозволили значно підвищити вихід біологічно-активних речовин і забезпечити збереження їхньої біологічної активності.

3. Установлено раціональний спосіб одержання сухого екстракту листя Аїру звичайного, який полягає у введенні носія до рідкої витяжки з подальшим упарюванням та висушуванням під вакуумом. Виявлено оптимальний носій (Microcel 200 та Kollidon CL у концентрації відносно сухого залишку екстракту 60 та 30% відповідно) для забезпечення необхідних технологічних властивостей сухого екстракту.

4. У результаті досліджень розроблено комбіновану лікарську форму у вигляді таблеток, що містить сухий екстракт листя Аїру звичайного та тверду дисперсію кверцетину. Раціональний підбір допоміжних речовин (Ac-Di-Sol 10% , Lubripharm SSF 1%) забезпечив високу механічну міцність таблеток та оптимальний час розпадання готового лікарського препарату.

5. Експериментально підтверджено високу антиексудативну та протизапальну активність комбінації сухого екстракту листя Аїру звичайного і твердої дисперсії кверцетину. На моделі гострого асептичного запалення встановлено, що антиексудативна активність препарату перевищує показники препарату порівняння (Вікаір) на 24,5%.

6. Розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення флавоноїдів у складі таблеток методом спектрофотометрії. Запропоновано критерії контролю якості відповідно до вимог Державної фармакопеї України, зокрема параметри розпадання, міцності, мікробіологічної чистоти таблеток.

7. Дослідження стабільності таблеток підтвердили збереження фармакотехнологічних властивостей протягом 24 місяців під час їх зберігання у блістерному пакуванні за температури не вище +25 °С.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Колеснікова О. В., Радченко А. О. Сучасний погляд на вік-асоційовані захворювання шлунково-кишкового тракту. Огляд. *Сучасна гастроентерологія*. 2022. № 5-6 (127-128). С. 47–57.
2. Безкровна К. С. Розробка складу, технології та дослідження таблеток на основі родовика екстракту: дис. ... канд. фарм. наук: 64.605.015 / НФаУ. Х., 2021. 290 с.
3. Пастрик Т. В. Управління хворобою та якість життя осіб із хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту. *Наукові перспективи*. 2022. № 12 (30). С.1–10.
4. Сучасні аспекти ведення пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту та нирок в практиці сімейного лікаря : навч. посіб. для студ. VI курсу мед. ф-ту спец. 222 «Медицина», 228 «Педіатрія» за програмою навч. дисц. «Загальна практика – сімейна медицина» / Н. С. Михайловська, О. О. Лісова, М. О. Коновалова. Запоріжжя: ЗДМФУ, 2023. 220 с.
5. Степанов Ю. М., Скирда І. Ю., Петішко О. П. Хвороби органів травлення – актуальна проблема клінічної медицини. *Гастроентерологія*. 2019. Т. 53. № 1. С. 1–6.
6. Головацький А. С., Черкасов В. Г. Анатомія людини: підручник для ВМНЗ. Вид. 3-тє. Вінниця: Нова Книга, 2015. 455 с.
7. Курик О. Г., Коломоець М. Ю. Хронічний гастрит: сучасні клініко-морфологічні уявлення (лекція). *Клінічна та профілактична медицина*. 2018. № 1(4). С. 84–96.
8. Сабадишин Р. О. Виразкова хвороба шлунка: етіологічні та патогенетичні причини виникнення. *Ліки України*. 2021. № 7(253). С. 24–27.
9. Djuraeva B., Kuylibayeva I., Abdugafforov B. Intestinal diseases: duodenitis. *Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences*. 2023. № 3(12). С. 120–126.
10. Алгоритм діяльності сімейного лікаря при основних захворюваннях шлунково-кишкового тракту: навч.-метод. посіб. для студ. VI курсу мед. фак-ту

спец. «Лікувальна справа», «Педіатрія» за програмою навч. дисц. «Загальна практика – сімейна медицина» / Н. С. Михайловська, О. О. Лісова. Запоріжжя: ЗДМУ, 2019. 79 с.

11. Класифікації захворювань органів травлення: довідник / О. Я. Бабак та ін. за ред. Н. В. Харченко. Кіровоград: Поліум, 2015. 55 с.

12. Kelber O., Bauer R., Kubelka W. Phytotherapy in functional gastrointestinal disorders. *Digestive Diseases*. 2018. Т. 35. № 1. С. 36–42.

13. Pharmacotherapy of Gastropathy (Literature Review) / G. Yu et al. *Texas Journal of Medical Science*, 2023. 17. Р. 67–76.

14. Основи діагностики лікування та профілактики основних хвороб органів травлення: метод. посіб. для викладачів для підготовки до проведення практ. занять з дисц. «Внутрішня медицина» / Д. А. Лашкул, О. В. Назаренко. Запоріжжя: ЗДМУ, 2022. 172 с.

15. Немченко А. С., Куриленко Ю. Є., Погуляй А. О. Маркетинговий аналіз лікарських засобів для терапії хворих на виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки. *Pharmaceutical science and practice: problems, achievements, prospects*: матеріали III наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, (м. Харків, 15-16 квіт. 2021 р). Х.: НФаУ, 2021. С. 188-189.

16. Зубченко Т. М., Вітко А. М., Хамрокулова Ш. Б. Лікарські рослини в терапії запальних захворювань шлунку. *Теоретичні і практичні аспекти дослідження лікарських рослин*: матеріали IV Міжнар. наук.-практ. Internet-конф. м. Харків, 26-27 листоп. 2020 р. Х. : НФаУ, 2020. С. 105.

17. Чинчик Т. С. Фітотерапія захворювань органів шлунково-кишкового тракту. *Youth Pharmacy Science*: матеріали II Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків 7-8 груд. 2021 р. Харків: НФаУ, 2021. С. 93-95

18. Гастроцитопротекторні властивості лікарських рослин в фармакотерапії кислотозалежних захворювань ШКТ / Т. М. Потапова та ін. *Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації* : матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., Одеса, 8-9 квіт. 2016 р. Одеса. 2016. С. 149-153.

19. Ardalani H., Hadipanah A., Sahebkar A. Medicinal plants in the treatment of peptic ulcer disease: A Review. *Mini reviews in medicinal chemistry*. Vol. 20 (8). 2020. P. 662-702.

20. Андрюшаєв О. В., Рубан О.А., Маслій Ю. С. Дослідження з метою розробки таблеток на основі екстракту листя Аїру звичайного. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матеріали V Міжнар. наук.-практ. інтернет - конф., (м. Харків, 26 листоп. 2020 р). Харків: НФаУ, 2020. С. 78-79.

21. Аір звичайний [Електронний ресурс]. Фармацевтична енциклопедія. Режим доступу: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2660/air-zvichajnij> (дата звернення 09.11.2024). Назва з екрана.

22. Таллер О. Ю., Гонтова Т. М. Аналіз використання лепехи звичайної у медичній практиці та перспективи вивчення. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин*: матеріали I Міжнар. наук.-практ. Internet-конф., м. Харків, 20-21 берез. 2014 р. Х.: НФаУ, 2014. С. 160.

23. Підходи до розробки монографії «Лепехи звичайної кореневища» для включення у Державну фармакопею України / М. С. Яременко та ін. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2017. 1(49). С. 22–26.

24. Коранг Л. А., Деримедвідь Л. В. Антиексудативні властивості рідкого спиртово-водного екстракту листя аїру звичайного (*Acorus calamus* L.). *Pharmacology and Drug Toxicology*. 2019. 13(4). С. 263–269.

