

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Давидова Ірина Олексіївна
УДК 615.453.6.014:615.214.24:611.81:615.322:615.451.1

ДИСЕРТАЦІЯ
Розробка складу та технології таблеток сублінгвальних
з L-триптофаном та гліцином

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 мають посилання на відповідне джерело

І. О. Давидова

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

Харків – 2025

АНОТАЦІЯ

Давидова І. О. Розробка складу та технології таблеток сублінгвальних з L-триптофаном та гліцином. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація. – Національний фармацевтичний університет МОЗ України, Харків, 2025.

Дисертаційна робота присвячена теоретичному та експериментальному обґрунтуванню складу, технології та методів контролю якості таблеток сублінгвальних з L-триптофаном, гліцином і півонії екстрактом сухим седативної дії.

У першому розділі дисертаційної роботи опрацьовано та узагальнено дані про захворювання, що пов'язані з порушеннями процесів гальмування у діяльності центральної нервової системи (ЦНС). За статистикою Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), психічні захворювання, зокрема тривожні розлади, мають провідні позиції з-поміж причин інвалідності та смертності людей у багатьох країнах. До найбільш поширених розладів належать депресія, генералізований тривожний розлад, панічні атаки, посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), які значно погіршують якість життя та соціальну адаптацію пацієнтів.

За даними літератури розглянуто основні етіологічні та патогенетичні механізми, що спричиняють виникнення тривожних розладів. Наведено відомості щодо основних напрямів медикаментозного лікування цього стану. На сьогоднішній день лікування тривожних розладів здійснюється шляхом комбінованого використання фармакотерапії та психотерапевтичної підтримки, що забезпечує комплексний підхід до терапії. Тому перспективними є дослідження та розроблення нових седативних препаратів, які характеризуються високою ефективністю, розширеним спектром фармакологічної дії та незначною кількістю побічних ефектів. За результатами літературного аналізу,

з-поміж активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), які виявляють ефективну седативну дію, було обрано L-триптофан, гліцин та півонії екстракт сухий.

Під час вивчення можливих методів доставлення обраних АФІ було визначено, що сублінгвальний спосіб введення є доцільним і обґрунтованим. Таблетки сублінгвальні мають низку переваг: швидке всмоктування АФІ крізь слизову оболонку ротової порожнини, що забезпечує швидкий терапевтичний ефект; уникнення ефекту першого проходження через печінку, що підвищує біодоступність препарату; зручність використання.

У другому розділі теоретично обґрунтовано склад АФІ таблеток сублінгвальних і доведено доцільність комбінації гліцину та L-триптофану з екстрактом півонії сухим. Висвітлено загальну методологію розробки цього лікарського засобу (ЛЗ) та обґрунтовано дизайн експериментальних досліджень. Наведено характеристику АФІ і допоміжних речовин, а також методики фармакотехнологічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних досліджень, що дало змогу обрати оптимальний склад та раціональну технологію таблеток сублінгвальних.

У третьому розділі проведено аналіз фармацевтичного ринку України ЛЗ, які містять амінокислоти. Установлено, що вітчизняні виробники контролюють більшу частину ринку – 58,6 %. Основну частину препаратів складають монопрепарати – 51,4 %. Препарати з амінокислотами здебільшого представлені у вигляді інфузійних засобів, тоді як тверді лікарські форми (ТЛФ) мають лише 34,3 %. Це створює можливості для подальшого розвитку і розширення цього сегмента на фармацевтичному ринку України.

Отже, результати маркетингових досліджень та аналіз наукової літератури вказують на перспективність розроблення та запровадження нового лікарського препарату на основі комбінації L-триптофану, гліцину та півонії екстракту сухого седативної дії.

За результатами дослідження мінерального складу півонії екстракту сухого виявлено 19 елементів, з-поміж яких найбільший вміст мають кальцій та калій (по 500 мкг/100 г), силіцій, фосфор (по 250 мкг/100 г) та магній

(225 мкг/100 г). Кожен з цих елементів відіграє важливу роль у таких біологічних процесах, як регуляція нервових імпульсів, підтримка серцево-судинної системи та метаболічних процесів.

Кристалографічними дослідженнями АФІ показано, що всі частинки мали переважно ізодіаметричну форму зі схильністю до агломерації, що свідчить про незадовільну спресовуваність порошків та необхідність використання методу вологого гранулювання.

За результатами визначення гігроскопічності АФІ в умовах 45 %, 75 % та 100 % вологості було встановлено, що гліцин та L-триптофан мали помірний рівень вологопоглинання: за 24 години за умови 100 % вологості повітря вони поглинали 24 та 25 % води відповідно. Приріст води у півонії екстракту сухому за умови 100 % відносної вологості повітря за 24 години становив 60 %, що призвело до грудкування екстракту. Отримані дані вказують на доцільність введення до таблеткової маси вологорегулювальних допоміжних речовин.

Результати досліджень фармакотехнологічних властивостей L-триптофану, гліцину та півонії екстракту сухого дали змогу прогнозувати вибір технології вологої грануляції та введення до складу певних допоміжних речовин, для покращення спресовуваності, однорідності розподілу діючих речовин та їх текучості.

Було досліджено фармакотехнологічні властивості дослідних зразків таблеток зі зв'язувальною речовиною полівінілпіролідом (ПВП). Грануляти виготовляли з використанням водних та спиртових розчинів ПВП – 5, 10, 15 %. За результатами проведених досліджень було обґрунтовано введення 15 % водного розчину ПВП як зволожувача та зв'язувальної речовини до складу таблеткової маси.

Для покращення біодоступності АФІ було досліджено використання у складі таблеток мукоадгезивного агенту – гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ). У дослідженнях використовували ГПМЦ таких видів: ГПМЦ methocel k100lv CR Premium (80- 120 сР), ГПМЦ methocel e4m CR Premium (2663-4970 сР), ГПМЦ methocel k4m CR Premium (3500-5600 сР), ГПМЦ

methocel e10m CR Premium (7500-15000 cP), ГПМЦ methocel k15m CR Premium (10000-18000 cP), ГПМЦ methocel k100m CR Premium (80000-120000 cP) у концентрації 2 % від маси таблетки.

Біофармацевтичні дослідження з вибору мукоадгезивного компонента у складі препарату проводили методом диференціальної сканувальної калориметрії на моделі ліпідних мембран. Як мукоадгезивний компонент до складу таблеток сублінгвальних було уведено ГПМЦ methocel K4M CR Premium у концентрації 2 %.

Смакові властивості дослідних зразків сублінгвальних таблеток були досліджені за методикою О. І. Тенцової та І. А. Єгорова. Був обраний підсолоджувач – аспартам у концентрації 5 % від маси таблетки та ароматизатор м'ятний Mint cloroph – 1 %.

Отже, проведені дослідження дозволили обрати раціональний склад сублінгвальних таблеток (на 1 таблетку масою 0,5500 г) під умовною назвою «Гліцифан»: гліцин – 0,1000 г, L-триптофан – 0,1000 г, півонії екстракт сухий – 0,0750 г, лактоза GranuLac 200 – 0,0540 г, МКЦ 102 – 0,0790 г, ГПМЦ methocel K4M CR Premium – 0,0110 г, аспартам – 0,0275 г, ароматизатор м'ятний Mint cloroph – 0,0055 г, ПВП (Plasdone K-25) – 0,0325 г, кросповідон XL-10 – 0,0350 г, неусилін – 0,0250 г, кальцію стеарат – 0,0055 г.

У четвертому розділі наведено опис технологічного процесу виготовлення сублінгвальних таблеток під умовною назвою «Гліцифан» методом вологого гранулювання. Визначено критичні стадії та критичні параметри технологічного процесу, складено блок-схему виробництва ЛЗ. Для проведення стандартизації розробленого ЛЗ керувалися вимогами ДФУ, які викладені в загальних монографіях «Оромукозні лікарські засоби» і «Таблетки». До специфікації на таблетки «Гліцифан» були введені такі показники якості: опис, ідентифікація, середня маса та однорідність маси таблеток, стираність, стійкість до роздавлювання, розпадання, мікробіологічна чистота, кількісне визначення.

Для ідентифікації гліцину та L-триптофану використовували метод тонкошарової хроматографії (ТШХ) та хімічні реакції. Ідентифікацію півонії

екстракту сухого на вміст пеоніфлорину проводили методом ТШХ. Для кількісного визначення гліцину та триптофану запропоновано потенціометричне титрування. Визначення вмісту пеоніфлорину в екстракті проводили методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ).

У п'ятому розділі наведено результати фармакологічних досліджень, що дозволили встановити анксиолітичний ефект сублінгвальних таблеток. Вивчався вплив різних концентрацій композицій на основі L-триптофану і гліцину та півонії екстракту сухого на поведінкові реакції у щурів. Установлено, що анксиолітичний ефект сублінгвальних таблеток чітко виявляється у дозі 35 мг/кг і, окрім психотропної дії, супроводжується активацією пошукових та орієнтовно-дослідницьких поведінкових реакцій.

Дослідження стабільності сублінгвальних таблеток «Гліцифан» № 30 у пачці по 3 блістери по 10 таблеток у блістерному упакованні проводили за показниками специфікації під час зберігання за температури $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$ та відносної вологості повітря $(60 \pm 5)\%$. Протягом усього терміну спостережень, що становив 27 місяців, дослідні зразки таблеток мали незначні відхилення від початкових показників і відповідали вимогам специфікації.

Методом термогравіметричного аналізу було досліджено сумісність АФІ з обраними допоміжними речовинами. За результатами термогравіметричного аналізу встановлено відсутність їх хімічної взаємодії. Дослідженнями також підтверджено термічну стабільність препарату за температур до 180°C , що дозволяє проводити сушіння за стандартних умов ($50\text{--}60^\circ\text{C}$).

Результати дисертаційних досліджень упроваджено у навчальний процес низки закладів вищої освіти фармацевтичного (медичного) профілю України. Технологію препарату апробовано в умовах промислового виробництва ПАТ «ХФЗ «Червона зірка» (м. Харків). Розроблено проєкт технологічного регламенту на таблетки під умовною назвою «Гліцифан».

Ключові слова: таблетки сублінгвальні, фармацевтична розробка, грануляція, гліцин, L-триптофан, півонії екстракт сухий, порушення діяльності ЦНС, склад, технологія, стабільність, седативна дія.

Список публікацій здобувача

1. Davydova I. O., Ruban O. A., Herbina N. A. Pharmacological activity of amino acids and prospects for the creation of drugs based on them. *Annals of Mechnikov Institute*. 2022. № 4. P. 11-31. DOI: 10.5281/zenodo.7436701 (Особистий внесок: збір літературних даних, проведення маркетингового дослідження, обробка одержаних даних, написання статті, підготовка статті до друку; Рубан О. А. – формулювання цілей та задач дослідження, обробка та аналіз одержаних даних; Гербіна Н. А. – формулювання цілей та задач дослідження, наукова консультація).

2. Давидова І., Рубан О., Сліпченко Г., Ковалевська І. Дослідження фізико-хімічних та фармакотехнологічних показників L-триптофану, гліцину та сухого екстракту півонії при розробці таблеток сублінгвальних. *Фітотерапія. Часопис*. 2023. № 1. С. 100–106. DOI: 10.32782/2522-9680-2023-1-100 (Особистий внесок: участь у проведенні дослідження, оброблення одержаних даних, написання статті, підготовка статті до друку; Рубан О. А. – формулювання цілей та задач дослідження, наукова консультація; Сліпченко Г. Д. – огляд літературних джерел, підготовка статті до друку; Ковалевська І. В. – проведення частини експериментального дослідження).

3. Vashchenko O. V., Brodskii R. Ye., Davydova I. O., Vashchenko P. V., Ivaniuk O. I., Ruban O. A. Biopharmaceutical studies of a novel sedative sublingual lozenge based on glycine and tryptophan: A rationale for mucoadhesive agent selection. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2024. Vol. 203. P. 114469. ISSN 0939-6411. DOI: 10.1016/j.ejpb.2024.114469 (*Scopus*) (Особистий внесок: участь у проведенні дослідження, оброблення одержаних даних, написання статті).

4. Давидова І. О., Рубан О. А., Сліпченко Г. Д., Зупанець І. В., Іванюк О. І. Обґрунтування складу сублінгвальних таблеток для лікування порушень діяльності ЦНС. *Вісник фармації*. 2024. № 2 (108). С. 37-42. DOI:

10.24959/nphj.24.145 (Особистий внесок: участь у проведенні дослідження, оброблення одержаних даних, написання статті; Рубан О. А. – формулювання цілей та задач дослідження, підготовка статті до друку; Сліпченко Г. Д. – формулювання цілей та задач дослідження; Зупанець І. В. – проведення частини експериментального дослідження; Іванюк О. І. - огляд літературних джерел, підготовка статті до друку).

5. Давидова І. О., Рубан О. А. Аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку препаратів, які містять триптофан. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : матеріали II Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 13 жовт. 2022 р. Харків : НФаУ, 2022. С. 126.

6. Давидова І. О., Рубан О. А., Гербіна Н. А. Актуальність розробки сублінгвальних таблеток на основі сухого екстракту півонії для корекції порушень ЦНС. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали VII Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 24-25 листоп. 2022 р. Харків : НФаУ, 2022. С. 264-265.

7. Казакова П. А., Давидова І. О., Рубан О. А. Використання амінокислот у складі препаратів седативної дії. *Youth Pharmacy Science* : матеріали III Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 7-8 груд. 2022 р. Харків : НФаУ, 2022. С. 104–105.

8. Давидова І. О., Рубан О. А., Сліпченко Г. Д. Використання півонії незвичайної у медицині. *PLANTA+. Наука, практика та освіта* : матеріали IV наук.-практ. конф. з міжнар. участю, до 20-річчя каф. фармакогнозії та ботаніки Нац. мед. ун-ту ім. О. О. Богомольця, м. Київ, 20 лют. 2023 р. Київ, 2023. Т. 1. С. 227–228.

9. Давидова І. О., Рубан О. А., Сліпченко Г. Д. Дослідження мінерального складу сухого екстракту півонії. *Проблеми та досягнення сучасної біотехнології* : матеріали III Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 24 бер. 2023 р. Харків : НФаУ, 2023. С. 157–158.

10. Давидова І. О., Казакова П. А., Рубан О. А. Дослідження фармако-технологічних та фізико-хімічних властивостей гліцину та L-триптофану.

Актуальні питання медико-біологічних і фармацевтичних наук : матеріали III Всеукр. студент. наук.-практ. конф., м. Житомир, 30 берез. 2023 р. Житомир, 2023. С. 58–59.

11. Давидова І. О., Казакова П. А., Рубан О. А. Перспективи створення сублінгвальних таблеток седативної дії. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів* : матеріали XXIX Міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів, м. Харків, 19-21 квіт. 2023 р. Харків: НФаУ, 2023. С. 135-136.

12. Vashchenko O., Ruban O., Davydova I., Vashchenko P. Intercomponent biopharmaceutical interactions in a new sedative drug based on glycine and tryptophan. *The 8th International Conference «Nanobiophysics»: fundamental and applied aspects*”, 3-6 October 2023. Kyiv : Institute of Physics of NAS of Ukraine, 2023. P. 95.

13. Vashchenko O. V., Ruban O. A., Lisetsky L. N., Davydova I. O., Vashchenko P. V. Assessment of drug release and permeation in model lipid membranes: a kinetic approach : *IX з'їзд Українського біофізичного товариства*. м. Київ, 30.10–02.11.2023. Київ, 2023. С. 42-44.

14. Давидова І. О., Сліпченко Г. Д., Рубан О. А. Вибір допоміжних речовин для корекції смаку та запаху таблеток сублінгвальних. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : збірник наук. матер. III Міжнар. наук.-практ. конф., присвяченої 100-річчю від Дня народження Д. П. Сала, м. Харків, 24 листоп. 2023 р. Х.: НФаУ, 2023. С. 270-271.