25. Коранг Л. А., Деримедвідь Л. В. Вплив водно-спиртового екстракту листя аїру звичайного на показники крові за умов карагенінового та гістамінового набряку у щурів. *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України, м. Харків, 19-20 верес. 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. С. 255-256.

26. Вплив екстракту листя лепехи звичайної (*Acorus calamus* L.) на показники холестазу та жовчовидільну функцію печінки за експериментального гепатиту / Л. В. Деримедвідь та ін. *Pharmacology and Drug Toxicology*. 2020. 14 (2). С. 114–121.

27. Деримедвідь Л. В., Коранг Л. А. Дослідження жовчогінної активності екстракту листя лепехи звичайної за умов субхронічного гепатиту у щурів. *Сучасні досягнення та перспективи розвитку апітерапії в Україні*: матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 25 січ. 2020 р. Харків: Вид-во «Оригінал», 2020. С. 70.

28. Деримедвідь Л. В., Коранг Л. А. Антиокиснювальні й антицитолітичні властивості екстракту листя лепехи звичайної. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2019. Т. 13. № 6. С. 393-398.

29. Коранг Л. А., Деримедвідь Л. В. Вплив спирто-водних екстрактів з листя лепехи звичайної (*Acorus calamus* L.) на показники окисного стресу за умов парацетамового гепатиту в щурів. *Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації*: матеріали наук.-практ. internet-конф., м. Харків, 22-23 жовт. 2019 р. Харків: НФаУ, 2019. С. 272.

30. Lee K. S., Wah C. S. Antioxidant and antibacterial activity of *Acorus calamus*. L leaf and rhizome extracts. *Jurnal Gizi Klinik Indonesia*. 2017. 13(4). P. 144-158.

31. Screening of Phytochemicals and in Vitro Antioxidant activity of *Acorus Calamus* / T. Muthulakshmi et al. *International Journal of Drug Development and Research*. 2015. 7(1). P. 44-51.

32. Pathak N., Yadav S. Phytochemical screening and characterization of *Acorus calamus* for its antimicrobial and antioxidant activity. *International Journal of Botany Studies*. 2021. 6(1). P. 627-629.

33. Деримедвідь Л. В., Коранг Л. А., Цивунін В. В. Актопротекторні властивості деалкоголізованого спиртово-водного екстракту листя лепехи звичайної (*Acorus calamus*). *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція*: матеріали II наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 21 листоп. 2019 р. Харків, 2019. С. 134.

34. Деримедвідь Л. В., Коранг Л. А. Дослідження противиразкової активності деалкоголізованого спиртово-водного екстракту лепехи звичайної (*acorus calamus* l.). *Ліки–людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських*

засобів: матеріали IV Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 12-13 берез. 2020 р. : у 2-х т. Харків : НФаУ, 2020. Т. 1. С. 169-172.

35. Evaluation of gastric ulcer protective activity of *acorus calamus* linn. in laboratory animals / C. C. Barua et al. *Medicinal Plants: Phytochemistry, Pharmacology and Therapeutics*. 2015. Vol. 4. P. 455-476.

36. Prospects for the use of *acorus calamus* extracts in medicine: generalized data from own research / L. V. Derymedvid et al. *PharmacologyOnLine*. 2021. Vol. 3. P. 1831-1842.

37. Derymedvid L., Korang L., Yudkevych T. Timoleptic properties of the dealcoholized extract of *acorus calamus* leaf extract. *Norwegian Journal of development of the International Science*. 2020. Vol. 40. P. 44-49.

38. Drying methods and distillation time affects essential oil content and chemical compositions of *Acorus calamus* L. in the western Himalayas / R. Kumar et al. *Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants*. 2016. 3(1). P. 136-141.

39. *Acorus calamus*: a bio-reserve of medicinal values / A. D. Khwairakpam et al. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*. 2018. 29(2). P. 107-122.

40. Ethnic, Botanic, Phytochemistry and Pharmacology of the *Acorus* L. Genus: A Review / Y. Zhao et al. *Molecules*. 2023. 28(20). P. 1-30.

41. Chemical Composition of the CO₂-Extract of *Acorus Calamus* Obtained Under Subcritical Conditions / G. S. Ibadullaeva et al. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2015. 49. P. 388–392.

42. Андрюшаєв О. В., Рубан О. А., Маслій Ю. С., Яременко М. С. Перспективність розробки нових препаратів на основі листя лепехи звичайної. *Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації* : матеріали II наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених з міжнар. участю, м. Харків, 15 трав. 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 28-29.

43. Chemical and biological analysis of extracts of *Acorus calamus* L. / A. Pokharel et al. *Journal of Nepal Chemical Society*. 2023. 43(2). P. 151-158.

44. Identification of chemical compounds, total phenolic compound content and antioxidant potential of *Acorus calamus* l. leaf and rhizome extract / H. Mauizatul et al.

Tremendous Contribution of Science and Technology for Human Welfare: proceedings of the 5th International Conference On Universal Wellbeing (Jakarta, 24-26 October 2023). Indonesia. Depok, 2023. P. 1-7.

45. Seasonal Variation in Essential Oil Compositions and Antioxidant Properties of *Acorus calamus* L. Accessions / A. Parki et al. *Medicines*. 2017. 4(4). P. 81.

46. Pharmacological profile of *Acorus calamus*: An Overview / S.R. Yende et al. *Pharmacognosy Reviews*. 2008. 2(4). P. 22-26.

47. Abel C. Chromosome-damaging effect of beta-asarone on human lymphocytes. *Planta Med*. 1987. 53(3). P. 251-253.

48. Hasheminejad G., Caldwell J. Genotoxicity of the alkenylbenzenes alpha and beta-asarone, myristicin and elimicin as determined by the UDS assay in cultured rat hepatocytes. *Food Chemical Toxicology*. 1994. 32(3). P. 223-231.

49. Public Statement on the use of herbal medicinal products containing asarone. [Електронний ресурс]. European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use. Режим доступу: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/status-report-implementation-provisions-chapter-2a-directive-200183ec-amended-directive-200424ec-regards-traditional-herbal-medicinal-products-october-2006_en.pdf . (дата звернення: 15.12.2022). Назва з екрана.

50. Patil P. J., Patil V. R. Phytochemical and Toxicological Evaluation of *Acorus calamus* and *Argyreia speciosa* Leaves Extract. *Research Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*. 2016. 8(3). P. 121-124.

51. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.

52. Yaremenko M. S., Gontova T. M., Kotova E. E. Perspective for using *Acorus Calamus* leaves in medicine : *Sciences and Pharmacy Practice 2018: book of abstracts 9th International Conference dedicated to the 100-th anniversary of independent Lithuania's pharmacy*. Kaunas, November 9, 2018. Kaunas, Lithuania, 2018. P. 60.

53. Яременко М. С., Гонтова Т. М. Порівняльний аналіз амінокислотного складу листя та кореневищ лепехи звичайної. *Промислова фармація: Етапи становлення та майбутнє*: збірник наукових праць. Х.: НФаУ, 2017. С. 137-140

54. Яременко М. С., Гонтова Т. М. Порівняльний аналіз елементного складу кореневищ та листя лепехи звичайної. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Тернопіль, 27-28 верес. 2018 р. Тернопіль : ТДМУ, 2018. С. 57-58.

55. Chandra D., Kundan P. Phytochemicals of Acorus calamus (Sweet flag). *Journal of Medicinal Plants Studies*. 2017. 5(5). P. 277-281.

56. Яременко М. С., Гонтова Т. М., Сіра Л. М. До питань використання та ідентифікації неофіцінальної сировини—листя Acorus Calamus L. *Медична та клінічна хімія*. 2018. № 1. С. 105-110.

57. Derymedvid L., Korang L., Shakina L. Comparative cytotoxic analysis of extracts obtained from leaves and roots of sweet flag (acorus calamus l.) on rat bone marrow cells in vitro. *Scientific Journal «ScienceRise: Pharmaceutical Science»*. 2020. 1(23). P. 17-22.

58. Яременко М. С. Фармакогностичне вивчення кореневищ і листя лепехи звичайної та отримання субстанцій різної біологічної дії : дис. ... канд. фарм. наук : 64.605.01 / НФаУ. Х., 2020. 210 с.

59. Rita W., Swantara I. M., Kawuri, R. Total Phenolic and Flavonoid Contents and Antimicrobial activity of Acorus calamus L. Rhizome Ethanol Extract. Research. *Journal of Chemistry and Environment*. 2018. Vol. 22. P. 65–70

60. Intensification of the extraction process of phenolic compounds from Acorus calamus leaves / O. Andryushayev, et al. *ScienceRise : Pharmaceutical Science*. 2021. 4 (32). P. 3–10.

61. Самойлов Е. Л., Гнатюк В. В. Актуальність створення таблеток на основі екстракту листя айру для лікування гастритів та виразкових уражень шлунка. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна*

корекція : тези доповідей III наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю. м. Харків, 19 листоп. 2020 р. Х.: НФаУ. 2020. С. 257-258.

62. Yadav D. Srivastava S., Tripathi Y. B. Acorus Calamus: A Review. *International Journal of Scientific Research in Biological Sciences*. 2019. 6(4). P. 62-67.

63. HangAmDan-B, an ethnomedicinal herbal mixture, suppresses inflammatory responses by inhibiting Syk/NF- κ B and JNK/ATF-2 pathways / T. Yue et al. *Journal of Medicinal Food*. 2013. 16(1). P. 56-65.

64. Quercetin treatment ameliorates inflammation and fibrosis in mice with nonalcoholic steatohepatitis / E. Marcolin et al. *Journal of Nutrition*. 2012. 142(10). P. 1821-1828.

65. Інгібування комплексом поліфенолів винограду активності JNK-кіназ в ізольованих гепатоцитах щурів / А. Л. Загайко та ін. *Український біофармацевтичний журнал*. 2014. № 1. С. 14-18.

66. Державний реєстр лікарських засобів. Інформаційний фонд. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/> (дата звернення: 15.02.2024). Назва з екрана.

67. Компендіум – лікарські препарати. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://compendium.com.ua/uk/> (дата звернення: 15.02.2024). Назва з екрана.

68. Antioxidant Activities of Quercetin and Its Complexes for Medicinal Application / D. Xu et al. *Molecules*. 2019. 24(6). 1123.

69. Biological activities underlying the therapeutic effect of quercetin on inflammatory bowel disease / Y-L. Lyu et al. *Mediators of Inflammation*. 2022. 2022(1). P. 1-8.

70. Therapeutic potential of quercetin as a cardiovascular agent / R. V. Patel et al. *European journal of medicinal chemistry*. 2018. Vol. 155. P. 889-904.

71. Flavonoids as Potential Anti-Inflammatory Molecules: A Review / J. M. Al-Khayri et al. *Molecules*. 2022. 27(9). P. 1-24.

72. Extraction of flavonoids from natural sources using modern techniques / J. O. Chaves et al. *Frontiers in chemistry*. 2020. 8(2020). P. 1-25.

73. Ultrasound assisted extraction of food and natural products. Mechanisms, techniques, combinations, protocols and applications. A review / Chemat Farid et al. *Ultrasonics sonochemistry*. 2017. Vol. 34. P. 540-560.

74. Singh O., Kaur R., Mahajan R. K. Flavonoid-surfactant interactions: A detailed physicochemical study. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2017. Vol. 170. P. 77-88.

75. Marques M. P., Alves V., Coelho I. Concentration of Tea Extracts by Osmotic Evaporation: Optimisation of Process Parameters and Effect on Antioxidant Activity. *Membranes*. 2016. 7(1). p. 1-14.

76. The properties of sweet sorghum syrup produced by combined vacuum falling film and rotary evaporation / S. S. Yuwono et al. *International Journal of Advance Tropical Food*. 2020. 2(1). P. 1-7.

77. Natural Antioxidants in Foods and Medicinal Plants: Extraction, Assessment and Resources / D-P. Xu et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017. 18(1). P. 1-32.

78. Preparation and evaluation of tableting properties of microcrystalline cellulose from oil palm empty Fruit Bunch / D. S. Kim et al. *Journal of Korea Technical Association of The Pulp and Paper Industry*. 2016. 48(2). P. 46–55.

79. Melnichuk M., Cuscueta D. J., Silin N. Effect of glidants on LaNi₅ powder flowability. *International Journal of Hydrogen Energy*. 2018. 43(12). P. 6219–6228.

80. Catalysis from A to Z: A Concise Encyclopedia / B. Cornils et al. Wiley-VCH: Weinheim. 2020. 2459 p.

81. Mohammed B. B., John E. J., Ajuji N. K. Effect of a co-processed excipient on the disintegration and drug release profile of ibuprofen tablets. *Bio-Research*. 2020. 18(1). P. 1120-1126.

82. Levin M. How to Scale-Up a Wet Granulation End Point Scientifically. USA:Academic Press, 2016. 74 p.

83. Thio D. R., Heng P. W., Chan L. W. Mups tableting-comparison between Crospovidone and microcrystalline cellulose core pellets. *Pharmaceutics*. 2022. Vol. 14(12). P. 1-22.

84. Pubchem. National library of medicine. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> (дата звернення 01.11.2024). Назва з екрана.

85. Quercetin - Effects on Human Health / ed. J. Osredkar et al. UK. London: Intechopen, 2024. 218 p.

86. Кальцію фосфат двоосновний. Фармацевтична енциклопедія. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/3424/kalciyu-fosfat-dvoosnovnij> (дата звернення: 02.11.2024). Назва з екрана.

87. Циклодекстрини. Фармацевтична енциклопедія: [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/129/ciklodekstrini> (дата звернення: 02.11.2024). Назва з екрана.

88. Ізомальт. Фармацевтична енциклопедія. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/6966/izomalt> (дата звернення: 02.11.2024). Назва з екрана.

89. Магній-алюміній силікат. Фармацевтична енциклопедія. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1295/magnij-alyuminiy-silikat> (дата звернення: 02.11.2024). Назва з екрана.

90. Лактоза. Фармацевтична енциклопедія. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2031/laktoza> (дата звернення: 02.11.2024). Назва з екрана.

91. O'Brien-Nabors L. Alternative Sweeteners. USA. Boca Raton: CRC Press, 2012. 587 p.

92. Натрію крохмальгліколят. Фармацевтична енциклопедія. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1197/natriyu-krokhmalglykolyat> (дата звернення: 02.11.2024). Назва з екрана.

93. Натрію кроскармелоза. Фармацевтична енциклопедія. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1196/natrij-kroskarmeloza> (дата звернення: 02.11.2024). Назва з екрана.

94. Натрію стеарилфумарат. Фармацевтична енциклопедія. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/7323/natriyu-stearilfumarat> (дата звернення: 02.11.2024). Назва з екрана.

95. Гліцеролу дибегенат. Фармацевтична енциклопедія. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2998/glicerolu-dibegenat> (дата звернення: 02.11.2024). Назва з екрана.

96. Кальцію стеарат. Фармацевтична енциклопедія. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/3422/kalciyu-stearat> (дата звернення: 02.11.2024). Назва з екрана.

97. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg: Council of Europe, 2019. P. 4370.

98. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек. / за ред. О. В. Стефанова. К.: Авіцена, 2002. 528 с.

99. Hirano T. Pathophysiology of Diabetic Dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb.* 2018. Vol. 25(9). P. 771–782.

100. Manoria P., Inamdar S., Kumar R. Hepatobiliary dysfunction in Type 2 diabetes mellitus. *J. Family Med Prim Care.* 2017. Vol. 6(3). P. 563–567.

101. Islam A. M., Al-Shiha A. Foundations of Biostatistics. Singapore:Springer, 2018. 437 p.

102. Holmurodova Z., Saidov A. Accelerating factors of the extraction process. *Universum:Technical sciences.* Vol. 107(2). P. 1–4.

103. Applications and opportunities for ultrasound assisted extraction in the food industry - A review / K. Vilkhue et al. *Innovative Food Science & Emerging Technologie.* 2008. Vol. 9. P. 161–169.

104. Sanjaya Y. A., Pardi S. T., Rahmawati R. Ultrasound-assisted extraction as a potential method to enhanced extraction of bioactive compound. *Nusantara Science and Technology Proceedings.* 2022. Vol. 2022. P. 191–198.

105. Yingngam B., Aslam M. S. Ultrasound assisted extraction: Methods and applications. USA. NY:NOVA, 376 p.

106. Zitha P. L. J., Guo H. Alkali-surfactant foam improves extraction of oil from porous media. *The Canadian Journal of Chemical Engineering*. 2022. Vol. 100(6). P. 1411–1416.

107. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / авт.-уклад. : І. М. Перцев, Д. І. Дмитрієвський, В. Д. Рибачук та ін. ; за ред. І. М. Перцева. Х. : Золоті сторінки, 2010. 600 с.

108. Selection of the Carrier for Obtaining Dry Extract of Acorus calamus Leaves / O. Ruban, O. Andryushayev, Y. Maslii, M. Khalavka, E. Bezchasnyuk. *Pharmakeftiki*. 2022. 34(1). P. 17–26.

109. Determination of optimal extraction conditions of phenolic compounds from Acorus calamus leaves / M. Yaremenko et al. *EUREKA: Health Sciences*. 2020. Vol. 3. P. 63–70.

110. Рубан О. А., Андрюшаєв О. В., Маслій Ю. С., Русак І. В. Intensification of the extraction process of phenolic compounds from acorus calamus leaves: авторське право на твір № 126027 від 29.04.2024.

111. Рубан О. А., Андрюшаєв О. В., Маслій Ю. С., Халавка М. В., Безчаснюк О. М. Selection of the carrier for obtaining dry extract of acorus calamus leaves: авторське право на твір № 126028 від 29.04.2024.

112. Андрюшаєв О. В., Рубан О. А., Маслій Ю. С., Русак І. В. Оптимізація процесу одержання сухого екстракту листя аїру звичайного / *Topical issues of new medicines development*: матеріали XXVIII Міжнародної науково-практичної конференції молодих учених та студентів присвяченої 150-річчю з дня народження М.О. Валяшка (18-19 березня 2021 р., м. Харків). Харків: НФаУ, 2021. С.149-151.

113. Study on the method of adding the complex extract into solid dosage form / O. V. Andryushayev, O. A. Ruban, Yu. S. Maslii. *Asclepius 2019: Abstracts of the 81th Students' Scientific-Research conference, organized by Ivane Tarkhnishvili Students' Scientific Society Tbilisi State Medical University (Tbilisi. November 15, 2019)*. Tbilisi, 2019. P. 19-20.

114. Intensified ultrasound-assisted method of polyphenols extraction from acorus calamus leaves / O.V. Andryushayev, O. A. Ruban, Y.S. Maslii, I.V. Rusak. *Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи: матеріали науково практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю Національного фармацевтичного університету, (м. Харків, 10 вересня 2021 р.). Харків: НФаУ, 2021. С. 46-47.*

115. Andryushayev O. V., Ruban O. A., Maslii Yu. S. Determination of the optimal quantitative ratio of carriers for dry extract of calamus leaves. *Prospects for the development of biology, medicine and pharmacy: Abstracts of the VIII Students' Research conference (Shymkent, December 10, 2021). Kazakhstan, 2021. P. 32-33.*

116. Andryushayev O., Ruban O., Maslii Yu. Study on Selection of a Carrier for Acorus calamus Leaves Dry Extract. *Pharmacy Science and Practice: Abstracts of 11th Conference (Kaunas, October 22, 2021). Lithuania, 2021. P. 38.*

117. The excipients used in the non-coated tablets - A Review / A. Polski et al. *Medicina Internacia Revuo*. 2014. Vol. 102. P. 10–18.

118. Development Strategies for Herbal Products Reducing the Influence of Natural Variance in Dry Mass on Tableting Properties and Tablet Characteristics / Y. Qusaj et al. *Pharmaceutics*. 2012. Vol. 4(4). P. 501–516.

119. Influence of spray-drying operating conditions on Rhamnus purshiana (Cáscara sagrada) extract powder physical properties / L. Gallo et al. *Powder Technology*. 2011. Vol. 208(1). P. 205–214.

120. Development of granules from Phyllanthus niruri spray-dried extract / T. Souza et al. *Brazilian Journal Of Pharmaceutical Sciences*. 2009. Vol. 45(4). P. 669–675.

121. Dissolution and uniformity of content of tablets developed with extract of Ximenia americana L. / C. Santana et al. *PLOS ONE*. 2018. Vol. 13(5). P. 1–18.

122. A new design of Silybum marianum tablets by direct compression / V. Cianchino et al. *Research Journal Of Life Sciences, Bioinformatics, Pharmaceutical And Chemical Sciences*. 2019. Vol. 5(2). P. 572–578.

123. Valeriana officinalis Dry Plant Extract for Direct Compression: Preparation and Characterization / L. Gallo et al. *Scientia Pharmaceutica*. 2012. Vol. 80(4). P. 1013–1026.

124. Patel V. I., Dave R. H. Evaluation of colloidal solid dispersions: physiochemical considerations and in vitro release profile. *AAPS PharmSciTech*. 2013. Vol. 14(2). P. 620–628.

125. Ткаченко С. Й., Співак О. Ю. Сушильні процеси та установки : навч. посібник. Вінниця: ВНТУ, 2007. 76 с

126. Polyphenol–Aluminum Complex Formation: Implications for Aluminum Tolerance in Plants / L. Zhang et al. *Journal Of Agricultural And Food Chemistry*. 2016. Vol. 64(15). P. 3025–3033.

127. Ruban O., Alkhalaf M., Gerbina N. Selection of a filler for tablets manufactured with direct compression method containing dry ginger extract. *EUREKA: Health Sciences*. 2019. Vol. 3. P. 26–34.

128. Disintegrants and their influence on the dissolution of substances of biopharmaceutical classification system classes / I. E. Smekhova et al. *Drug development & registration*. 2018. Vol. 4. P. 62–72.

129. Pharmaceutical development of tablets containing a spray-dried optimized extract from *Lippia origanoides* H. B. K.: influence of excipients and toxicological assessment / A. Coelho et al. *Brazilian Journal Of Pharmaceutical Sciences*. 2018. Vol. 54(2). P. 1–11.

130. Formulation and Evaluation of Liquisolid Compacts for Olmesartan Medoxomil / S. Prajapati et al. *Journal Of Drug Delivery*. 2013. Vol. 2013. P. 1–9.

131. Розробка оптимального складу та технології таблеток екстракту трави козлятника, екстракту листя чорниці та таурину методом прямого пресування / О. Барчук та ін. *Фармацевтичний Часопис*. 2017. № 4. С. 30–40.