15. Давидова І. О., Рубан О. А. Сучасні методи аналізу смаку при розробці складу лікарських препаратів. *Індустрія 4.0: сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі* : збірник наук. матер. I Міжнар. наук.-практ. конф. з нагоди 95-річчя І. М. Перцева, м. Харків, 16 трав. 2024 р. Х.: НФаУ, 2024. С. 42–43.

16. Vashchenko O. V., Brodskii R. Ye., Davydova I. O., Vashchenko P. V., Ivaniuk O. I., Ruban O. A. Biopharmaceutical studies of a novel sedative drug based on glycine and tryptophan in model membrane medium: revealing of bioavailability and synergistic properties. *«Condensed Matter & Low-Temperature Physics»* : IV International Conference, June 3–7, 2024, Kharkiv. P. 163.

ANNOTATION

Davydova I.O. Development of the composition and technology of sublingual tablets with L-tryptophan and glycine. – Qualification scientific work on the rights of manuscript.

The dissertation on competition of a scientific degree of the Doctor of Philosophy on a specialty 226 "Pharmacy, industrial pharmacy". – the National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2025.

The dissertation is devoted to the theoretical and experimental substantiation of the composition, technology and quality control methods of sublingual tablets with L-tryptophan, glycine and peony dry extract with sedative effect.

In the first chapter of the dissertation, data on diseases associated with disturbances in the inhibition processes in the activity of the central nervous system (CNS) have been elaborated and summarized. According to statistics from the World Health Organization (WHO), mental illnesses, including anxiety disorders, are among the leading causes of disability and mortality in many countries. The most common disorders include depression, generalized anxiety disorder, panic attacks, and post-traumatic stress disorder (PTSD), which significantly impair the quality of life and social adaptation of patients.

According to the literature, the main etiological and pathogenetic mechanisms that cause the occurrence of anxiety disorders are considered. Information is provided on the main directions of drug treatment of this condition. Today, the treatment of anxiety disorders is carried out through the combined use of pharmacotherapy and psychotherapeutic support, which provides a comprehensive approach to therapy. Therefore, research and development of new sedative drugs that are characterized by high efficiency, an expanded spectrum of pharmacological action and a small number of side effects are promising. According to the results of the literature analysis, among the active pharmaceutical ingredients (APIs) that exhibit an effective sedative effect, L-tryptophan, glycine and peony dry extract were selected.

During the study of possible methods of delivery of selected APIs, it was determined that the sublingual route of administration is appropriate and justified. Sublingual tablets have a number of advantages: rapid absorption of the API through the oral mucosa, which provides a rapid therapeutic effect; avoidance of the first-pass effect through the liver, which increases the bioavailability of the drug; ease of use.

In the second chapter, the composition of API sublingual tablets is theoretically substantiated and the expediency of the combination of glycine and L-tryptophan with dry peony extract is proven. The general methodology for the development of this medicinal product (MED) is highlighted and the design of experimental studies is justified. The characteristics of the API and excipients are presented, as well as the methods of pharmacotechnological, physicochemical, and biopharmaceutical studies, which made it possible to choose the optimal composition and rational technology of sublingual tablets.

In the third chapter, an analysis of the pharmaceutical market of Ukraine for drugs containing amino acids is carried out. It was found that domestic manufacturers control the majority of the market – 58.6 %. The main part of the drugs is monodrugs – 51.4 %. Drugs with amino acids are mostly presented in the form of infusions, while solid dosage forms (SDF) have only 34.3 %. This creates opportunities for further development and expansion of this segment in the pharmaceutical market of Ukraine.

Therefore, the results of marketing research and analysis of scientific literature indicate the prospects for the development and introduction of a new medicinal product based on a combination of L-tryptophan, glycine, and peony dry extract with sedative effects.

According to the results of the study of the mineral composition of dry peony extract, 19 elements were found, among which the highest content is calcium and potassium (500 $\mu\text{g}/100\text{ g}$ each), silicon, phosphorus (250 $\mu\text{g}/100\text{ g}$ each) and magnesium (225 $\mu\text{g}/100\text{ g}$). Each of these elements plays an important role in such biological processes as the regulation of nerve impulses, support of the cardiovascular system and metabolic processes.

Crystallographic studies of the API showed that all particles had a predominantly isodiametric shape with a tendency to agglomerate, which indicates unsatisfactory compressibility of the powders and the need to use the wet granulation method.

According to the results of determining the hygroscopicity of APIs under conditions of 45 %, 75 % and 100 % humidity, it was found that glycine and L-tryptophan had a moderate level of moisture absorption: in 24 hours under conditions of 100 % air humidity they absorbed 24 and 25 % of moisture, respectively. The increase in moisture in the dry peony extract under conditions of 100 % relative air humidity in 24 hours was 60 %, which led to the caking of the extract. The obtained data indicate the feasibility of introducing moisture-regulating excipients into the tablet mass.

The results of studies of the pharmacotechnological properties of L-tryptophan, glycine, and peony dry extract made it possible to predict the choice of wet granulation technology and the introduction of certain excipients into the composition to improve compressibility, uniform distribution of active ingredients, and their fluidity.

The pharmacotechnological properties of experimental samples of tablets with a binder polyvinylpyrrolidone (PVP) were investigated. Granules were manufactured using aqueous and alcoholic solutions of PVP – 5, 10, 15 %. According to the results of the conducted studies, the introduction of a 15 % aqueous solution of PVP as a humectant and binder into the composition of the tablet mass was justified.

To improve the bioavailability of the API, the use of a mucoadhesive agent – hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) in the composition of tablets was investigated. The following types of HPMC were used in the studies: HPMC methocel k100lv CR Premium (80-120 cP), HPMC methocel e4m CR Premium (2663-4970 cP), HPMC methocel k4m CR Premium (3500-5600 cP), HPMC methocel e10m CR Premium (7500-15000 cP), HPMC methocel k15m CR Premium (10000-18000 cP), HPMC methocel k100m CR Premium (80000-120000 cP) at a concentration of 2 % of the tablet weight.

Biopharmaceutical studies on the selection of the mucoadhesive component in the composition of the drug were carried out by the method of differential scanning calorimetry on a lipid membrane model. As a mucoadhesive component, the composition of sublingual tablets included HPMC methocel K4M CR Premium at a concentration of 2 %.

The taste properties of the experimental samples of sublingual tablets were investigated using the method of O. I. Tentsova and I. A. Yegorov. The sweetener chosen was aspartame at a concentration of 5 % of the tablet weight and the mint flavoring Mint cloroph at 1 %.

Thus, the conducted studies allowed us to choose a rational composition of sublingual tablets (per 1 tablet weighing 0.5500 g) under the conditional name "Glicyphan": glycine – 0.1000 g, L-tryptophan – 0.1000 g, peony dry extract – 0.0750 g, lactose GranuLac 200 – 0.0540 g, MCC 102 – 0.0790 g, HPMC methocel K4M CR Premium – 0.0110 g, aspartame – 0.0275 g, mint flavor Mint cloroph – 0.0055 g, PVP (Plasdone K-25) – 0.0325 g, crospovidone XL-10 – 0.0350 g, neusilin – 0.0250 g, calcium stearate – 0.0055 g.

The fourth chapter provides a description of the manufacturing process of sublingual tablets under the conventional name "Glicyphan" by wet granulation method. Critical stages and critical parameters of the technological process were determined, and a flow chart of drug production was drawn up. To standardize the developed drug, the requirements of the State Federal University were guided by the general monographs "Oromucous Drugs" and "Tablets". The following quality indicators were introduced into the specification for "Glicyphan" tablets: description, identification, average weight and uniformity of tablet mass, abrasion, resistance to crushing, disintegration, microbiological purity, quantitative determination.

For the identification of glycine and L-tryptophan, the method of thin-layer chromatography (TLC) and chemical reactions were used. Identification of the dry peony extract for the content of paeoniflorin was carried out by the TLC method. For the quantitative determination of glycine and tryptophan, potentiometric titration

was proposed. Determination of the content of paeoniflorin in the extract was provided by the method of high-performance liquid chromatography (HPLC).

The fifth chapter presents the results of pharmacological studies that allowed establishing the anxiolytic effect of sublingual tablets. The effect of different concentrations of compositions based on L-tryptophan and glycine and peony dry extract on behavioral reactions in rats was studied. It was established that the anxiolytic effect of sublingual tablets is clearly manifested at a dose of 35 mg/kg and, in addition to the psychotropic effect, is accompanied by the activation of search and orienting-exploratory behavioral reactions.

Stability studies of sublingual tablets "Glicyphan" No. 30 in a pack of 3 blisters of 10 tablets in a blister pack were carried out according to the specifications during storage at a temperature of $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ and relative humidity of $(60 \pm 5) \%$. Throughout the entire observation period, which was 27 months, the test samples of the tablets had minor deviations from the initial indicators and met the requirements of the specification.

The compatibility of the API with selected excipients was investigated using the thermogravimetric analysis method. The results of the thermogravimetric analysis showed that there was no chemical interaction between them. The studies also confirmed the thermal stability of the drug at temperatures up to 180°C , which allows drying under standard conditions ($50\text{-}60^\circ\text{C}$).

The results of the dissertation research were introduced into the educational process of a number of higher education institutions of the pharmaceutical (medical) profile of Ukraine. The technology of the drug was tested in the conditions of industrial production of PJSC "Chervona Zirka Pharmaceutical Plant" (Kharkiv). A draft technological regulation for tablets under the code name "Glicyphan" was developed.

Keywords: sublingual tablets, pharmaceutical development, granulation, glycine, L-tryptophan, peony dry extract, CNS disorders, composition, technology, stability, sedative effect.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	18
ВСТУП	20
РОЗДІЛ 1 РОЗПОВСЮДЖЕНІСТЬ ТА СУЧАСНА ТЕРАПІЯ	
ТРИВОЖНИХ РОЗЛАДІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	27
1.1 Причини, етіопатогенез та наслідки	28
1.2 Сучасна терапія тривожних розладів.....	37
1.3 Використання амінокислот та сухих екстрактів у складі твердих лікарських засобів седативної дії	41
1.4 Сучасні аспекти створення таблеток сублінгвальних	48
Висновки до розділу 1	53
РОЗДІЛ 2 ОБҐРУНТУВАННЯ МЕТОДОЛОГІЇ ТА ЗАГАЛЬНОЇ	
КОНЦЕПЦІЇ ДОСЛІДЖЕННЯ. ОБ’ЄКТИ ТА МЕТОДИ	
ДОСЛІДЖЕННЯ	55
2.1 Теоретичне обґрунтування складу таблеток сублінгвальних комбінованого складу та загальної методології досліджень.....	55
2.2 Об’єкти дослідження	58
2.3 Методи дослідження.....	66
2.3.1 Методи дослідження показників якості таблеток	67
Висновки до розділу 2	74
РОЗДІЛ 3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ	
І ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК СУБЛІНГВАЛЬНИХ	76
3.1 Маркетинговий аналіз асортименту препаратів на основі амінокислот на фармацевтичному ринку України	76
3.2 Фізико-хімічні та фармакотехнологічні дослідження АФІ	78
3.2.1 Дослідження мінерального складу півонії екстракту сухого	78

3.2.2 Вивчення фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей активних фармацевтичних інгредієнтів.....	80
3.3 Розроблення складу та фармакотехнологічні дослідження таблеток сублінгвальних	87
3.3.1 Вибір допоміжних речовин у складі таблеток.....	87
3.4 Вибір мукоадгезивного агента на підставі біофармацевтичних досліджень	92
3.4.1 Дослідження мембранотропного ефекту АФІ	93
3.4.2 Дослідження з вибору мукоадгезиву	94
3.5 Вибір коригентів смаку для таблеток сублінгвальних	97
Висновки до розділу 3	102
РОЗДІЛ 4 ТЕХНОЛОГІЧНИЙ ПРОЦЕС ОТРИМАННЯ ТАБЛЕТОК СУБЛІНГВАЛЬНИХ. ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА РОЗРОБЛЕННЯ МЕТОДИК КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ.....	
4.1 Дослідження сумісності діючих та допоміжних речовин у складі таблеток.....	106
4.2 Технологічний процес виготовлення таблеток сублінгвальних під умовною назвою «Гліцифан»	111
4.3 Розроблення методик контролю якості таблеток сублінгвальних «Гліцифан»	117
4.3.1 Розроблення методик ідентифікації діючих речовин таблеток	118
4.3.2 Розроблення методик кількісного визначення АФІ у розроблених таблетках.....	122
Висновки до розділу 4	137
РОЗДІЛ 5 ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ БІОЛОГІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ ТАБЛЕТОК.....	
5.1 Обговорення результатів фармакологічних досліджень	138

5.2 Вивчення стабільності таблеток сублінгвальних

«Гліцифан»	142
Висновки до розділу 5	147
ВИСНОВКИ.....	148
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	150
ДОДАТКИ.....	169

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт
БАР – біологічно активні речовини
ВДР – великий депресивний розлад
ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія
ВКЯ – відділ контролю якості
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
ГАМК – гамма-аміномасляна кислота
ГПМЦ – гідроксипропілметилцелюлоза
ДМФХ – L-а-диміристоїлфосфатидилхолін
ДНУ – Державна наукова установа
ДСК – диференціальна сканувальна калориметрія
ДФУ – Державна фармакопея України
ЄФ – Європейська фармакопея
КПТ – когнітивно-поведінкова терапія
ЛЗ – лікарський засіб
ЛП – лікарський препарат
ЛРС – лікарська рослинна сировина
ЛФ – лікарська форма
МОЗ – Міністерство охорони здоров'я
МКЦ – мікрокристалічна целюлоза
МКЯ – методи контролю якості
НТК – науково-технологічний комплекс
НФаУ – Національний фармацевтичний університет
ПВП – полівінілпіролідон
ПТСР – посттравматичний стресовий розлад
СІЗЗС – селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну
ТЛФ – тверді лікарські форми
ТШХ – тонкошарова хроматографія

ФСЗ – фармакопейний стандартний зразок

ЦНС – центральна нервова система

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

CAS – хімічна реферативна служба

TGA – термогравіметричний аналіз

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Порухення функціонування центральної нервової системи (ЦНС), зокрема тривожні розлади, є однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), психічні захворювання посідають важливе місце з-поміж причин інвалідності та смертності людей у багатьох країнах світу. З найбільш розповсюджених можна виділити депресію, генералізований тривожний розлад, панічні атаки, посттравматичний стресовий розлад (ПТСР). Ці стани значно погіршують якість життя людей, зменшують їх працездатність, впливають на соціальну взаємодію і можуть призвести до серйозних порушень у психічному та фізичному стані. Таким чином, тривожні розлади є серйозною глобальною проблемою, що потребує комплексного підходу до лікування та підтримки осіб, які страждають від цих захворювань.

Лікарські препарати є важливим інструментом у лікуванні, оскільки вони допомагають регулювати біохімічні процеси в мозку та поліпшувати стан пацієнта. До основних груп препаратів для лікування тривожних станів належать антидепресанти, стабілізатори настрою, седативні лікарські засоби (ЛЗ), фітопрепарати.

За науковими джерелами, як активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) седативної дії, які можуть ефективно використовуватися для профілактики, корекції та комплексного лікування таких психічних розладів, як депресія, стрес, неврози та безсоння, привертає увагу півонії екстракт сухий, а також амінокислоти – L-триптофан і гліцин.

Півонії екстракт сухий, L-триптофан та гліцин використовуються як активні інгредієнти седативної дії завдяки своїм властивостям регулювати діяльність нервової системи. Півонія має заспокійливий ефект, допомагає знижувати рівень стресу і тривожності. L-триптофан є попередником серотоніну, що поліпшує настрій і сприяє боротьбі з депресією та безсонням. Гліцин має

заспокійливу дію, знижує нервову збудливість і поліпшує сон, що робить їх ефективними у лікуванні тривожних розладів.

Перспективною лікарською формою (ЛФ) для створення таблеток седативної дії є таблетки сублінгвальні, які мають низку переваг: ліки потрапляють одразу в системний кровообіг через вентральну поверхню язика та дно порожнини рота і не піддаються метаболічним процесам першого проходження в печінці, є зручними для використання в будь-який час без потреби у використанні води.

На підставі вищенаведеного, розроблення складу та технології нового препарату у формі таблеток сублінгвальних з L-триптофаном, гліцином та півонією екстрактом сухим є актуальним завданням фармацевтичної технології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (№ державної реєстрації 0114U000945).

Мета і завдання дослідження. Метою роботи є теоретичне та експериментальне обґрунтування складу і технології твердого ЛЗ седативної дії з L-триптофаном, гліцином та півонії екстрактом сухим у формі таблеток сублінгвальних.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- провести аналіз та узагальнення даних джерел літератури щодо сучасних методів терапії тривожних розладів; вимог та рекомендацій до розроблення, виробництва та застосування ЛЗ у формі таблеток сублінгвальних;
- провести маркетинговий аналіз ЛЗ, які містять у своєму складі амінокислоти, на фармацевтичному ринку України;

- розробити склад таблеток сублінгвальних з гліцином, L-триптофаном та екстрактом півонії сухим на підставі комплексу фармакотехнологічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних та біологічних досліджень;
- обґрунтувати та розробити оптимальну технологію виробництва таблеток сублінгвальних;
- визначити критичні стадії та параметри технологічного процесу отримання таблеток сублінгвальних;
- розробити методики якісного та кількісного визначення діючих речовин у запропонованому препараті;
- проаналізувати та узагальнити результати фармакологічних досліджень розроблених таблеток сублінгвальних;
- дослідити стабільність таблеток сублінгвальних, умови і термін їх зберігання.

Об'єкт дослідження: фармацевтична розробка складу та технології таблеток сублінгвальних з L-триптофаном, гліцином та півонією екстрактом сухим.

Предмет дослідження: експериментальне обґрунтування складу, технології та показників якості нового ЛЗ у формі таблеток сублінгвальних з використанням органолептичних, фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень.

Методи дослідження. Для вирішення поставлених у роботі завдань згідно з вимогами Державної фармакопеї України (ДФУ) та Європейської фармакопеї (ЄФ) були застосовані такі методи дослідження: ретроспективні, аналітичні, логічні, маркетинговий аналіз, фармакотехнологічні (плинність, насипна густина, здатність до пресування тощо), фізико-хімічні (оптична мікроскопія, гравіметричний, мікроелементний аналізи, термогравіметричний аналіз), біофармацевтичні (диференціальна сканувальна калориметрія), біологічні (фармакологічні та мікробіологічні), аналітичні (ТШХ, ВЕРХ). Статистичне оброблення даних проводили згідно з вимогами ДФУ.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше на підставі результатів фармакотехнологічних, фізико-хімічних та біологічних досліджень науково обґрунтовано оптимальний склад і технологію нового ЛЗ – таблеток сублінгвальних седативної дії на основі L-триптофану, гліцину та півонії екстракту сухого.

Уперше із використанням комплексу сучасних методів досліджень розроблено методики контролю якості таблеток сублінгвальних та вивчено стабільність препарату в процесі зберігання.

Уперше на підставі біофармацевтичних досліджень методом диференціальної сканувальної калориметрії на моделі ліпідних клітинних мембран встановлено, що мукоадгезивні речовини залежно від їх в'язкості коригують кінетику вивільнення АФІ. Уперше обрано мукоадгезив – ГПМЦ methocel K4M CR Premium у концентрації 2 %, що поліпшує біодоступність АФІ.

Методом термогравіметричного аналізу встановлено сумісність АФІ з обраними допоміжними речовинами.

Фармакологічними дослідженнями доведено раціональність складу та ефективність застосування запропонованого комбінованого засобу.

Практичне значення отриманих результатів. На підставі експериментальних досліджень створено новий оригінальний ЛЗ у формі таблеток сублінгвальних седативної дії з L-триптофаном, гліцином та півонії екстрактом сухим. Розроблено проєкт технологічного регламенту на виробництво таблеток сублінгвальних під умовною назвою «Гліцифан» (Додаток Ц). Технологію розробленого препарату апробовано у промислових умовах ПАТ «ХФЗ «Червона зірка» (*акт апробації від 05.11.2024 р.*) (Додаток Ш). Установлено оптимальні умови зберігання, що забезпечують стабільність препарату протягом 2 років зберігання.

Окремі фрагменти роботи упроваджені у навчальний процес та наукову роботу кафедри аптечної технології ліків Національного фармацевтичного університету (*акт впровадження від 15.01.2025 р.*); кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила

Галицького (*акт впровадження від 28.01.2025 р.*); кафедри фармації Буковинського державного медичного університету (*акт впровадження від 10.02.2025 р.*); кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (*акт впровадження від 23.01.2025 р.*).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Визначення мети, шляхів реалізації, обговорення результатів отриманих даних проведено разом із науковим керівником. Здобувачем особисто проведено аналіз та узагальнення світових і вітчизняних літературних даних з проблеми етіопатогенетичних аспектів тривожних розладів, їх лікування, розроблення седативних ЛЗ, стану вітчизняного фармацевтичного ринку препаратів зазначеного напрямку дії.

Здобувачем разом із науковим керівником визначено мету та обґрунтовано загальну методологію досліджень. Теоретично обґрунтовано та розроблено склад і технологію отримання таблеток сублінгвальних, проведено планування усіх експериментальних робіт; обрано аналітичне і технологічне обладнання, необхідне для вирішення завдань, а також проведено експериментальні дослідження за темою дисертації. За допомогою фізико-хімічних, фармакотехнологічних та біофармацевтичних досліджень обґрунтовано вибір АФІ та допоміжних речовин, розроблено технологію таблеток сублінгвальних, визначено їхні показники якості, розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення L-триптофану, гліцину та півонії екстракту сухого, встановлено стабільність препарату в процесі зберігання.

Усі наукові та практичні результати, положення, висновки та рекомендації, що викладені в дисертації, отримано автором самостійно.

У всіх наукових працях, що були опубліковані у фахових наукових виданнях у співавторстві з О. А. Рубан, Н. А. Гербіною, Г. Д. Сліпченко, І. В. Зупанцем, О. І. Іванюк, О. В. Ващенко, Р. Є. Бродським, П. В. Ващенком, І. В. Ковалевською, здобувачем виконано планування та проведення експериментальних досліджень, проведено аналіз, систематизацію та узагальнення

одержаних результатів, а також підготовлено матеріали до друку; дисертанту належить фактичний матеріал і основний творчий доробок.

Калориметричні дослідження виконано на базі Інституту сцинтиляційних матеріалів НТК «Інститут монокристалів НАНУ» (м. Харків) під керівництвом доктора фізико-математичних наук, старшого наукового співробітника О. В. Ващенко.

Фармакологічні дослідження проводили на базі кафедри нормальної та патологічної фізіології НФаУ (Харків) під керівництвом доктора медичних наук, професора Н. М. Кононенко.

Методики ідентифікації та кількісного визначення АФІ розроблялися на базі кафедри фармацевтичної хімії НФаУ (Харків) під керівництвом доктора фармацевтичних наук, професора О. А. Євтіфєєвої.

Дослідження макро- та мікроелементного складу півонії екстракту сухого проводили на базі ДНУ НТК «Інститут монокристалів НАНУ» у відділі аналітичної хімії імені А. Б. Бланка (Харків) під керівництвом молодшого наукового співробітника О. В. Грішиної.

Термогравіметричний аналіз зразків проводили на базі Queen's University Belfast, School of Pharmacy (Ірландія) за участі доктора філософії Т. Є. Колісник.

Апробація матеріалів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи було викладено на таких науково-практичних міжнародних конференціях, симпозіумах і конгресах: II Міжнародна науково-практична конференція «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» (Харків, Україна, 2022); VII Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, Україна, 2022); III Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Youth Pharmacy Science» (Харків, Україна, 2022); IV науково-практична конференція з міжнародною участю, до 20-річчя кафедри фармакогнозії та ботаніки Національного медичного університету імені О. О. Богомольця «PLANTA+. Наука, практика

та освіта» (Київ, Україна, 2023); III Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Проблеми та досягнення сучасної біотехнології» (Харків, Україна, 2023); III Всеукраїнська студентська науково-практична конференція «Актуальні питання медико-біологічних і фармацевтичних наук» (Житомир, Україна, 2023); XXIX Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (Харків, Україна, 2023); The 8th International Conference «Nanobiophysics: fundamental and applied aspects» (Київ, Україна, 2023); IX з'їзд Українського біофізичного товариства (Київ, Україна, 2023); III Міжнародна науково-практична конференція, присвячена 100-річчю від дня народження Д. П. Сала «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» (Харків, Україна, 2023); I Міжнародна науково-практична конференція з нагоди 95-річчя І. М. Перцева «Індустрія 4.0 : сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі» (Харків, Україна, 2024); IV International Conference «Condensed Matter & Low-Temperature Physics» (Харків, Україна, 2024).

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 214 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, 5 розділів, висновків, списку використаних джерел і додатків. Обсяг основного тексту – 136 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 29 таблицями та 36 рисунками. Список використаних джерел містить 172 найменування.

РОЗДІЛ 1

РОЗПОВСЮДЖЕНІСТЬ ТА СУЧАСНА ТЕРАПІЯ ТРИВОЖНИХ РОЗЛАДІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Порушення роботи центральної нервової системи (ЦНС), особливо тривожні розлади, депресії, посттравматичний стресовий розлад, порушення сну, є однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини. За статистикою Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), розлади психічного стану посідають одне з провідних місць з-поміж причин інвалідності та смертності населення у багатьох країнах світу. З найбільш поширених проблем можна виділити депресію, генералізований тривожний розлад, панічні атаки, посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), що суттєво знижують якість життя людей і впливають на їх соціальну адаптацію.

Згідно з дослідженнями тривожні розлади посідають одне з перших місць з-поміж психічних захворювань, зокрема вони є найпоширенішими з-поміж молоді та працездатного населення. Сучасний ритм життя, стресові ситуації, соціальні та економічні труднощі сприяють поширенню цих розладів. Неврегульовані тривожні стани можуть призводити до хронічних депресій, фобій, розладів сну та загальної дезадаптації, що значно погіршує психоемоційне та фізичне здоров'я людей.

Ці захворювання мають різносторонній вплив на якість життя пацієнтів, і не лише на фізичне та емоційне благополуччя, але й на соціальну адаптацію та професійну діяльність. Водночас порушення функціонування ЦНС стають головною причиною високої смертності, самоушкоджень та соціальних проблем. Це вимагає постійного удосконалення методів діагностики, лікування та профілактики тривожних розладів.

Прогрес у неврології, психофармакології та психотерапії дозволяє вдосконалювати методи лікування таких розладів. Сучасна терапія – це медикаментозні препарати (антидепресанти, анксиолітики, нейролептики) і психотерапевтичні методи (когнітивно-поведінкова терапія, експозиційна терапія,

психоаналіз). Завдяки розвитку психотерапевтичних підходів, а також удосконаленню медичних засобів для лікування психічних і тривожних розладів лікування стало більш персоналізованим та ефективним. Але проблема, пов'язана з тривожними розладами, залишається надзвичайно важливою, адже вони часто переходять у хронічну форму, потребують довготривалого лікування та підтримки.

Зважаючи на високий рівень поширеності тривожних розладів, є необхідність у комплексному підході до їх лікування. Сучасна терапія, яка складається як з медикаментозного лікування, так і з психотерапевтичних методів, дозволяє досягти значних успіхів у полегшенні симптомів і поліпшенні якості життя пацієнтів. Проте, незважаючи на прогрес у цій галузі, залишається важливим удосконалення наявних методів і розроблення нових інноваційних підходів, які б враховували індивідуальні особливості кожного пацієнта.

1.1 Причини, етіопатогенез та наслідки

Розлади ЦНС або неврологічні розлади є дуже серйозною проблемою для здоров'я в усьому світі. Захворювання ЦНС – це широка категорія станів, за яких мозок не функціонує належним чином, що обмежує здоров'я та здатність працювати. Стан може бути наслідком спадкового порушення обміну речовин; результатом пошкодження внаслідок інфекції, дегенеративного стану, інсульту, пухлини головного мозку чи іншої проблеми; можуть виникати внаслідок кількох або ще невідомих факторів.

Тривожний психічний розлад характеризується клінічно значущим порушенням когнітивної функції, емоційної регуляції чи поведінки людини. Зазвичай він супроводжується дистресом чи серйозними функціональними порушеннями. Відомо безліч різних типів психічних розладів. Психічні розлади також називають порушеннями психічного здоров'я. Порушення психічного здоров'я – збірне поняття, що охоплює психічні розлади, різні види психосоціальної інвалідності та інші психічні патологічні стани, пов'язані зі значним дистресом, функціональними порушеннями чи ризиком самоушкодження [1].

У 2019 р. кожна восьма людина планети, тобто загалом 970 млн людей страждало на психічні розлади, причому найбільш поширеними були тривожні та депресивні розлади [1, 2]. У 2020 р. на тлі пандемії COVID-19 кількість людей, які страждали на тривожні та депресивні розлади, значно зросла [1, 3]. За попередніми оцінками, лише за рік поширеність тривожних і серйозних депресивних розладів збільшилася на 26 і 28 % відповідно, набуває розповсюдження і зараз на тлі російсько-української війни. Незважаючи на наявність ефективних методів профілактики та лікування, більшість людей із психічними розладами не мають доступу до ефективної медичної допомоги. Багато хто з них також стикається зі стигматизацією, дискримінацією та порушенням прав людини [1].

У 2019 р. у світі на тривожні розлади страждало 301 млн осіб, включаючи 58 млн дітей та підлітків [2]. Тривожні розлади характеризуються почуттям сильного страху, занепокоєння та пов'язаними з цим порушеннями поведінки. Водночас симптоми мають дуже серйозний характер і призводять до значного дистресу або суттєвих функціональних порушень. Виокремлюють декілька таких різновидів тривожних розладів, як генералізований тривожний розлад (характеризується надмірним почуттям тривоги), панічний розлад (характеризується панічними атаками), соціальний тривожний розлад (характеризується надмірним страхом і тривогою під час соціальних контактів, тривожним занепокоєнням у зв'язку з розлукою з людьми, з якими існує сильний емоційний зв'язок). Існує низка ефективних методів психологічної допомоги, у доповнення до яких, залежно від віку пацієнта та ступеня тяжкості виявленого порушення, може призначатися медикаментозне лікування [1].

Великий депресивний розлад (ВДР) – це серйозний психічний розлад, який суттєво впливає на якість життя людини. У 2008 р. ВООЗ визнала ВДР третьою за поширеністю причиною захворюваності у світі і прогнозує, що до 2030 р. це захворювання стане найбільш поширеним та посяде перше місце [4]. ВДР діагностується, коли у людини протягом тривалого часу спостерігаються такі симптоми: поганий настрій, відсутність радості або інтересу до

того, що раніше втішало, почуття вини або безцінності, постійна втома, труднощі з концентрацією уваги, зміни в апетиті, уповільненість або, навпаки, збудження, проблеми зі сном або навіть суїцидальні думки [5].

Етіологія ВДР є багатофакторною, включаючи біологічні, генетичні, екологічні та психосоціальні фактори. Раніше вважалося, що ВДР головним чином є наслідком аномалій нейромедіаторів, особливо серотоніну, норадреналіну та дофаміну. Це було підтверджено використанням різних антидепресантів, таких як селективні інгібітори рецепторів серотоніну, інгібітори рецепторів серотоніну і норадреналіну, інгібітори рецепторів дофаміну і норадреналіну для лікування депресії. Було виявлено, що у людей із суїцидальними думками низький рівень метаболітів серотоніну. Однак останні теорії вказують на те, що це пов'язано насамперед із більш складними нейрорегуляторними системами та нейронними ланцюгами, що спричиняє вторинні порушення нейромедіаторних систем. Установлено, що гамма-аміномасляна кислота (ГАМК), гальмівний нейромедіатор, а також глутамат і гліцин, які є основними збудливими нейромедіаторами, також відіграють певну роль в етіології депресії. Було виявлено, що у пацієнтів з депресією нижчий рівень ГАМК у плазмі крові, спинномозковій рідині та мозку. Вважається, що ГАМК виявляє свій антидепресивний ефект шляхом інгібування висхідних моноамінових шляхів, включаючи мезокортикальну та мезолімбічну системи. Також розвиток депресії пов'язаний із випадками з дитинства, які впливають на подальше життя людини [6,7].