132. Measuring the water retention capacities (MRC) of different microcrystalline cellulose grades / G. Tomer et al. *European Journal Of Pharmaceutical Sciences*. 2001. Vol. 12(3). P. 321–325.

133. Ковалевська І. В. Визначення фізико-хімічних характеристик кверцетину. *Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики*. 2014. № 1. С. 6–8.

134. Kovalevska I., Ruban O., Grudko V. Study of biopharmaceutical solubility of quercetin and its solid dispersions. *Ukrainian biopharmaceutical journal*. 2019. Vol. 1(58). P. 10–16.

135. Optimization of the composition of solid dispersion of quercetin / I. Kovalevska et al. *Current Issues In Pharmacy And Medical Sciences*. 2021. Vol. 34(1). P. 1–4.

136. Ковалевська І. В. Теоретичне та експериментальне обґрунтування створення твердих дисперсій при розробці комплексних препаратів для лікування цукрового діабету II типу: дис. ... д-ра екон. наук: 15.00.01. Харків, 2020. 423 с.

137. Nieder R., Benbi D. K., Reichl F. X. Microelements and their role in human health, soil components and human health. Netherlands. Dordrecht: Springer, 2018. 686 p.

138. Markl D., Zeitler J. A. A review of disintegration mechanisms and measurement techniques. *Pharmaceutical research*. 2017. Vol. 34(5). P. 890–917.

139. Desai P. M., Liew C. V., Heng P. W. S. Review of disintegrants and the disintegration phenomena. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2016. Vol. 105(9). P. 2545–2555.

140. Lactose: Characteristics, Food and Drug-Related Applications, and Its Possible Substitutions in Meeting the Needs of People with Lactose Intolerance. / S. Dominici et al. *Foods*. 2022. Vol. 11(10). P. 1–18.

141. Narang A. S., Sherif I. F. B. Handbook of pharmaceutical wet granulation: theory and practice in a quality by design paradigm. USA: Academic Press, 2018. 890 p.

142. Dash R. P., Srinivas N. R., Babu R. J. Use of sorbitol as pharmaceutical excipient in the present day formulations - issues and challenges for drug absorption and bioavailability. *Drug development and industrial pharmacy*. 2019. Vol. 45(9). P. 1421–1429.

143. Desai P. M., Liew C. V., Heng P. Review of disintegrants and the disintegration phenomena. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2016. Vol. 105(9). P. 2545–2555.

144. Alizadeh S. R., Ebrahimzadeh M. A. Quercetin derivatives: Drug design, development, and biological activities, a review. *Eur J Med Chem*. 2022. Vol. 229. P. 1–10.

145. Deepika, Maurya P. K. Health Benefits of Quercetin in Age-Related Diseases. *Molecules*. 2022. Vol. 27(8). P. 1–14.

146. Pharmacological and technological studies in the development of tablet composition with acorus calamus leaf extract / O. Andryushayev, Y. Samoilov, V. Hnatiuk, O. Ruban, M. Velia, M. Savokhina. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2024. 3(49). P. 27–36.

147. Спосіб отримання фармацевтичної композиції у формі таблеток, до складу якої входить сухий екстракт листя айру звичайного та тверда дисперсія кверцетину, для лікування запальних та виразкових захворювань шлунково-кишкового тракту: пат України на корисну модель № 153794: МПК А61К9/20, А61К36/882, А61К47/38, А61Р1/04, А01Н5/12. № u202205072; заявл. 28.12.2022; опубл. 30.08.2023, бюл. 35/2023.

148. Андрюшаєв О. В., Рубан О. А., Маслій Ю. С. Удосконалення технологічних характеристик таблеток на основі листя айру звичайного. *PLANTA+. Наука, практика та освіта: матеріали III наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 180-річчю Національного медичного університету імені О.О. Богомольця* (18 лют. 2022 р. Київ). Київ, 2022. Т. 1. С. 179–181.

149. Andryushayev O., Ruban O. Enhancing Technological Specifications for a Solid Pharmaceutical Formulation with Dry Acorus calamus Extract and Quercetin Solid Dispersion. *Contemporary Pharmacy: Issues, Challenges and Expectations: Abstracts of Conference* (Kaunas, March 22, 2024). Lithuania, 2024. P. 45.

150. Андрюшаєв О. В., Рубан О. А. Розробка складу та технологічного процесу виробництва таблеток з екстрактом листя айру звичайного. *Індустрія 4.0: сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі: збірник наукових матеріалів I*

Міжнародної науково-практичної конференції з нагоди 95-річчя І.М. Перцева (м. Харків, 16 травня 2024 р.). Харків: НФаУ, 2024. С. 108–110.

151. Стандартизація фармацевтичної продукції / М. Ляпунов та ін. Харків: Моріон, 2012. 728 с.

152. Herasymets I., Fira L., Medvid I. Establishment of a conditionally therapeutic dose of dry extract from Reishi Mushrooms on the model of toxic hepatitis. *Danish Scientific Journal*. 2020. Vol. 38(1). P. 12–16.

153. Скринінг біологічної активності екстракту листя аїру звичайного / Л. В. Гарманчук та ін. Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії: матеріали VI Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф (м. Харків, 11-12 листоп. 2021 р). Харків: НФаУ, 2021. С. 272-274.

154. Savych A. O., Marchyshyn S. M., Basaraba R. Yu. Determination of hypoglycemic activity of the herbal mixture in screening study. *Pharmacology and Drug Toxicology*. 2020. Vol. 14(5). P. 344–351.

155. Яременко М. С., Гонтова Т. М., Сіра Л. М. До питань використання та ідентифікації неофіцінальної сировини – листя *Acorus calamus* L. *Медична та клінічна хімія*. 2018. Т.20, № 1. С. 105–110.

156. Ethnic, Botanic, Phytochemistry and Pharmacology of the *Acorus* L. Genus: A Review / Y. Zhao et al. *Molecules*. 2023. Vol. 28(20). P. 1–30.

157. Quercetin: A Potential Polydynamic Drug / N. Georgiou et al. *Molecules*. 2023. Vol. 28(24). P. 1–28.

158. Andryushayev O. V., Ruban O. A. Optimizing the production process for tablets with *acorus calamus* leaf extract. *Modern achievements of pharmaceutical technology*: Collection of XI International Scientific-Practical Conference, (November 27, 2024, Kharkiv). Kharkiv: NUPh, 2024. P. 157.

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій здобувача

Наукові статті

1. Intensification of the extraction process of phenolic compounds from *Acorus calamus* leaves / O. Andryushayev, O. Ruban, Y. Maslii, I. Rusak. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2021. 4(32). P. 3–10. DOI: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.238329> . (Scopus) (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

2. Selection of the Carrier for Obtaining Dry Extract of *Acorus calamus* Leaves / O. Ruban, O. Andryushayev, Y. Maslii, M. Khalavka, E. Bezchasnyuk. *Pharmakeftiki*. 2022. 34(1). P. 17–26. URL: https://www.hsmc.gr/wp-content/uploads/2015/12/farmakeftiki_1_2022.pdf. (Scopus) (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

3. Pharmacological and technological studies in the development of tablet composition with *acorus calamus* leaf extract / O. Andryushayev, Y. Samoilov, V. Hnatiuk, O. Ruban, M. Velia, M. Savokhina. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2024. 3(49). P. 27–36. DOI: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.306558> . (Scopus) (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка дослідних зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення одержаних результатів, підготовка статті до публікації).