Сильний стрес може призвести до різких змін у нейроендокринних і поведінкових реакціях, що може спричинити структурні зміни в корі головного мозку, що призведе до тяжкої депресії в подальшому житті. Структурна та функціональна візуалізація головного мозку пацієнтів з депресією показала підвищену гіперінтенсивність у підкіркових ділянках і знижений метаболізм переднього мозку зліва відповідно. Дослідження сімей, усиновлення дітей та близнюків показали роль генів у схильності до депресії. Генетичні дослідження свідчать про дуже високий рівень схожості близнюків з ВДР, особливо монозиготних [8].

ВДР є дуже поширеним психічним розладом: протягом життя приблизно від 5 до 17 %, із середнім показником 12 %. Рівень поширеності у жінок майже вдвічі вищий, ніж у чоловіків [9]. ВДР частіше трапляється у людей, які не мають близьких міжособистісних стосунків, розлучених або овдовілих. Не було виявлено відмінностей у поширеності ВДР з-поміж рас та соціально-економічного статусу. Люди з ВДР часто мають такі супутні захворювання, як розлади вживання психоактивних речовин, панічний розлад, соціальний тривожний і obsесивно-компульсивний розлади. Наявність цих супутніх розладів у тих, у кого діагностовано ВДР, підвищує ризик суїциду. У літніх людей депресія поширена з-поміж тих, хто має супутні захворювання [10].

Депресивний розлад (також відомий як депресія) є поширеним психічним розладом, що полягає у депресивному настрої або втраті задоволення чи інтересу до діяльності протягом тривалого часу. Депресія відрізняється від регулярних змін настрою та переживань щодо повсякденного життя:

- Тривалістю: зміна настрою, пов'язана з повсякденним життям, зазвичай тимчасова та короткочасна, тоді як депресія триває не менше двох тижнів і може затягуватися на місяці чи навіть роки, якщо не лікувати.
- Інтенсивністю: переживання, пов'язані з депресією, часто набагато сильніші і мають глибший емоційний відбиток, ніж звичайні переживання. Депресія викликає відчуття безнадії, порожнечі, суму, яке не проходить, навіть коли ситуація змінюється на краще.
- Фізичні та психологічні симптоми: депресія має фізичні прояви: постійну втому, порушення сну, зміни апетиту, проблеми з концентрацією. Це не просто емоційний стан, а комплексний розлад, що зачіпає як психічне, так і фізичне здоров'я.
- Ірраціональністю: у депресії багато переживань мають ірраціональний характер, наприклад, постійне відчуття безнадії або власної незначущості, що не завжди відповідає реальності, тоді як звичайні переживання зазвичай мають логічну причину й проходять після вирішення ситуації.

Загалом депресія є хронічним, часто руйнівним станом, що потребує медичного втручання, тоді як звичайні зміни настрою є нормальною реакцією на життєві ситуації. Це може вплинути на всі аспекти життя, включаючи стосунки з родиною, друзями, суспільством, і може бути наслідком або призвести до проблем у школі та на роботі [11].

Депресія може статися з кожним. Люди, які пережили жорстоке поводження, серйозні втрати або інші стресові події, частіше схильні до розвитку депресії. Жінки частіше хворіють на депресію, ніж чоловіки. Приблизно 3,8 % населення відчуває депресію, з них 5 % дорослих (4 % з-поміж чоловіків і 6 % з-поміж жінок) і 5,7 % дорослих старше 60 років. Приблизно 280 млн людей у світі страждають на депресію [2]. Депресія приблизно на 50 % частіше зустрічається у жінок, ніж у чоловіків. У всьому світі понад 10 % вагітних жінок і жінок, які щойно народили, відчувають депресію [12]. Суїцид є четвертою основною причиною смерті з-поміж 15-29-річних. Понад 700 000 людей щорічно помирають унаслідок самогубства [11].

Хоча існують відомі ефективні методи лікування психічних розладів, понад 75 % людей у країнах із низьким і середнім рівнем доходу не отримують лікування [13].

Етіологія депресії постійно досліджується, оскільки хвороба має чітке біопсихосоціальне походження, зрештою залишаючи місце для багатопричинної етіології та відповідних планів лікування. Причиною можуть бути такі фактори:

- з біологічного погляду дослідження показали, що пацієнти з великою депресією часто мають аномалії обробки емоцій. Наприклад, депресія пов'язана з гіперактивацією префронтальної кори і гіперреактивність мигдалеподібного тіла — частини мозку, яка відповідає за реакцію на загрозу, негативні емоції та занепокоєння. Одночасно спостерігаються зміни в кількох нейромедіаторних системах, таких, як дофамінергічний шлях, який відповідає за відчуття винагороди, що призводить до депресивних симптомів у людей [14];

– фактори генетики та виховання часто обговорюються в етіології депресії. У минулому вчені провели численні дослідження, зокрема дослідження усиновлення, про роль середовища, в якому зростає людина, та генетики в депресії. У сукупності результати свідчили про те, що середовище виховання відіграє важливу роль у впливі на ризик депресії разом із генетичною схильністю. Це дослідження дозволяє глибше зрозуміти важливість зовнішнього середовища і те, як генетичний фактор та виховання сприяють виникненню депресії [15];

– екологічні фактори: деякі фактори довкілля можуть збільшити ризик депресії, починаючи від фізичних аспектів і закінчуючи соціальним середовищем. Вони часто взаємодіють між собою, створюючи комплексні наслідки, і жоден з них не є єдиною причиною розвитку депресії [16];

– фактор взаємодії генів і середовища. Згідно з попередніми дослідженнями існує також сильний зв'язок між генетичною схильністю та ранньою життєвою травмою під час критичних етапів когнітивного розвитку. Хоча ранній життєвий досвід може збільшити ризик депресії, люди можуть по-різному реагувати на ті самі події через різницю в генетичних факторах [17].

Багато людей відчують надзвичайний страх під час або після того, як стали свідками чи пережили такі потенційно травматичні події, як війна, аварії, стихійні лиха або сексуальне насильство. Більшість людей, які потрапили у такі обставини, зазнають стресу, але з часом одужують природним шляхом. Деякі люди продовжують відчувати низку психічних розладів, які можуть тривати місяцями або навіть роками, включаючи ПТСР, депресивні, тривожні розлади та розлади вживання психоактивних речовин [18].

Приблизно 70 % людей у всьому світі зазнають потенційно травматичного впливу протягом свого життя [19], але лише у меншості (5,6 %) розвивається ПТСР. За оцінками, 3,9 % населення світу колись у своєму житті пережили ПТСР [20]. Імовірність розвитку ПТСР залежить від типу пережитої травматичної події. Наприклад, його рівень більш ніж у три рази (15,3 %)

вищий з-поміж людей, які стали жертвами насильницького конфлікту чи війни [21]. Показники ПТСР особливо високі після сексуального насильства [19].

Люди з ПТСР мають повторювані та небажані спогади про травматичні події, які змушують їх відчувати, ніби подія (події) відбувається знову. Ці спогади супроводжуються сильним страхом або жахом. Вони можуть сприйматися як зображення, звуки (наприклад, стрілянина), запахи (наприклад, запах нападника) або інші відчуття. Вони можуть виникати у вигляді нав'язливих спогадів, страхіть або навіть під час денних переживань. У такі моменти людина може на мить повірити та діяти так, ніби вона повернулася в момент події, переживаючи її знову [18].

До 40 % людей з ПТСР одужують протягом одного року [19]. Існує багато ефективних методів лікування ПТСР, але лише 1 із 4 пацієнтів у країнах з низьким і середнім рівнем доходу повідомляє, що шукає будь-якої форми лікування [20]. Завадою для догляду є недостатня обізнаність про те, що ПТСР можна лікувати, відсутність служб психічного здоров'я, соціальна стигматизація та відсутність кваліфікованих постачальників психіатричних послуг.

За даними МОЗ України, психологічні наслідки війни, зокрема і ПТСР, позначатимуться на психічному стані українців ще принаймні 7-10 років після закінчення війни. Сьогодні психологічної допомоги потребують щонайменше 60 % українців. За консультацією психотерапевта нині найчастіше звертаються з почуттям провини, синдромом «уцілілого», травмою «свідка», а також страхом і тривогою [22].

Потенційний ризик захворіти внаслідок війни на такі психічні розлади, як депресія і посттравматичний стрес, мають понад 8,5 млн українців. Про це заявив експерт штаб-квартири ВООЗ у Женеві, співголова Референтної групи із психічного здоров'я та психосоціальної підтримки Фамі Ханна на брифінгу в Укрінформі [23].

Поєднання певних індивідуальних, сімейних, суспільних факторів може як сприяти захисту психічного здоров'я, так і підірвати його. Незважаючи на

те, що більшість людей мають психічну стійкість, до підвищеного ризику порушень психічного здоров'я можуть бути схильні люди, які зазнають впливу таких несприятливих факторів, як бідність, насильство, інвалідність і нерівність. До захисних факторів та факторів ризику належать такі індивідуальні психологічні та біологічні фактори, як емоційні навички та генетичні особливості. Багато з цих факторів впливають на структурні або функціональні зміни в головному мозку.

Неврози – це група психічних розладів, які характеризуються наявністю таких хронічних емоційних порушень, як тривога, депресія або нав'язливі думки, але без суттєвих порушень когнітивних функцій або контакту з реальністю. Хоча ці розлади не супроводжуються серйозними психотичними проявами, вони можуть значно погіршувати якість життя пацієнтів і спричиняти фізичні та психологічні проблеми.

Неврози поділяються на різні категорії залежно від симптоматики. Найпоширенішими є:

- тривожні розлади (загальний тривожний розлад, панічний розлад, соціальна фобія);
- obsесивно-компульсивний розлад – нав'язливі думки (obsесії) і повторювані дії (компульсії);
- депресивні неврози – хронічне відчуття безнадійності, зниження настрою, втрата інтересу до життя;
- адаптаційні розлади зумовлені стресовими ситуаціями, де пацієнти відчують труднощі в адаптації до нових умов.

Симптоми можуть варіюватися від фізичних проявів (головний біль, запаморочення, біль у грудях) до психічних (тривога, паніка, депресивні настрої). Пацієнти часто розуміють, що їхні переживання є неприродними, але не можуть їх контролювати [24].

Неврози часто пов'язані з дисбалансом у роботі таких нейромедіаторів, як серотонін, дофамін, глутамат та норепінефрин. Механізми розвитку неврозів складаються з порушень у функціонуванні мозку, зокрема у таких ділянках,

відповідальних за емоційне реагування, як амігдала та префронтальна кора. Дисфункція цих структур може спричиняти підвищену реактивність на стрес та негативні емоції, що характерно для неврозів.

Важливим фактором є також генетична схильність: деякі люди можуть мати вроджену схильність до високого рівня тривожності або депресивних станів. Це може бути пов'язано з мутаціями в генах, що контролюють нейро-медіатори, або з дисфункцією рецепторів, які впливають на емоційне сприйняття [24].

Лікування неврозів здійснюється за кількома основними напрямками:

- Психотерапія

Найбільш ефективним методом лікування є когнітивно-поведінкова терапія (КПТ), яка допомагає пацієнтам змінювати негативні патерни мислення і поведінки. КПТ є ефективною у лікуванні тривожних розладів, депресії та obsесивно-компульсивного розладу. Терапія допомагає знизити рівень тривоги і покращити здатність до адаптації в стресових ситуаціях.

- Медикаментозне лікування

Антидепресанти (особливо селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну – СІЗЗС) є основним методом фармакотерапії неврозів, особливо тривожних розладів та депресії. Крім того, бензодіазепіни можуть бути використані для короточасного полегшення симптомів тривоги. Однак їхнє застосування потребує обережності через ризик залежності у разі тривалого використання.

- Методи релаксації

Техніки релаксації, наприклад йога, медитація, глибоке дихання, можуть допомогти знизити рівень стресу і тривоги. Застосування таких методів у поєднанні з психотерапією значно покращує результати лікування [25].

Прогноз для пацієнтів з неврозами зазвичай сприятливий, якщо лікування розпочато своєчасно. Здебільшого за належного підходу до лікування пацієнти можуть відновити функціонування і значно покращити якість життя.

Профілактика неврозів полягає:

- у розвитку здорових стратегій подолання стресу;
- у підтримці емоційного благополуччя через соціальну підтримку і взаємодію з близькими;
- у навчанні керуванню емоціями та побудові ефективних моделей поведінки для зниження впливу стресових ситуацій [26].

Неврози є складними психічними розладами, що можуть суттєво впливати на якість життя, але за допомогою своєчасного діагностування та лікування, що полягає у психо- і медикаментозній терапії, можливо досягти значного поліпшення стану пацієнтів. Лікування неврозів вимагає індивідуального підходу і різних методів залежно від типу і тяжкості розладу.

1.2 Сучасна терапія тривожних розладів

Системи охорони здоров'я поки що не реагують належним чином на потреби людей із психічними розладами і стикаються зі значною нестачею ресурсів. У всьому світі відзначається значний розрив між потребою у допомозі та обсягами її надання, а якість надання допомоги найчастіше є неоптимальною. Так, офіційну психіатричну та психологічну допомогу отримують лише 29 % людей із психозом і лише одна третина людей з депресією [27, 28].

Фармакологічні препарати є одним з інструментів лікування людини з тривожним розладом. Їх призначають для того, щоб відрегулювати біохімічні процеси в мозку та поліпшити стан пацієнта. У багатьох випадках лікування препаратами здійснюється одночасно з психотерапією або іншими немедикаментозними методами. Лікування лише препаратами буває замало.

До груп препаратів для лікування тривожних розладів належать: антидепресанти, антипсихотичні засоби, стабілізатори настрою, транквілізатори, психостимулятори. Кожна з груп має свої показання до застосування та свою специфіку дії:

- антидепресанти переважно використовуються для терапії ВДР, тривожного розладу, obsesивно-компульсивного розладу, розладу особистості,

ПТСР, соматоформного розладу, предменструального дисфоричного розладу [29, 30];

- антипсихотичні засоби призначаються для терапії психотичних розладів, зокрема шизофренії, біполярного афективного розладу, депресії, безсоння, синдрому дефіциту уваги, тривожних розладів [31];
- стабілізатори настрою лікарі призначають для лікування біполярного розладу, як аугментацію лікування депресивного та тривожних розладів [32, 33];
- транквілізатори застосовуються переважно для корекції тривожного розладу, вегетативних симптомів [34];
- психостимулятори використовуються переважно при порушеннях уваги та гіперактивності [35].

Також слід зауважити, що у поєднанні із синтетичними препаратами або як окремі препарати для лікування, корекції та профілактики таких станів, як підвищена тривожність, емоційні перенавантаження, хронічний стрес, депресія, неврози, використовуються препарати рослинного походження, що зумовлено їх позитивними властивостями, а саме: доступність, ефективність та безпечність тривалої терапії, зниження ризику медикаментозних ускладнень, гнучка схема дозування [36, 37].