Патенти / Авторські права

4. Рубан О. А., Гнатюк В. В., Андрюшаєв О. В., Самойлов Є. Л., Маслій Ю. С., Гонтова Т. М. Спосіб отримання фармацевтичної композиції у формі таблеток, до складу якої входить сухий екстракт листя Аїру звичайного та тверда дисперсія кверцетину, для лікування запальних та виразкових захворювань шлунково-кишкового тракту: патент № 153794 України на корисну модель, №

заявки u202205072; заявл. 28.12.2022; опубл. 30.08.2023, бюл. 35/2023 (Особистий внесок: патентний пошук, планування експериментальних досліджень, виконання дослідів, узагальнення отриманих результатів, оформлення документів діловодного процесу).

5. Рубан О. А., Андрюшаєв О. В., Маслій Ю. С., Русак І. В. Авторське право на твір – науковий твір "Intensification of the extraction process of phenolic compounds from acorus calamus leaves", № 126027 від 29.04.2024.

6. Рубан О. А., Андрюшаєв О. В., Маслій Ю. С., Халавка М. В., Безчаснюк О. М. Авторське право на твір – науковий твір "Selection of the carrier for obtaining dry extract of acorus calamus leaves", № 126028 від 29.04.2024.

Тези доповідей

7. Оптимізація процесу одержання сухого екстракту листя айру звичайного / О. В. Андрюшаєв, О. А. Рубан, Ю. С. Маслій, І. В. Русак. *Topical issues of new medicines development*: матеріали XXVIII Міжнародної науково-практичної конференції молодих учених та студентів присвяченої 150-річчю з дня народження М.О. Валяшка (18-19 березня 2021 р., м. Харків). Харків: НФаУ, 2021. С.149-151.

8. Andryushayev O., Ruban O., Maslii Yu. Study on Selection of a Carrier for Acorus calamus Leaves Dry Extract. *Pharmacy Science and Practice: Abstracts of 11th Conference* (Kaunas, October 22, 2021). Lithuania, 2021. P. 38.

9. Study on the method of adding the complex extract into solid dosage form / O. V. Andryushayev, O. A. Ruban, Yu. S. Maslii. *Asclepius 2019*: Abstracts of the 81th Students' Scientific-Research conference, organized by Ivane Tarkhnishvili Students' Scientific Society Tbilisi State Medical University (Tbilisi. November 15, 2019). Tbilisi, 2019. P. 19-20.

10. Андрюшаєв О. В., Рубан О. А., Маслій Ю. С. Удосконалення технологічних характеристик таблеток на основі листя айру звичайного. *PLANTA+. Наука, практика та освіта*: матеріали III наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 180-річчю Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (18 лют. 2022 р. Київ). Київ, 2022. Т. 1. С. 179–181.

11. Andryushayev O. Ruban O. Enhancing Technological Specifications for a Solid Pharmaceutical Formulation with Dry Acorus calamus Extract and Quercetin Solid Dispersion. *Contemporary Pharmacy: Issues, Challenges and Expectations: Abstracts of Conference* (Kaunas, March 22, 2024). Lithuania, 2024. P. 45.

12. Андрюшаєв О. В., Рубан О. А. Розробка складу та технологічного процесу виробництва таблеток з екстрактом листя айру звичайного. *Індустрія 4.0: сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі: збірник наукових матеріалів I Міжнародної науково-практичної конференції з нагоди 95-річчя І.М. Перцева* (м. Харків, 16 травня 2024 р.). Харків: НФаУ, 2024. С. 108–110.

13. Andryushayev O. V., Ruban O. A. Optimizing the production process for tablets with acorus calamus leaf extract. *Modern achievements of pharmaceutical technology: Collection of XI International Scientific-Practical Conference*, (November 27, 2024, Kharkiv). Kharkiv: NUPh, 2024. P. 157.

14. Андрюшаєв О. В., Рубан О.А., Маслій Ю. С. Дослідження з метою розробки таблеток на основі екстракту листя айру звичайного. Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії: матеріали V Міжнар. наук.-практ. інтернет - конф., (м. Харків, 26 листоп. 2020 р). Харків: НФаУ, 2020. С. 78-79.

15. Перспективність розробки нових препаратів на основі листя лепехи звичайної / О. В. Андрюшаєв, О. А. Рубан, Ю. С. Маслій. М. С. Яременко. Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації: матеріали II наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених з міжнар. участю (м. Харків, 15 трав. 2020 р). Харків: НФаУ, 2020. С. 28-29.

16. Intensified ultrasound-assisted method of polyphenols extraction from acorus calamus leaves / O.V. Andryushayev, O. A.Ruban, Y.S. Maslii, I.V. Rusak. *Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи: матеріали науково практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю Національного фармацевтичного університету*, (м. Харків, 10 вересня 2021 р.). Харків: НФаУ, 2021. С. 46-47.

17. Andryushayev O. V., Ruban O. A., Maslii Yu. S. Determination of the optimal quantitative ratio of carriers for dry extract of calamus leaves. Prospects for the development of biology, medicine and pharmacy: Abstracts of the VIII Students' Research conference (Shymkent, December 10, 2021). Kazakhstan, 2021. P. 32-33.

Продовж. дод. А

Апробація результатів дисертації

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. V Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, Україна, 26 листопада 2020 р., форма участі – публікація тез);
2. II науково-практична конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (Харків, Україна, 15 травня 2020 р., форма участі – публікація тез);
3. VI Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, Україна, 11-12 листопада 2021 р., форма участі – публікація тез);
4. XXVIII Міжнародна науково-практична конференція молодих учених та студентів «Topical issues of new medicines development», присвячена 150-річчю від дня народження М. О. Валяшка (Харків, Україна, 18-19 березня 2021 р., форма участі – публікація тез);
5. Asclepius 2019: 81st Students' Scientific-Research Conference (Тбілісі, Грузія, 15 листопада 2019 р., форма участі – публікація тез);
6. Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 100-річчю Національного фармацевтичного університету (Харків, Україна, 10 вересня 2021 р., форма участі – публікація тез);
7. 11th Conference «Pharmacy Science and Practice» (Каунас, Литва, 22 жовтня 2021 р., форма участі – публікація тез);
8. III науково-практична конференція з міжнародною участю «PLANTA+. Наука, практика та освіта», присвячена 180-річчю Національного медичного

університету імені О. О. Богомольця (Київ, Україна, 18 лютого 2022 р., форма участі – публікація тез);

9. Contemporary Pharmacy: Issues, Challenges and Expectations 2024 (Каунас, Литва, 22 березня 2024 р., форма участі – публікація тез);
10. I Міжнародна науково-практична конференція «Індустрія 4.0: сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі», присвячена 95-річчю І. М. Перцева (Харків, Україна, 16 травня 2024 р., форма участі – публікація тез).

Додаток Б

УКРАЇНА



СВІДОЦТВО

про реєстрацію авторського права на твір

№ 126027

Науковий твір «Intensification of the extraction process of phenolic compounds from acorus calamus leaves»

(назва твору)

Автор (співавтори) Рубан Олена Анатоліївна, Андрюшасв Олексій Віталійович, Маслій Юлія Сергіївна, Русак Інна Віталіївна

(прізвище, ім'я, по батькові (за наявності), псевдонім (за наявності))

Авторські майнові права належать спільно Рубан Олена Анатоліївна, вул. Академіка Павлова, 144, кв. 115, м. Харків, 61054; Андрюшасв Олексій Віталійович, пров. Грунтовий, 6, м. Полтава, Полтавська обл., 36013; Маслій Юлія Сергіївна, вул. Дружби Народів, 237, кв. 6, м. Харків, 61183; Русак Інна Віталіївна, вул. Луї Пастера, 200, кв. 54, м. Харків, Харківська обл., 61138

(прізвище, ім'я, по батькові (за наявності) фізичної особи / найменування юридичної особи, адреса)

Дата реєстрації 29 квітня 2024 р.