До переваг фітотерапії відносять таке:

- екологічна безпека рослин зумовлює можливість тривалого й безпечного їх застосування;
- біологічна спорідненість, що склалася еволюційно, між активними речовинами рослин і фізіологічно активними речовинами організму, тому рослинна сировина й препарати з неї зазвичай сумісні з синтетичними ЛЗ;
- полівалентність (різностороння спрямованість дії) рослин, можливість одночасного лікування рослинами основного й супутнього захворювання;
- низька вартість й доступність щорічно поновлюваної природної сировини;

- простота приготування фітопрепаратів у домашніх умовах (виготовлення настоек, настоїв і відварів практично не потребує спеціального обладнання);
- лікарські рослини найбільш ефективні у разі функціональних розладів організму, легких форм захворювання, для підвищення лікувального ефекту специфічної терапії, у період підтримувального лікування;
- наявність загальнозміцнювального та імуномодельовального ефекту лікарських рослин, обумовлених комплексним складом БАР [38].

Крім того, необхідно зазначити, що седативні фітопрепарати діють значно м'якше, за транквілізатори, нейролептики синтетичного походження, що дозволяє уникнути низки побічних ефектів.

Фітотерапія має низку переваг у лікуванні неврозів. В одному ЛЗ рослинного походження можуть реалізуватися основні напрями етіопатогенетичної та симптоматичної терапії. Одночасно вдається дотримуватись принципу індивідуального підбору та дозування фітозасобу. Для досягнення трьох основних ефектів (седативного, анксиолітичного та снодійного) застосовують основну та допоміжну групи лікарської рослинної сировини (ЛРС) [38].

Основна група – лікарські рослини, які навіть у монотерапії виявляють помірно виражений або виражений седативно-снодійний ефект: валеріана лікарська, материнка звичайна, верес звичайний, гадючник в'язолистий, кіпрей вузьколистий, липа серцелиста, меліса звичайна, пасифлора інкарнатна, півонія незвичайна, кропива собача п'ятилопатева, синюха блакитна, хміль звичайний [38].

Допоміжна група – лікарські рослини, що мають помірну або слабку седативну дію, недостатню для проведення монотерапії, але сприяють нормалізації функцій внутрішніх органів: глід, буркун лікарський, м'ята перцева, ромашка лікарська, череда трироздільна, фіалка триколірна [38].

Також актуальним сьогодні є використання амінокислот для лікування та корекції станів, пов'язаних зі стресом, депресією, порушенням сну, невротами.

Дослідження, що стосуються невідкладної терапії неврологічних розладів і нейропротекції, зосереджені на метаболічних процесах та дієтичних підходах і, головним чином, на якості та кількості додавання жирів або обмеження вуглеводів у раціонні харчування. Однак, білок є ще одним ключовим компонентом дієти, який недооцінюють і недостатньо вивчають. Показано, що деякі амінокислоти виявляють нейропротекторну дію за неврологічних розладів. Амінокислоти (та їх метаболіти) можуть виявляти свою дію, впливаючи на мембранні або цитоплазматичні рецептори, слугуючи субстратами для мембранних транспортерів і діючи як модулятори активності сигнального шляху [39].

Для оптимальної роботи всього організму важливо постійно забезпечувати його необхідною кількістю поживних речовин. Одними з найважливіших нутрієнтів вважаються саме білки (протеїни). Вони є не лише основним «будівельним» матеріалом для створення клітин, тканин і органів, але й беруть безпосередню участь у синтезі ферментів, гормонів, необхідні для утворення гемоглобіну, підтримки імунітету, для здійснення обмінних процесів тощо [40, 41].

Білки складаються з амінокислот, які поєднуються в довгі ланцюги. Нестача або надлишок тієї чи іншої амінокислоти призводить до дисбалансу та порушення рівноваги амінокислот в організмі. Депресія, втома, занепокоєння є одними з проявів дефіциту амінокислот в організмі. Тому препарати амінокислот часто призначають у разі проявів втоми та депресії для їх корекції та лікування [42].

Нові дослідження вказують на те, що помірне споживання білка може забезпечувати захист від деменції. Дослідження також підкреслюють важливість розгляду не лише кількості, але і якості та джерела харчового білка. Роль незамінних амінокислот у харчуванні привертає увагу стосовно когнітивного здоров'я. Дослідження механізмів показують, що білки та амінокислоти сприяють збереженню цілісності нейронів, зменшують запальні процеси та підтримують м'язову масу, що є важливими факторами для когнітивного здоров'я [43].

1.3 Використання амінокислот та сухих екстрактів у складі твердих лікарських засобів седативної дії

За даними літературних джерел щодо АФІ, які можуть ефективно використовуватися для профілактики, корекції, лікування психічних розладів (депресія, стрес, неврози, безсоння), ми звернули увагу на сухий екстракт півонії та амінокислоти L-триптофан і гліцин.

Амінокислоти відіграють ключову роль у всіх біологічних процесах, що відбуваються в організмі. Вони впливають на процеси енергетичного обміну, метаболізму, на стан нервової системи, настрій, сон, розумову діяльність. Певним чином їх можна порівняти з будівельним матеріалом, завдяки якому в організмі утворюються білки. Амінокислоти регулюють обмін жирів в організмі, сприяють перетворенню жирів на енергію, відповідають за процеси збудження та гальмування в головному мозку, здійснюють передачу нервових імпульсів.

Для повноцінного функціонування організм людини використовує 22 амінокислоти, 10 з яких синтезує самостійно, ще 9 амінокислот потрібно отримувати ззовні [44, 45].

Амінокислоти класифікуються кількома способами залежно від ознаки, за якою відбувається їх розподіл на групи (табл. 1.1).

Таблиця 1.1

Класифікація амінокислот

Класифікація	Принцип поділу
1	2
Структурна	Хімічна структура бічного радикала (аліфатичні, циклічні)
Біологічна	Здатність синтезуватися в організмі (замінні, незамінні, напівзамінні)

Продовження табл. 1.1

1	2
Фізико-хімічна	Заряд бічного радикала (кислі, основні, нейтральні)
За полярністю	Полярність бічного радикала (полярні, неполярні, заряджені)

Найбільш розповсюдженою є класифікація за біологічним значенням. Амінокислоти ділять на замінні й незамінні (табл. 1.2). Амінокислоти, які синтезуються в організмі в потрібній кількості, називають замінними, вони утворюються з незамінних амінокислот або інших сполук. Амінокислоти, які не можуть синтезуватися в організмі з інших сполук, називають незамінними, вони мають надходити з їжею [46, 47].

Таблиця 1.2

Біологічна класифікація амінокислот

Амінокислоти		
Замінні	Незамінні	
Глікокол	Валін	
Аланін	Лейцин	
Цистеїн (цистин)	Ізолейцин	
Глутамінова кислота	Треонін	
Аспарагінова кислота	Метіонін	
Тирозин	Фенілаланін	
Пролін	Триптофан	
Серин	Лізін	
Аспарагін	Гістидин	Умовно незамінні
Глутамін	Аргінін	

Кожна з наведених вище амінокислот виконує певну функцію в організмі людини. Оптимальне співвідношення амінокислот у харчуванні є ключовим фактором збереження здоров'я. Дисбаланс амінокислот, спричинений як їх дефіцитом, так і надлишком, може призвести до порушення азотистого обміну та негативно вплинути на різноманітні фізіологічні процеси. Особливо небезпечним є дефіцит незамінних амінокислот, які організм не здатний синтезувати самостійно. Це може призвести до значних змін у життєдіяльності та погіршення якості життя [44, 48].

Розпізнати дефіцит незамінних амінокислот в організмі можна за такими симптомами: сонливість, постійне відчуття втоми, анемія, запаморочення, порушення імунітету, нудота, поганий апетит, депресія, занепокоєння. Через їхню нестачу синтез білка в організмі відсутній, що переважно і викликає ці симптоми [49].

Незамінні амінокислоти в основному містяться у тваринних білках (молоко, м'ясо, яйця), тоді як рослинні білки, зазвичай, є неповноцінними та гірше засвоюються. За рекомендаціями ВООЗ, добову норму споживання для дорослих (мг на 1 кг маси тіла) наведено в табл. 1.3 [50].

Триптофан – незамінна амінокислота, яка входить до складу багатьох білків. Триптофан є джерелом нейротрансмітерів серотоніну, триптаміну, мелатоніну та індоламіну. Триптофан міститься у мозку. Його побічні продукти у вигляді нейротрансмітерних систем відповідають за підтримку гомеостатичного балансу організму [51]. Зі зменшенням запасу триптофану відбувається пропорційне зниження ефективності функцій організму. Зневоднення викликає різке зниження кількості триптофану в мозку. За нормальної кількості триптофан має властивості підвищувати поріг больових відчуттів, сприяє більш легкому перенесенню болю. Триптофан разом з лізином утворює трипептид лізин-триптофан-лізин, який виправляє помилки, що виникають у разі подвоєння дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК). Ця характеристика триптофану має першочергове значення для запобігання утворення ракових клітин [52].

Таблиця 1.3

Добові норми амінокислот для дорослої людини

Амінокислоти	Добова норма споживання за рекомендаціями ВООЗ
Гістидин	10
Ізолейцин	20
Лейцин	39
Лізин	30
Метіонін + Цистеїн	10,4 + 4,1 (разом 15)
Фенілаланін + Тирозин	25 (разом)
Треонін	15
Триптофан	4
Валін	26
Аргінін	115

Депресія та діабет є двома поширеними захворюваннями, які часто співіснують. Є дані про те, що у хворих на цукровий діабет у 2–3 рази частіше виникає депресія. Супутній стан діабету та депресії погіршує лікування і підвищує ризик смерті. Стрес, відомий своєю причинною роллю в депресії, також може збільшити ризик діабету. Зниження циркулювального рівня триптофану, спричинене стресом, може порушити серотонінозалежні функції мозку та підшлункової залози, що призведе до цих захворювань. Дефіцит цієї незамінної амінокислоти може підвищити ризик розвитку депресії та діабету і може послабити ефективність лікування [53].

Недостатнє надходження триптофану в організм викликає порушення механізмів сну та виникнення тривожно-депресивних розладів. Така картина є наслідком вживання їжі з низьким вмістом цієї незамінної амінокислоти. Враховуючи, до яких наслідків може призвести дефіцит триптофану в організмі людини, грамотне харчування є необхідною мірою для запобігання порушенням у роботі нервової системи та розвитку таких психічних розладів, як

депресія і тривожні стани [54]. Відомо, що триптофан разом з вітаміном В₆ і добавками, що містять нікотинамід, вводяться між прийомами їжі і можуть швидко поліпшити депресивний стан у досить низьких дозах у молодих людей з тяжкою субклінічною депресією [55].

Гліцин належить до замінних амінокислот і є однією з найбільш важливих протеїногенних амінокислот в організмі людини. Зазвичай, гліцин синтезується з холіну, серину, гідроксипроліну та треоніну шляхом внутрішньоорганного обміну, в якому головним чином задіяні нирки та печінка. Гліцин діє як попередник кількох ключових метаболітів з низькою молекулярною масою, таких, як креатин, глутатіон, гем, пурини та порфірини. Він бере участь у синтезі білків, трипептиду глутатіону та в реакціях детоксикації. Гліцин відіграє важливу роль у підтримці гомеостазу, сприяючи нормалізації фізіологічних процесів та забезпеченню росту і розвитку організму, як людини, так і тварин. Має широкий спектр протизапальних, цитопротекторних та імуномодулювальних властивостей. Харчова добавка правильної дози гліцину ефективна у лікуванні метаболічних розладів у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, запальними процесами, ожирінням, раком і діабетом. Гліцин також має властивість покращувати якість сну та неврологічні функції [56, 57].

Також гліцин є нейромедіатором гальмівного типу дії та регулятором метаболічних процесів у ЦНС, зменшує психоемоційне напруження, конфліктність і агресивність, підвищує соціальну адаптацію, покращує настрій, підвищує розумову працездатність, виявляє нейропротекторну, антистресову, седативну дію, поліпшує метаболізм мозку, нормалізує сон, зменшує токсичну дію алкоголю, усуває або зменшує присутні вегетативні судинні розлади. Тобто гліцин володіє ГАМК-ергічним, альфа₁-адреноблокувальним, антиоксидантним впливом, усуває наслідки отруєння. Він регулює діяльність глутаматних NMDA-рецепторів. Не спричиняє звикання. Легко проникає у більшість біологічних рідин і тканин організму, зокрема у головний мозок. Швидко руйнується у печінці гліцинооксидазою, розпадаючись на воду та вуглекислий газ. Накопичення гліцину в тканинах не відбувається [58].

Існує значний обсяг матеріалів, які підтверджують, що фармакологічні препарати на основі гліцину мають седативний, анксіолітичний, антидепресивний та дезінтоксикаційний ефекти.

У великих дозах (500 мг/кг) гліцин сприяє відновленню функцій ЦНС у щурів з ішемічними ушкодженнями кори головного мозку та знижує локомоторну активність у контрольних тварин. Гліцин широко використовується для лікування неврозів, неврозоподібних станів, головних болів різного походження, наслідків черепно-мозкових травм, нейроінфекцій та епілепсії [59].

На моделі паркінсонізму, індукованого метилфенілтетурамідом, комбінація амантадину та гліцину в дозі 200 мг/кг виявляє виражену антипаркінсонічну дію, що призводить до зменшення ригідності і тремору. Крім того, спостерігається відновлення рухової активності тварин, що оцінюється за допомогою тесту «відкрите поле» [60].

Фармакологічне дослідження впливу екстрактів валеріани, меліси та гліцину на окремі показники гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи щурів в умовах імобілізаційного стресу показало наявність стресопротективної дії як у разі окремого застосування, так і в комбінації. Виявлено, що комбінація екстрактів з гліцином значно ефективніше нормалізує показники гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи щурів в умовах стресу порівняно з їх окремим застосуванням. Це свідчить про потенціювання стресопротективної дії екстрактів валеріани та меліси гліцином [61, 62].

Рослинні екстракти седативної дії мають тривалу історію застосування у фітотерапії для регуляції нервової діяльності, поліпшення якості сну та зниження рівня стресу. Їх терапевтична ефективність обумовлена присутністю біологічно активних компонентів, які взаємодіють з ЦНС. До таких рослин належать валеріана, меліса, кропива собача, півонія, м'ята, хміль, череда, які застосовуються у разі стресів, нервових розладів, тривожності.

За даними літературних джерел, з-поміж лікарських рослин на особливу увагу заслуговує півонія, яка завдяки багатому хімічному складу виявляє седативну, спазмолітичну, протисудомну, антимікробну дію, має здатність

підвищувати кислотність шлунка. Рід *Paeonia L.* сімейства *Paeoniaceae*, поширений в основному в Азії, Європі та у Північно-Західній Америці, налічує близько 35 видів чагарникових та багаторічних трав [63]. Багато видів цього роду з давніх-давен використовувалися в традиційній народній медицині [64, 65].

Півонія відома в усьому світі як одна з цінних рослин завдяки її лікувальним властивостям. Вона використовується у складі ЛЗ у країнах Євразії, Монголії та Китаю: препарати для лікування серцево-судинних захворювань; збори для нормалізації обміну речовин і підтримки функції печінки; засоби для зменшення запалення у разі ревматизму та артриту; трав'яні збори для лікування жіночих захворювань; препарати для заспокоєння нервової системи, у разі стресу і безсоння. Півонія має багатий хімічний склад: ефірні олії (пеонол, пеонозид, пеонолід, альбіфлорин), глікозид – піонефлорин, саліцилова та бензойна кислоти, метилсаліцилат, флавоноїди, сапоніни, дубильні речовини, тритерпеноїди, іридоїди, полісахариди, алкалоїди [66]. Визначено, що у медицині найчастіше застосовується Півонія незвичайна, або мар'їн корінь – *Paeonia anomala L.* Рослина офіційна [67]. Для виготовлення ліків використовують кореневище з коренями. *Paeonia anomala L.* є важливим джерелом ліків для лікування ЦНС у традиційній китайській медицині [68-70], має протипухлинну активність [71-73], володіє протизапальним ефектом [74] має антиоксидантну, цитотоксичну, антигіперліпідемічну активність [75-77]. Корені півонії використовуються як протизапальний, болезаспокійливий і седативний засоби та для лікування жіночих захворювань. Його застосовують також для лікування шлункових захворювань, кровотеч, виснаження та порушення дихальних шляхів, епілепсії та кашлю [63].

Отже, гліцин, триптофан та півонії екстракт сухий є перспективними компонентами для розроблення сублінгвальних таблеток завдяки своїм численним фармакологічним властивостям [78, 79]. У поєднанні ці компоненти можуть значно покращити ефективність, дозволяючи швидко й ефективно коригувати зміни в роботі ЦНС у разі тривожних станів, депресій, стресів, невротів, порушень сну. Сублінгвальна форма прийому цих препаратів забезпечує

високу біодоступність, що дозволяє досягти швидкого терапевтичного ефекту і знижує ймовірність побічних ефектів, порівняно з іншими формами введення [80].

1.4 Сучасні аспекти створення таблеток сублінгвальних

Протягом останніх десятиліть зростає популярність сублінгвальних ЛЗ. Сублінгвальне введення передбачає розміщення препарату під язиком. Ця лікарська форма (ЛФ) зарекомендувала себе, як ефективна заміна пероральних ЛЗ і має низку переваг: швидкий початок дії порівняно з пероральними ЛЗ; ліки потрапляють одразу в системний кровообіг через вентральну поверхню язика та дно порожнини рота й оминають метаболічні процеси першого проходження в печінці. Таким чином, цей шлях особливо корисний для добре розчинних ЛЗ, які піддаються високому печінковому кліренсу або розкладаються в шлунково-кишковому тракті. Під'язикова ділянка у порожнині рота є найкращим шляхом доставки ЛЗ, який сприяє швидкому всмоктуванню та має високу біодоступність, що дає надзвичайно швидкий фармакологічний ефект. Ця ЛФ також може бути більш стабільною через відносно нейтральний рН у роті порівняно з різними відділами шлунково-кишкового тракту. Сублінгвальні ЛФ зручні для ЛЗ, які зазнають високого печінкового кліренсу або розкладання у шлунково-кишковому тракті, а також для пацієнтів, які мають труднощі з ковтанням [81-84].

До недоліків сублінгвальних ЛЗ можливо віднести: незручність для пацієнтів (тримання препарату в сублінгвальній ділянці для розсмоктування без ковтання препарату); не всі ліки можуть бути доставлені цим шляхом; зазвичай, можна вводити лише малі дози; ліки можуть мати гіркий смак або викликати подразнення слизової оболонки порожнини рота; існує низький ризик ймовірності випадкового вдихання ліків; не підходять для тривалого вивільнення ЛЗ. Час перебування ЛЗ у контакті зі слизовою оболонкою значною мірою визначає ефективність його всмоктування. Цей показник залежить як від

пацієнта, так і від особливостей ЛФ, яка може перед усмоктуванням потребувати розпадання та розчинення в слині. Відповідно пацієнти не повинні їсти, пити або ковтати до повної адсорбції препарату, що особливо складно для маленьких дітей. Передчасне проковтування знижує ефективність ЛЗ [84, 85]. Ліки, що вводяться сублінгвальним шляхом, виробляють у вигляді твердих лікарських форм (ТЛФ) (таблетки, пластинки, плівки і пластирі) та рідких лікарських форм (спреї та краплі).

Для ефективного всмоктування ЛЗ необхідний баланс гідрофільних та гідрофобних властивостей. Тобто препарат має розчинятися у біологічних рідинах ротової порожнини, а також бути здатним проникати крізь ліпідні мембрани епітелію (зазвичай це відбувається шляхом пасивної дифузії). Таким шляхом краще доставляти ліки з низькою або середньою молекулярною масою. Також на всмоктування впливають наявність пошкоджень слизової оболонки, виразок, вогнищ запалення (посилює всмоктування або робить його нестабільним) та, наприклад, куріння (зменшує швидкість всмоктування через звуження кровоносних судин) [86].

Кислотність слини може впливати на ступінь іонізації молекул ЛЗ, які, залежно від фізико-хімічних властивостей, проникають крізь слизову оболонку шляхом пасивної трансцелюлярної (крізь клітини) або парацелюлярної (між клітинами) дифузії. Трансцелюлярна дифузія більш поширена та зазвичай пропорційна ліпофільності молекули препарату, яка, в свою чергу, знижується під час іонізації. Це означає, що під час сублінгвального і трансбукального прийому через нейтральний рН слини перевагу мають молекули з високою константою іонізації. Парацелюлярному транспорту, навпаки, «надають перевагу» гідрофільні або іонізовані молекули. Зазначимо, що рН слини може тимчасово змінюватися через вплив їжі, напоїв, певні хвороби пацієнта, це впливає на всмоктування препарату під час прийому сублінгвально або трансбукально [85].

Інтенсивність слиновиділення впливає на швидкість розпадання та розчинення ЛЗ. Так, сухість у роті (ксеростомія) може негативно вплинути

на всмоктування препарату, а значне слиновиділення, навпаки, спровокувати проковтування препарату до його повного всмоктування. На слиновиділення впливають вік, наявність певних хвороб та інші ліки, які приймає пацієнт [85].

Велике значення має коефіцієнт розподілу ЛЗ між слиною та слизовою оболонкою порожнини рота. Визначення ліпофільності та гідрофільності молекул ($\log P$ та $\log D$) є важливими фізико-хімічними параметрами, які широко використовуються у фармацевтичній галузі для прогнозування поведінки молекул у біологічних системах, що є критичним для розроблення нових ЛЗ.

$\log P$ (коефіцієнт розподілу н-октанол/вода) визначає ліпофільність або гідрофільність молекул. Це показник, що характеризує здатність молекули розчинятися у ліпофільних (жирових) або гідрофільних (водних) середовищах. Високе значення $\log P$ вказує на високу ліпофільність молекули, що дозволяє їй краще проникати крізь ліпідні мембрани клітин, що важливо для фармакокінетики ЛЗ (наприклад, для ліків, що мають ефективно всмоктуватися в шлунково-кишковому тракті). Молекули з надмірно високим значенням $\log P$ можуть бути надто ліпофільними, що призводить до поганої розчинності у воді та труднощів із біодоступністю. З іншого боку, низький $\log P$ може свідчити про недостатню здатність проникати крізь клітинні мембрани. Тобто можна зазначити, що ідеальне значення $\log P$ дозволяє збалансувати ліпофільність і гідрофільність для досягнення оптимальної біодоступності та фармакологічної активності ЛЗ. Занадто високі або занадто низькі значення $\log P$ можуть вказувати на потенційні проблеми з токсичністю або несприятливі фармакологічні ефекти. Наприклад, дуже ліпофільні молекули можуть накопичуватися в організмі і викликати токсичні ефекти [86-88].

$\log D$ є варіантом $\log P$, який враховує іонізацію молекул за певного рН середовища. Це важливо, оскільки багато лікарських молекул можуть існувати в організмі в іонізованій або неіонізованій формі залежно від рН різних тканин або біологічних рідин (наприклад, шлунковий сік, кров, тканини). Оскільки $\log D$ враховує іонізацію молекули, цей параметр дає точніше уявлення про розподіл молекули в організмі, особливо в умовах змінного рН (наприклад,

у шлунковому соці з рН 1-2 і в крові з рН близько 7.4). Це важливо для передбачення того, як ліки будуть всмоктуватися, метаболізуватися і розподілятися в організмі [89, 90].

Коефіцієнт розподілу можна визначити експериментально. Метод ShakeFlask та метод ВЕРХ є найпоширенішими [91, 92].

Технологія виготовлення сублінгвальних таблеток вимагає спеціального підходу через необхідність забезпечення швидкого розчинення препарату в порожнині рота, а також мінімального впливу на слизову оболонку.

Враховуються такі основні технологічні етапи:

- вибір АФІ: активні речовини для сублінгвальних таблеток повинні володіти хорошою біодоступністю під час абсорбції крізь слизову оболонку рота. Важливо, щоб молекули не були надмірно ліпофільними або гідрофільними, оскільки це може вплинути на швидкість та ефективність абсорбції [93].
- формування таблетки: таблетки сублінгвальні мають бути розроблені з урахуванням високої швидкості їх розчинення після потрапляння в порожнину рота, що потребує застосування таких відповідних методів таблетування, як пряме пресування або гранулювання з подальшим пресуванням [94].
- контроль розчинності: швидкість розчинення є критичним фактором, що впливає на ефективність терапевтичного ефекту. Для оптимізації цього процесу використовують спеціальні допоміжні речовини, які забезпечують швидке розчинення активних компонентів і сприяють їхньому рівномірному розподілу в порожнині рота [95].

Допоміжні речовини відіграють важливу роль у забезпеченні ефективності, стабільності та якості сублінгвальних таблеток. Зазвичай використовуються такі групи допоміжних речовин:

Розчинники та розпушувачі – забезпечують швидке розчинення таблетки після контакту зі слизовою оболонкою. Розчинники (поверхнево-активні речовини) – це компоненти, які знижують поверхневий натяг між таблеткою і рідиною, що сприяє поліпшенню розчинності активних інгредієнтів. Наприклад, полісорбат 80, циклодекстрини застосовуються для утворення комплексів

з активними молекулами, що підвищує їх розчинність і абсорбцію. Розпушувачі (кросповідон, кроскармелоза натрію) забезпечують швидке розчинення таблетки після її потрапляння в порожнину рота. Ці допоміжні речовини здатні досягати швидкої дисоціації таблетки, завдяки своїй здатності до набухання і розриву структури таблетки під час контакту з рідиною [96, 97].

Наповнювачі використовуються для збільшення об'єму таблетки, забезпечення її механічної стабільності та рівномірного розподілу активних інгредієнтів. Один із найбільш використовуваних наповнювачів у фармацевтичній промисловості – мікрокристалічна целюлоза (МКЦ). Покращує механічні властивості таблетки, стабільність структури та сприяє рівномірному розподілу активної речовини. Лактоза – інший поширений наповнювач, який використовують у складі сублінгвальних таблеток. Лактоза також сприяє поліпшенню текстури таблетки, але зазвичай застосовується разом з іншими речовинами для досягнення бажаного ефекту [98].

Стабілізатори забезпечують хімічну та фізичну стабільність активних інгредієнтів, що особливо важливо для сублінгвальних препаратів, які контактують з вологим середовищем ротової порожнини. Антиоксиданти (наприклад, вітамін Е, сульфід натрію) можуть застосовуватися для запобігання окисненню активних речовин. Вони підвищують термін зберігання препарату. Солі натрію, зокрема, натрію хлорид можуть використовуватися для підтримки електролітного балансу та стабільності активних інгредієнтів у сублінгвальній формі [99].

Загусники та гелеутворювачі – забезпечують структурну цілісність таблетки та сприяють її швидкому розчиненню у разі потрапляння в ротову порожнину. Вони важливі для підтримки форми таблетки під час зберігання та для зменшення швидкості її руйнування. Гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ) широко використовується як стабілізатор, загусник і гелеутворювач, що допомагає підтримувати механічні властивості таблетки і сприяє контролю швидкості її розчинення [100].

Зважаючи на те, що таблетки сублінгвальні приймаються безпосередньо через порожнину рота, смакові якості продукту мають велике значення.

Для поліпшення смакових характеристик використовуються ароматизатори та підсолоджувачі. Підсолоджувачі (аспартам, ксиліт, сорбітол, манітол) використовуються для поліпшення смаку таблетки та зменшення неприємних відчуттів від прийому ЛЗ. Вони також можуть виступати як стабілізатори та підтримувати структуру таблетки. Ароматизатори (м'ятний екстракт, цитрусові ароматизатори) використовуються для надання приємного запаху та смаку, що полегшує сприйняття пацієнтами, особливо якщо ліки мають неприємний смак [101].

Зв'язувальні речовини, наприклад поліетиленгліколь, використовуються для поліпшення механічних властивостей сублінгвальних таблеток, забезпечуючи їх цілість під час транспортування та зберігання [102].

Висновки до розділу 1

1. Опрацьовано та узагальнено дані літератури щодо етіопатогентичних аспектів тривожних розладів (депресія, стрес, неврози, безсоння). За даними статистики встановлено стрімке зростання кількості людей, що страждають від патологій цього типу. Унаслідок несвоєчасному лікуванні можливі серйозні наслідки: розвиток серцево-судинних захворювань, інсульт, мігрень, порушення сну, захворювання шлунково-кишкового тракту.

2. Встановлено, що на сьогоднішній день лікування тривожних розладів полягає у використанні ЛЗ у комплексі з психотерапевтичною підтримкою. Перспективною є розробка новітніх седативних ЛЗ, що мають високу ефективність, широкий спектр фармакологічної дії та мінімальну кількість побічних ефектів.

3. За даними літератури встановлено, що у разі порушень процесів гальмування у ЦНС використовуються L-триптофан, гліцин, півонії екстракт сухий, які знижують нервову збудливість, покращують когнітивні функції та сон, мають антидепресивні властивості.

4. Було встановлено, що сублінгвальні ЛЗ (таблетки) є перспективною та зручною ЛФ, яка сприяє швидкому вивільненню АФІ та настанню фармакологічного ефекту. Така особливість сублінгвальних таблеток є особливо важливою для ЛЗ, що вимагають швидкої дії, зокрема у разі лікування психоемоційних розладів, стресу, тривожності, безсоння та інших порушень нервової системи.

Результати досліджень за розділом наведено у таких публікаціях:

1. Давидова І. О., Рубан О. А., Гербіна Н. А. Актуальність розробки сублінгвальних таблеток на основі сухого екстракту півонії для корекції порушень ЦНС. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали VII Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 24-25 листоп. 2022 р. Харків : НФаУ, 2022. С. 264-265.

2. Казакова П. А., Давидова І. О., Рубан О. А. Використання амінокислот у складі препаратів седативної дії. *Youth Pharmacy Science* : матеріали III Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 7-8 груд. 2022 р. Харків : НФаУ, 2022. С. 104 – 105.

3. Давидова І. О., Рубан О. А., Сліпченко Г. Д. Використання півонії незвичайної у медицині. *PLANTA+*. *Наука, практика та освіта* : матеріали IV наук.-практ. конф. з міжнар. участю, до 20-річчя каф. фармакогнозії та ботаніки Нац. мед. ун-ту ім. О. О. Богомольця, м. Київ, 20 лют. 2023 р. Київ, 2023. Т. 1. С. 227–228.

4. Давидова І. О., Казакова П. А., Рубан О. А. Перспективи створення сублінгвальних таблеток седативної дії. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів* : матеріали XXIX Міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів, м. Харків, 19-21 квіт. 2023 р. Харків : НФаУ, 2023. С. 135-136.

РОЗДІЛ 2

ОБҐРУНТУВАННЯ МЕТОДОЛОГІЇ ТА ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ ДОСЛІДЖЕННЯ. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Теоретичне обґрунтування складу таблеток сублінгвальних комбінованого складу та загальної методології досліджень

Лікування тривожних розладів є однією з найбільш важливих та складних проблем сучасної медицини. ЦНС, що контролює всі фізіологічні функції організму, є вразливою до таких різноманітних патологічних станів, як депресія, стреси, неврози. Одним з перспективних напрямів у терапії цих станів є використання амінокислот та рослинних екстрактів.

Було вирішено як АФІ ввести до складу таблеток гліцин, L-триптофан та півонії екстракт сухий, оскільки ці компоненти мають значний потенціал у лікуванні тривожних розладів. Гліцин завдяки своїм нейротрансмітерним властивостям сприяє зниженню нервової збудливості та поліпшенню когнітивних функцій. Триптофан, як попередник серотоніну, має важливе значення у регуляції настрою, сну та емоційного стану, що робить його ефективним у терапії депресії і тривожних розладів.