Директор Державної організації
«Український національний
офіс інтелектуальної власності
та інновацій»

 **Олена ОРЛЮК**



Додаток В

УКРАЇНА



СВІДОЦТВО

про реєстрацію авторського права на твір

№ 126028

Науковий твір «Selection of the carrier for obtaining dry extract of acorus calamus leaves»

(вид, назва твору)

Автор (співавтори) Рубан Олена Анатоліївна, Андрюшаєв Олексій Віталійович, Маслій Юлія Сергіївна, Халавка Марина Василівна, Безчаснюк Олена Михайлівна

(прізвище, ім'я, по батькові (за наявності), псевдонім (за наявності))

Авторські майнові права належать спільно Рубан Олена Анатоліївна, вул. Академіка Павлова, 144, кв. 115, м. Харків, 61054; Андрюшаєв Олексій Віталійович, пров. Грунтовий, 6, м. Полтава, Полтавська обл., 36013; Маслій Юлія Сергіївна, вул. Дружби Народів, 237, кв. 6, м. Харків, 61183; Халавка Марина Василівна, вул. Академіка Павлова, 142Б, корп. 3, кв. 1, м. Харків, Харківська обл., 61146; Безчаснюк Олена Михайлівна, вул. Дружби Народів, 203, кв. 76, м. Харків, 61184

(прізвище, ім'я, по батькові (за наявності) фізичної особи / найменування юридичної особи, адреса)

Дата реєстрації 29 квітня 2024 р.

Директор Державної організації «Український національний офіс інтелектуальної власності та інновацій»


Олена ОРЛЮК





INTERNATIONAL E-CONFERENCE

The Joint International Pharmacy Symposium „Contemporary Pharmacy: Issues Challenges and

Expectations 2021“ and „11th Conference: Pharmacy Science and Practice“ CPICE-PSP 2021

22nd of October 2021, Kaunas, Lithuania

Certificate

Organizing Committee certifies that

Oleksiy Andryushayev

presented an oral presentation

„Study on selection of a carrier for Acorus calamus leaves dry extract“

Dean of Pharmacy faculty
Prof. Dr. Ramunė Morkūnienė



Додаток Д

Міністерство охорони здоров'я України
 Ministry of Health of Ukraine
 Національний фармацевтичний університет
 National University of Pharmacy
 Кафедра заводської технології ліків
 Industrial technology of drugs
 Кафедра технології ліків
 Technology of drugs



СЕРТИФІКАТ

CERTIFICATE

№ 067

Цим засвідчується, що
 This is to certify that

Андрюшаєв О. В.

брав(ла) участь у роботі V Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції
 participated in the IV International scientific and practical Internet - conference

ТЕХНОЛОГІЧНІ ТА БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ РІЗНОЇ НАПРАВЛЕНОСТІ ДІЇ

TECHNOLOGICAL AND BIOPHARMACEUTICAL ASPECTS OF THE
 CREATION OF DRUGS OF DIFFERENT DIRECTIONS OF ACTION

26 листопада 2020 року, м. Харків
 November 26, 2020, Kharkiv

Проректор ННПР,
 д. фарм. н., проф.
 Vice-Rect. for Research
 and Development, prof.



Інна ВЛАДИМИРОВА

Inna VLADIMIROVA

Завідувач кафедри
 заводської технології
 ліків, д. фарм. н., проф.
 Head of the Department of Industrial
 technology of drugs, prof.

Олена РУБАН

Olena RUBAN

Завідувач кафедри
 технології ліків
 д. фарм. н., проф.
 Head of the Department of
 Technology of drugs, prof.

Тетяна ЯРНИХ

Tetyana YARNYKH



Додаток Е



Додаток Ж

До
150
річчя від дня
народження засновника
та першого ректора
ХФІ М. О. Вальяшка

М. Вальяшка

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ



Сертифікат
№ 114

Цим засвідчується, що

**Андрюшаєв О. В., Рубан О. А.,
Маслій Ю. С., Русак І. В.**

брав(ла) участь у роботі XXVII Міжнародної науково-практичної
конференції молодих вчених та студентів

**«TOPICAL ISSUES OF NEW MEDICINES
DEVELOPMENT»**

присвячена 150-річчю з дня народження М. О. Вальяшка
18-19 березня 2021 р., м. Харків, Україна

Ректор НФаУ,
д. фарм. н., проф.

Алла Котвицька

Алла КОТВИЦЬКА

Проректор з НПР,
д. фарм. н., проф.

Інна Володимирова

Інна ВЛАДИМИРОВА



Додаток К

Міністерство охорони здоров'я України
 Ministry of Health of Ukraine
 Національний фармацевтичний університет
 National University of Pharmacy
 Кафедра заводської технології ліків
 Industrial technology of drugs
 Кафедра технології ліків
 Technology of drugs



СЕРТИФІКАТ

CERTIFICATE

№373

Цим засвідчується, що
 This is to certify that

Андрюшаєв О. В.

брав(ла) участь у роботі VI Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції
 participated in the VI International scientific and practical Internet - conference

ТЕХНОЛОГІЧНІ ТА БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ РІЗНОЇ НАПРАВЛЕНОСТІ ДІЇ

TECHNOLOGICAL AND BIOPHARMACEUTICAL ASPECTS OF THE
 CREATION OF DRUGS OF DIFFERENT DIRECTIONS OF ACTION

Тривалість - 3 години
 Duration - 3 hours

11-12 листопада 2021 року, м. Харків
 November 11-12, 2021, Kharkiv

Ректор НФаУ,
 проф.
 Rector of
 prof.



Алла КОТВИЦЬКА

Alla KOTVITSKA



Додаток Л



Конференція тривала 8 годин. Участь у конференції надає 5 балів БПР згідно з пунктом 3.2 Додатку 5, пункт 1 розділу V, затвердженого наказом МОЗ України від 22.02.2019 р. № 446

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ



СЕРТИФІКАТ

№П-024

Цим засвідчується, що

Andriushchak Olesii, Davan Olena, Maslov Yulii, Rusak Julia

брав(ла) участь у роботі постерної сесії,
що відбулася у рамках Науково-практичної конференції
з міжнародною участю

ВІДКРИВАЄМО НОВЕ СТОРІНЧО:
Здійняти та нестиєкти

присвяченій 100-річчю Національного фармацевтичного університету
10 вересня 2021 р., м. Харків, Україна



Алла Котвицька
Алла КОТВИЦЬКА

Інна Владімирова
Інна ВЛАДИМИРОВА

Ректор НФаУ,
д. фарм. н., проф.

Проректор з НПР,
д. фарм. н., проф.

Додаток М



National University of Pharmacy
Національний фармацевтичний університет

Industrial Technology of Medicines and Cosmetics
Кафедра промислової технології ліків та
косметичних засобів

CERTIFICATE № 016

СЕРТИФІКАТ

This is to certify that
Цим засвідчується, що

Andryushayev Oleksiy

has participated in the XI International Scientific-Practical Conference
брав(ла) участь у XI Міжнародній науково-практичній конференції

"MODERN ACHIEVEMENTS OF PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY"
«СУЧАСНІ ДОСЯГНЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ»

November 27, 2024, Kharkiv, Ukraine
27 листопада 2024 року, Харків, Україна

Vice-Rector for scientific and pedagogical
work NUPh, professor

Проректор з науково-педагогічної
роботи НФаУ, проф.