Для лікування тривожних розладів традиційна медицина широко застосовує фітопрепарати, які мають широкий спектр фармакологічної активності. За даними літератури відомо, що півонія завдяки своїм заспокійливим та снодійним властивостям, активно застосовується для зменшення стресу та тривожності, а також покращує функціонування нервової системи. Основну біологічну активність півонії забезпечує монотерпеновий глікозид пеоніфлорин. Сухий екстракт півонії також містить вільні саліцилову та бензойну кислоти, метилсаліцилат, цукри, білки, дубильні речовини, глікозид саліцин, вуглевод амілоїд, а також неорганічні елементи. Враховуючи це нами було вирішено ввести півонії екстракт сухий до складу лікарського засобу для підсилення

седативного ефекту і розширення спектра фармакологічної активності. Вищенаведена комбінація дає можливість прогнозувати синергійний ефект АФІ.

У результаті аналізу ЛЗ на ринку України, що містять амінокислоти, встановлено, що вони уводяться у ТЛФ у дозі 100 мг. Це було підставою для використання гліцину та триптофану в складі таблеток сублінгвальних у дозі 100 мг. Екстракт півонії сухий було запропоновано використовувати у дозі 75 мг, з огляду на наявні на фармацевтичному ринку України заспокійливі засоби з рослинними екстрактами седативної дії [103].

Допоміжні речовини обирались експериментально.

Методологічний підхід до розроблення складу сублінгвальних таблеток є традиційним і містить теоретичний та експериментальний етапи досліджень. Теоретичний етап охоплює: аналіз даних літератури щодо сучасних аспектів лікування тривожних розладів, обґрунтування вибору АФІ та ЛФ, маркетинговий аналіз ринку. В експериментальні дослідження входять: проведення фармакотехнологічних досліджень АФІ та допоміжних речовин, обґрунтування складу допоміжних речовин, проведення фармакотехнологічних досліджень таблеткової маси, розроблення технології, специфікації та методів контролю якості ЛЗ, дослідження фармакологічної дії, вивчення стабільності таблеток та встановлення терміну придатності розробленого препарату.

Одночасно методологічний підхід до фармацевтичного розроблення ЛЗ у формі таблеток сублінгвальних має враховувати певні вимоги, яких потрібно дотримуватися для успішного використання переваг цієї ЛФ:

1. Таблетки сублінгвальні мають перебувати у під'язиковій ділянці рота до розчинення та повного всмоктування у слизову оболонку. Це створює передумови для вибору мукоадгезиву, що забезпечує тривалий контакт таблетки та слизової оболонки.

2. Застосування такої форми у ротовій порожнині зумовлює необхідність використання коригентів смаку та запаху для забезпечення приємних смакових відчуттів під час її використання.

Враховуючи наведені підходи, розроблено блок-схему, яка визначає алгоритм фармацевтичної розробки складу та технології таблеток сублінгвальних на основі L-триптофану, гліцину та півонії екстракту сухого (рис. 2.1).

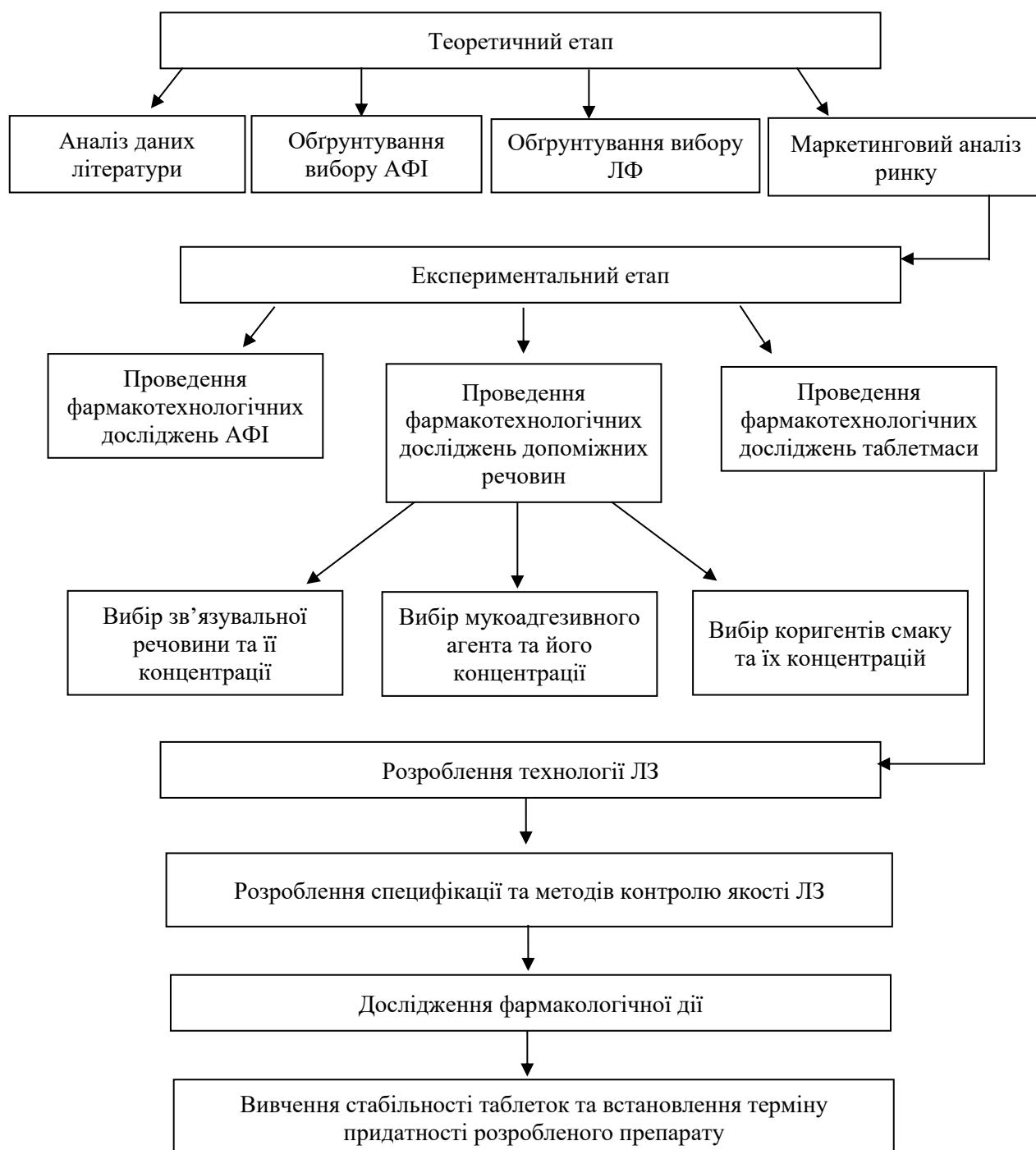


Рис. 2.1 Блок схема фармацевтичної розробки

2.2 Об'єкти дослідження

Для розроблення сублінгвальних таблеток використовували дозволені до медичного застосування речовини (згідно з наказами МОЗ України від 15.01.2003 р. № 8 та від 19.06.2007 р. № 339).

У дослідженнях були використані такі АФІ, як L-триптофан, гліцин, пі-вонії екстракт сухий, і такі допоміжні речовини, як наповнювачі, зв'язувальні речовини, підсолоджувачі, антифрикційні тощо, що широко використовуються для розроблення ТЛФ.

Характеристика діючих речовин

L-триптофан (Stark Pharm, Україна). CAS № 73-22-3. Білий або майже білий, кристалічний або аморфний порошок. Помірно розчиняється у воді, мало розчиняється в етанолі (96 %), рзчиняється в розбавлених розчинах неорганічних кислот і гідроксидів лугів. М. м. 204,2 [104].

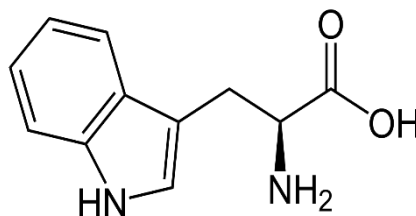


Рис. 2.2 Структурна формула L-триптофану

Гліцин (Ajinomoto Co., Inc., Японія). CAS № 56-40-6. Хімічна назва – 2-амінооцтова кислота. Білий кристалічний порошок. Легко розчиняється у воді, мало розчиняється – у 96 % спирті, практично не розчиняється в етері. Т_{пл} – 232–236 °С, із розкладанням М. м. 75,1 [105].

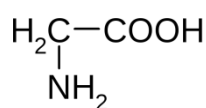


Рис. 2.3 Структурна формула гліцину

Півонії екстракт сухий («Aroma-Zone», Франція). Аморфний, гігроскопічний порошок або тверда безформна маса зі слабким специфічним запахом, колір варіює від майже білого до коричневого. Допускаються зеленуваті та бурі відтінки. Розчиняється у воді, помірно розчиняється в гліцерині та водно-спиртових розчинах. Провідна роль у біологічній активності екстракту кореня півонії, відіграє монотерпеновий глікозид – пеоніфлорин, вміст нормується не менше 1,5 %. Екстракт містить також вільну саліцилову та бензойну кислоти, метилсаліцилат, цукри, білки, дубильні речовини, глюкозид саліцин, вуглевод амілоїд, неорганічні хімічні речовини, нікель, залізо, мідь, марганець, хром [106].

Характеристика допоміжних речовин

Лактоза моногідрат (MEGGLE GmbH & Co. KG, Німеччина). CAS № 10039-26-6. Білий або майже білий кристалічний порошок. Вільно, але повільно розчиняється у воді, практично не розчиняється в етанолі (96 %) [107]. У роботі використовувалася лактоза GranuLac 200.

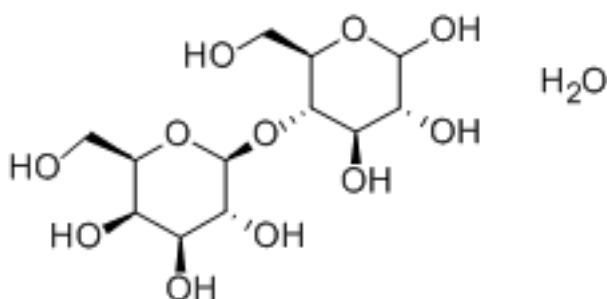


Рис. 2.4 Структурна формула лактози моногідрату

Целюлоза мікрокристалічна (МКЦ) (J. Rettenmaier & Sohne, Німеччина). CAS № 9004-34-6. Білий без смаку і запаху кристалічний порошок, що складається з пористих частинок. Мало розчиняється у 5 % розчині натрію гідроксиду; практично не розчиняється у воді, розведених кислотах і більшості органічних розчинників [108]. У роботі використовувалася МКЦ марки МКЦ 102.

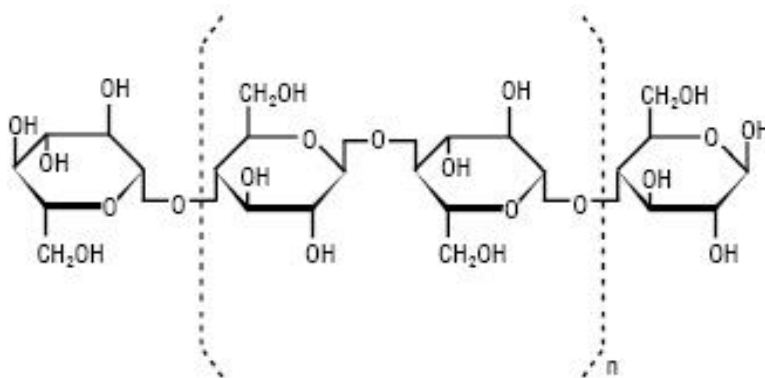


Рис. 2.5 Структурна формула МКЦ

Повідон (Полівінілпіролідон – ПВП) (Boai NKY Medical Holdings Ltd., Китай). CAS № 9003–39–8. Безбарвний або жовтувато-білий аморфний порошок або пластівці зі специфічним запахом, рН 3,0–7,0 (5 % водного розчину), гігроскопічний (поглинає до 15 % вологи), термопластичний. Легко розчиняється у воді, метанолі, етанолі, гліцерині, етиленгліколі, ПЕГ, фенолі, хлороформі, мало розчиняється в ацетоні, практично не розчиняється в етері, аліфатичних і ароматичних вуглеводнях. За 140–160 °С ПВП розм'якшується (плавиться), за 230–270 °С розкладається. У роботі використовувався повідон марки Plasdane K-25 [109].

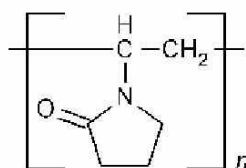


Рис. 2.6 Структурна формула полівінілпіролідону

Гідроксилпропілметилцелюлоза (ГПМЦ, гіпромелоза, Hypromellose, Hypromellose, Cellulose hypoxypropyl methyl ether) (Colorcon Limited, Великобританія). CAS № 9004-65-3. Частково о-метильована та о-2-гідроксипропільована целюлоза. Білий або кремувато-білий волокнистий порошок або гранули без запаху і смаку. Практично не розчиняється у гарячій воді,

в ацетоні, в безводному етанолі і в толуолі, розчиняється у холодній воді, утворює колоїдний розчин. У дослідженні використовувалися ГПМЦ марок: ГПМЦ methocel K100LV CR Premium, ГПМЦ methocel E4M CR Premium, ГПМЦ methocel K4M CR Premium, ГПМЦ methocel E10M CR Premium, ГПМЦ methocel K15M CR Premium ГПМЦ methocel K100M CR Premium [110].

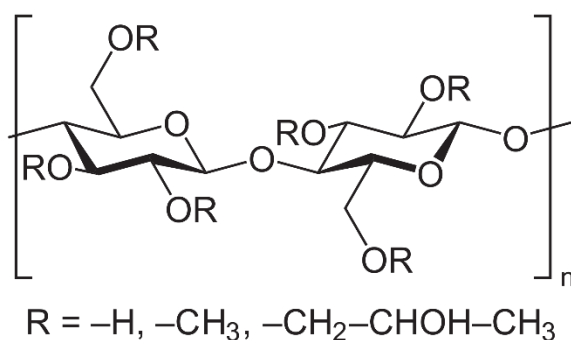


Рис. 2.7 Структурна формула ГПМЦ

Кросповідон (Crospovidone) (Boai NKY Medical Holdings Ltd., Китай). CAS № 9003–39–8. Хімічна назва – зшитий гомополімер 1-етинілпіролідін-2-ону. Синтетичний зшитий гомополімер N-вініл-2-піролідінон від білого до світло-кремового кольору, тонко подрібнений, сипкий, практично без смаку та запаху гігроскопічний порошок або пластівці. Не розчиняється у воді. Доступні 2 види кросповідону залежно від розміру частинок – А і В. Кросповідон не розчиняється у воді, є таблетковим дезінтегрантом і розпушувачем, який використовують у концентрації 2–5 % для виготовлення таблеток прямим пресуванням або методами вологої та сухої грануляції. Виявляє високу капілярну активність і має здатність до гідратації з невеликою тенденцією формувати гелі. Величина частинок кросповідону значно впливає на час розпадання таблеток: частинки більшого розміру забезпечують швидше розпадання таблеток; може використовуватися для поліпшення розчинності погано розчинних речовин. Кросповідон сумісний з більшістю органічних та неорганічних фармацевтичних інгредієнтів [111].

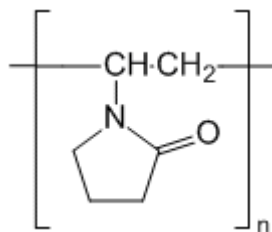


Рис. 2.8 Структурна формула кросповідону

Аспартам (Aspartame), (ТОВ «Хімлаборреактив», Україна). CAS № 22839-47-0. Хімічна назва – N-α-L-аспартил-L-фенілаланін 1-метиловий естер. Білий або майже білий злегка гігроскопічний кристалічний порошок без запаху, з вираженим солодким смаком. Мало розчиняється у воді та етанолі (96 %), практично не розчиняється у гексані та метиленхлориді. У фармацевтичній технології використовують у складі таблеток, порошоків та вітамінних препаратів для покращання смакових якостей фармацевтичних композицій та маскування неприємних смакових характеристик діючих і допоміжних речовин. Кількісний індекс смаку аспартаму в 180–200 разів перевищує індекс сахарози та залежить від його концентрації, температури, за якої проводиться вимір, та рН середовища. Синергетичний ефект спостерігається у разі поєднання аспартаму з калію ацесульфатом [112].