Inna VLADYMYROVA

Інна ВЛАДИМИРОВА

Додаток Н

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Буковинського державного
медичного університету

 Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ
« 10 » 02 2025 року

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Назва пропозиції для впровадження: Розробка складу та технології таблеток з екстрактом листя айру звичайного та твердою дисперсією кверцетину.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національний фармацевтичний університет, кафедра промислової технології ліків та косметичних засобів, м. Харків, вул. Валентинівська, 4.; асп. Андрюшаєв О.В., д.фарм.н., проф. Рубан О.А.

3. Джерела інформації:

1. Andryushayev, O., Samoilov, Y., Hnatiuk, V., Ruban, O., Velia, M., & Savokhina, M. (2024). Pharmacological and technological studies in the development of tablet composition with acorus calamus leaf extract. ScienceRise: Pharmaceutical Science, 3 (49), 27–36.

2. Рубан О.А., Гнатюк В.В., Андрюшаєв О.В., Самойлов Є.Л., Маслій Ю.С., Гонтова Т.М. Спосіб отримання фармацевтичної композиції у формі таблеток, до складу якої входить сухий екстракт листя айру звичайного та тверда дисперсія кверцетину, для лікування запальних та виразкових захворювань шлунково-кишкового тракту: патент № 153794 України на корисну модель, № заявки u202205072; заявл. 28.12.2022; опубл. 30.08.2023, бюл. 35/2023.

3. Андрюшаєв О. В., Рубан О. А. Розробка складу та технологічного процесу виробництва таблеток з екстрактом листя айру звичайного. Індустрія 4.0, сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі - Харків, 2024. С. 108–110.

4. Впроваджено: у навчальний процес кафедри фармації Буковинського державного медичного університету при вивченні теми з технології ліків: «Промислове виробництво таблеток покритих оболонкою. Контроль якості».

5. Термін впровадження: 2024-2025 н.р.

6. Ефективність впровадження:

Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати наукових досліджень включено в навчальний процес кафедри.

7. Зауваження: немає.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фармації Буковинського державного медичного університету (протокол № 10 від «22» січня 2025 р.)

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри фармації

Буковинського державного медичного
університету (м.Чернівці), к.фарм.н. доцент



Олег ГЕРУШ

Додаток О

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор

з наукової роботи та інновацій

Національного медичного

Університету імені О.О. Богомольця

д. мед. н., проф. Земсков С.В.



2025р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Технологія одержання рідкого екстракту листя айру звичайного.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національний фармацевтичний університет, кафедра промислової технології ліків та косметичних засобів, 61002, м. Харків, вул. Григорія Сковороди, 53. Виконавець: асп. О.В. Андриюшаєв, завідувачка кафедри, д.фарм.н., проф. О.А. Рубан.

3. Джерела інформації:

1) Andryushayev, O., Ruban, O., Maslii, Y., Rusak, I. (2021). Intensification of the extraction process of phenolic compounds from Acorus calamus leaves. ScienceRise: Pharmaceutical Science, 4 (32), 3–10.

2) Перспективність розробки нових препаратів на основі листя лепехи звичайної / О. В. Андриюшаєв, О. А. Рубан, Ю. С. Маслій. М. С. Яременко // Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації – Харків : НФаУ, 2020. – С. 28-29.

3) Yaremenko, M., Gontova, T., Boryak, L., Mala, O., Andryushayev, O. (2020). Determination of optimal extraction conditions of phenolic compounds from Acorus calamus leaves. EUREKA: Health Sciences, 3, 63–70.

4. Ким і коли впроваджено:

Кафедра аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця; вересень 2024р.

5. Форма впровадження:

У навчальний процес кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (лекційний курс), при вивченні теми «Виробництво рідких екстрактів».

6. Ефективність впровадження:

Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри

Протокол № 4 від 26.09.2024р.

Завідувачка кафедри аптечної та
промислової технології ліків
Національного медичного університету
ім. О.О. Богомольця,
д. фарм. н., проф.

Жанна ПОЛОВА

Додаток П



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Технологія одержання сухого екстракту листя аїру звичайного.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національний фармацевтичний університет, кафедра Промислової технології ліків та косметичних засобів, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.; асп. О.В. Андриюшасв, завідувачка кафедри, д.фарм.н., проф. О.А. Рубан.

3. Джерела інформації:

1) Ruban, O., Andryushayev, O., Maslii, Y., Khalavka, M., Bezchasnyuk, E. (2022). Selection of the Carrier for Obtaining Dry Extract of Acorus calamus Leaves. Pharmakeftiki, 34 (1), 17–26.

2) Andryushayev O. Ruban O., Maslii Yu. (2021). Study on Selection of a Carrier for Acorus calamus Leaves Dry Extract. Pharmacy Science and Practice: Abstracts of 11th Conference, Kaunas, October 22, 2021, Lithuania, 2021. P. 38.

3) Study on the method of adding the complex extract into solid dosage form / O. V. Andryushayev, O. A. Ruban, Yu. S. Maslii, S. A. Kotov // Asclepius 2019: Abstracts of the 81th Students' Scientific-Research conference, Tbilisi, 2019.

4. Впроваджено:

В освітній процес кафедри технології ліків і біофармації у лекційний курс дисципліни «Технологія лікарських засобів» при вивченні технології екстракційних препаратів та вибіркової дисципліни «Методологія наукових досліджень за темою магістерської роботи (технологія ліків)».

5. Термін впровадження: 2024/2025 н.р.

6. Ефективність впровадження: Розробка технології сухого екстракту листя аїру звичайного дозволить розширити асортимент вітчизняних рослинних препаратів. Результати наукових досліджень впроваджено з метою вдосконалення та оптимізації навчального процесу, зокрема розширення інформації про розробку нових сухих екстрактів.

Завідувач кафедри
технології ліків і біофармації
ЛНМУ імені Данила Галицького,
д. фарм. н., професор

Світлана БІЛОУС

Додаток Р

«Затверджую»

Проректор закладу вищої освіти з
науково-педагогічної роботи
Національного фармацевтичного
університету
доктор фармацевтичних наук,
професор
Ірина ВЛАДИМИРОВА



«15» січня 2025р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Розробка складу та технології таблеток з екстрактом листя аїру звичайного та твердою дисперсією кверцетину.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національний фармацевтичний університет, кафедра промислової технології ліків та косметичних засобів, 61002, м. Харків, вул. Григорія Сковороди, 53.; асп. О.В. Андриюшаєв, завідувачка кафедри ПТЛ та КЗ, д.фарм.н., проф. О.А. Рубан.

3. Джерела інформації:

1) Andryushayev, O., Samoilov, Y., Hnatiuk, V., Ruban, O., Velia, M., & Savokhina, M. (2024). Pharmacological and technological studies in the development of tablet composition with acorus calamus leaf extract. ScienceRise: Pharmaceutical Science, 3 (49), 27–36.

2) Andryushayev O., Ruban O. Enhancing Technological Specifications for a Solid Pharmaceutical Formulation with Dry Acorus calamus Extract and Quercetin Solid Dispersion. Contemporary Pharmacy: Issues, Challenges and Expectations 2024, Kaunas, March 22, 2024. – Lithuania, 2024. – P. 45.

4. Ким і коли впроваджено:

Кафедра аптечної технології ліків Національного фармацевтичного університету; з вересня 2024р.

5. Форма впровадження:

У навчальний процес кафедри аптечної технології ліків Національного фармацевтичного університету (лекційний курс). При вивченні теми з аптечної технології ліків: «Порошки».

6. Ефективність впровадження:

Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри
Протокол № 5 від 5.12.2024

Завідувачка кафедри
аптечної технології ліків
Національного фармацевтичного університету,
д. фарм. н., проф.

Лілія ВИШНЕВСЬКА