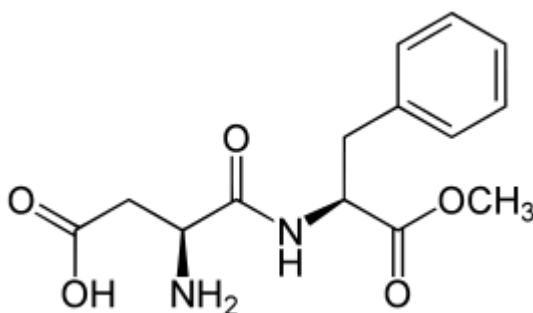


Рис. 2.9 Структурна формула аспартаму

Мальтодекстрин (Maltodextrin, Maltodextrinum), (ТОВ «Смаколіца», Україна). CAS № 9050-36-6. Білий або майже білий злегка гігроскопічний порошок або гранули. Добре розчиняється у воді. Суміш глюкози, дисахаридів

і полісахаридів, отримують шляхом часткового гідролізу крохмалю. Ступінь гідролізу, виражений як декстроза еквівалент (DE), менше 20 (номінальне значення) [113].

Використовують у фармацевтичній промисловості як допоміжну речовину: зв'язувальну (склеювальну) речовину в таблетках, які отримують методом грануляції (3–10 %) або прямим пресуванням (2–40 %); регулятор осмотичного тиску розчинів (10–50 %); інгібітор кристалізації (5–20 %); наповнювач (10–99 %) та регулятор в'язкості (10–50 %). Із терапевтичною метою застосовують як джерело вуглеводів у складі харчових добавок. Стабільний протягом принаймні 1 року за зберігання в добре закритій тарі в прохолодному (<30 °C) та сухому місці (відносна вологість <50 %). Для зберігання у вигляді розчину необхідне додавання протимікробного консерванта [114].

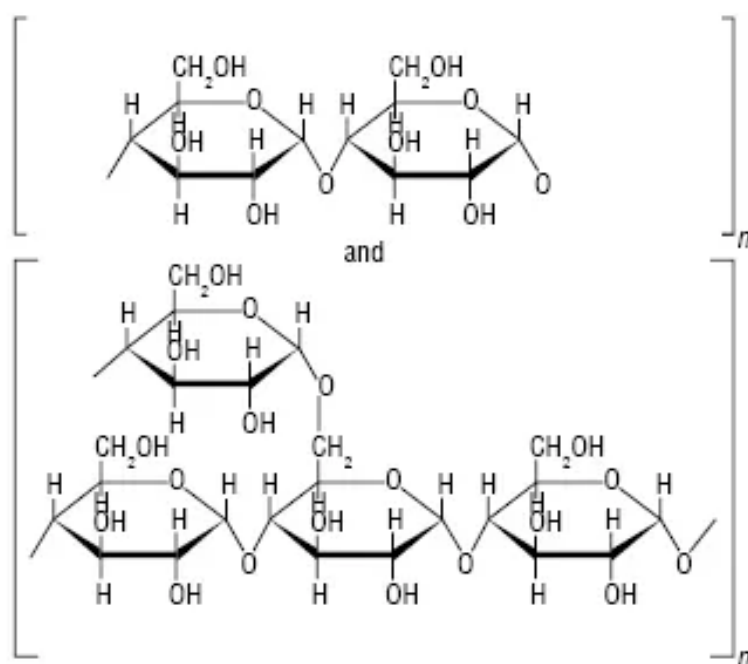


Рис. 2.10 Структурна формула мальтодекстрину

Сорбітол (Sorbitol, Sorbitolum, Sorbite), (Foodchem International Corporation, Китай). CAS № 50-70-4. Білий або майже білий кристалічний порошок. Добре розчиняється у воді, практично не розчиняється в етанолі (96 %) [115].

Використовують у фармацевтичній технології як зволожувач, пластифікатор, наповнювач для таблеток і капсул, коригент (солодка речовина); широко використовують у косметичних і харчових продуктах. Сорбітол застосовується як наповнювач у таблетованих лікарських препаратах, виготовлених методом вологої грануляції або прямим пресуванням. Особливо корисний у таблетках для жування завдяки його приємному солодкому смаку та відчуттю свіжості. У капсулах та лікарських плівках використовують як пластифікатор. Найбільш часто сорбітол використовується у таких концентраціях: як зволожувач – 3–15 %; як наповнювач і зв'язувальна речовина – 25–90 % та засіб для контролю вологи в таблетках – 3–10 %, в ін'єкціях – 10–25 %, в оральних розчинах – 20–35 % і суспензіях – 70 %, зубних пастах – 20–60 %, емульсіях для зовнішнього застосування – 2–18 %; як пластифікатор желатину і целюлози – 5–20 %, замінник гліцерину і пропіленгліколю – 25–90 %; для запобігання «прилипанню» кришечок у сиропах і еліксирах – 15–30 % [116].

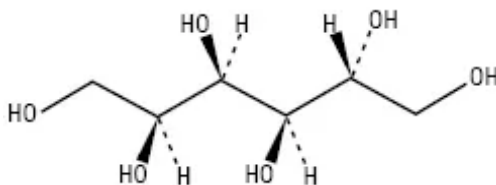


Рис. 2.11 Структурна формула сорбітолу

Сукралоза (Sucralose, sucralosum), (ТОВ «Светан», Україна). CAS № 56038-13-2. Білий або майже білий кристалічний порошок. Добре розчиняється у воді, розчиняється у безводному етанолі, слабо розчиняється в етилацетаті [117].

Сукралозу використовують у фармацевтичній промисловості, у напоях і харчових продуктах (0,03–0,24 %) як підсолоджувач. Має солодкість приблизно у 300–1000 разів більшу, ніж у сахарози, і не має присмаку. Сукралоза не має поживної цінності, є некарієсогенною речовиною і не викликає глікемічної реакції. Підсолоджувальні властивості сукралози не зменшуються під час нагрівання, і харчові продукти, що містять сукралозу, можуть піддаватися

високотемпературному обробленню (пастеризації, стерилізації, випічці). Суміші сукралози з мальтодекстрином або декстрозою використовують як наповнювачі в гранульованих ЛЗ. За рекомендаціями ВООЗ, добова доза для сукралози – до 15 мг/кг маси тіла [118].

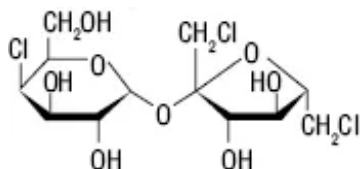


Рис. 2.12 Структурна формула сукралози

Mint chloroph FLV PDR, Strawberry FLV PDR, Apple FLV PDR (Kerry Group P.L.C. Ірландія). У роботі були використані коригенти смаку та запаху Mint chloroph, Strawberry, Apple [119].

Неусилін (Магнію алюмометасилікат, *Aluminii magnesii silicas, Aluminium magnesium silicate, Magnesium aluminum silicate, Aluminum magnesium silicate*) (Fuji Chemical Industry Co. Ltd., Японія). CAS № 12511-31-8. Майже білий грубий порошок, гранули або пластівці (типи ІА, ІС та ІІА); майже білий дрібнодисперсний порошок (тип ІВ). Практично не розчиняється у воді та органічних розчинниках. Набухає у воді з утворенням колоїдної дисперсії [120].

Неусилін – полімерний комплекс, до складу якого входять кремній діоксид (61,1 %), магній оксид (13,7 %), алюміній оксид (9,3 %), титан оксид (0,1 %), ферум оксид (0,9 %), кальцій оксид (2,7 %), натрій оксид (2,9 %), калій оксид (0,3 %), двоокис вуглецю (1,8 %) та вода (7,2 %). За просторовою будовою складається з трьох шарів восьмигранних решіток алюмінію та двох чотиригранних шарів кремнію. Алюміній може заміщуватися магнієм [121].

Кальцію стеарат (*Calcii stearas, Calcium stearate*), (Uniflow, Індія). CAS № 1592-23-0. Суміш кальцієвих солей жирних кислот, переважно стеаринової та пальмітинової, які містять еквівалентну кількість кальцію оксиду 9,0-10,5 %. Являє собою дрібнодисперсний жирний на дотик порошок білого

або жовтувато-білого кольору з незначним запахом. Практично не розчиняється в етанолі 96 % Р, хлороформі Р, ацетоні Р та воді Р, помірно розчиняється у підігрітому етанолі Р та рослинних мінеральних оліях Р [122, 123].

Кальцію стеарат характеризується вираженою ковзкістю та відсутністю змащувальних властивостей і використовується у фармацевтичній технології як ковзна речовина у кількості 1,0 % для виготовлення таблеток та капсул, а також як емульгатор та стабілізатор у складі емульсій і суспензій фармацевтичних та косметичних виробів; як термостабілізатор для виготовлення пакувальних виробів з полівінілхлориду в кількості 0,3–5,0 % та як пластифікатор (2,0–5,0 %) і речовина для обпудрювання гумових виробів. Також його застосовують як водовідштовхувальну добавку у виробництві фарб і будівельних сумішей, як пластифікатор керамічних та паперових виробів [124].

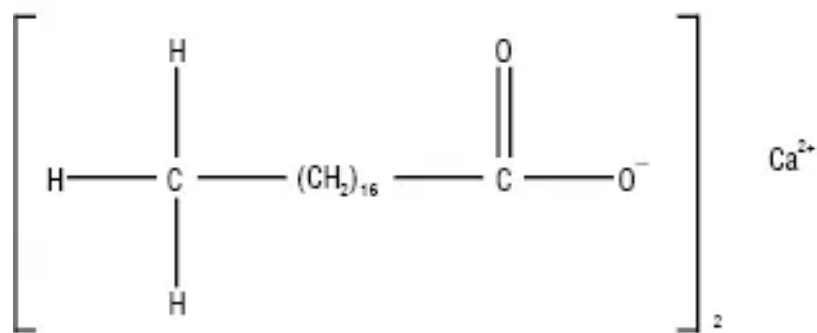


Рис. 2.13 Структурна формула кальцію стеарату

2.3 Методи дослідження

З метою науково-практичного обґрунтування складу і технології сублінгвальних таблеток з L-триптофаном, гліцином та півонії екстрактом сухим були проведені фізико-хімічні, фармакотехнологічні, мікробіологічні та фармакологічні дослідження.

2.3.1 Методи дослідження показників якості таблеток

Фракційний (гранулометричний) склад порошків визначали за ДФУ 2.0, п. 2.9.12 [125]. Найбільш зручним і швидким методом для дослідження фракційного складу порошків є ситовий аналіз, який проводили за допомогою набору сит з діаметром отворів 3,0, 1,0, 0,5 та 0,2 мм. Наважку субстанції поміщали на верхнє сито та струшували весь комплект сит протягом 5 хв, після чого знаходили масу кожної фракції та її процентний вміст.

Кристалографічні властивості порошків. Оптична мікроскопія (ДФУ 2.0, п. 2.9.37) застосовується для опису розміру та форми частинок. Вивчення кристалографічних характеристик порошків проводили за допомогою лабораторного мікроскопа Konus Academy (Італія) з цифровою камерою DL T-Cam PRO 1,3 MP, яка оснащена адаптером Delta Optical FMA037. Оброблені знімки виводили на екран монітора та обробляли за допомогою комп'ютерної програми «DLT-Cam Viewer» [125, 126].

Плинність сипких матеріалів (ДФУ 2.0, п. 2.9.16, 2.9.36). Випробування дозволяє визначити здатність матеріалу, що складається із твердих частинок (порошки, гранули) текти у вертикальному напрямку за заданих умов. Плинність порошку визначали на пристрої ВП-12А. Для цього зважували 100 г порошку та засипали в суху лійку, вихідний отвір якої закритий заслінкою. Вмикали вібропристрій і через 20 секунд відкривали заслінку та фіксували час повного витікання зразка з лійки. Проводили три вимірювання [125].

Кут природного укосу застосовується для опису властивостей плинності твердих речовин. Кут природного укосу – показник, який пов'язаний з міжчастинковим тертям або опором руху між частинками. Формували кут укосу на нерухомій основі зі стопорним краєм для утримання шару порошку на основі. Висоту лійки для утворення стовпчика порошку підтримували на рівні 2-4 см від верхівки конуса, таким чином мінімізували дію осідання порошку на верхівку конуса. Кут укосу визначали за формулою:

$$\tan(\alpha) = \frac{\text{висота}}{0,5 \cdot \text{основа}}, \quad (2.1)$$

Кут природного укусу змінюється в широких межах – від 25-30° для порошків з дуже хорошою плинністю, до показника з кутом укусу > 66° для порошків з дуже поганою плинністю [125].

Насипний об'єм і насипна густина (ДФУ 2.0, п. 2.9.34). Дозволяє визначити насипний об'єм та насипну густину порошку до усадки, здатність матеріалу до усадки, а також його об'єм і густину після усадки. Густина порошків після усадки визначали механічним струшуванням. Ці показники визначали на приладі, що складається з градуйованого циліндра місткістю 250 мл із ціною поділки 2 мл, приладу для вібраційного ущільнення порошків RT-TD фірми «Pharma Test» (Німеччина), який забезпечує 250 ± 15 зіскоків циліндра за хвилину з висоти $(3 \pm 0,2)$ мм, підставки з тримачем для циліндра. У сухий циліндр поміщали без ущільнення 100,0 г випробовуваного матеріалу, фіксували насипний об'єм до усадки (V_0). Закріплювали циліндр на підставці. На одному зразку порошку проводили 10, 500 і 1250 зіскоків циліндра і фіксували об'єми V_{10} , V_{500} , V_{1250} з точністю до найближчої позначки. Різниця між V_{500} і V_{1250} була менше 2 мл, тобто отримані результати V_{1250} були насипним об'ємом після усадки [125, 126].

Насипну густину (ρ_n) та густину після усадки (ρ_{yc}) обчислювали за формулою:

$$\rho_{n(yc)} = m / V_0(1250;2500), \quad (2.2)$$

де m – маса наважки сипкого матеріалу, г;

V_0 – вихідний об'єм порошку до усадки, мл;

V_{1250} – об'єм порошку після 1250 зіскоків, мл;

V_{2500} – об'єм порошку після 2500 зіскоків, мл;

ρ_n – насипна густина порошку, г/мл;

ρ_{yc} – густина порошку після усадки, г/мл.

Використовуючи одержані дані насипних об'ємів, визначали індекс Карра та коефіцієнт Гауснера за формулами 2.3 та 2.4:

$$\text{Індекс Карра} = \frac{100(V_0 - V_f)}{V_0}, \quad (2.3)$$

$$\text{Коефіцієнт Гауснера} = \frac{V_0}{V_f}, \quad (2.4)$$

де V_0 – насипний об'єм до усадки, мл;

V_f – кінцевий об'єм після усадки, мл.

Для висновків використовували шкалу плинності, яка розроблена Р. Л. Карром. Показник стисливості (показник Карра) має такі критерії: 1-10 – плинність дуже добра, 11-15 – добра, 16-20 – задовільна, 21-25 – допустима, 26-31 – незадовільна, 32-37 – погана, понад 38 – дуже погана. Коефіцієнт Гауснера: 1,00-1,11 – плинність дуже добра, 1,12-1,18 – добра, 1,19-1,25 – задовільна, 1,26-1,34 – допустима, 1,35-1,45 – незадовільна, 1,46-1,59 – погана, понад 1,60 – дуже погана [125].

Вологосорбційні властивості АФІ встановлювали, відстежуючи динаміку зміни маси наважки (в ексікаторі над насиченими розчинами калію карбонату, натрію хлориду), що відповідає 45, 75 та 100 % вологості повітря. Встановлення значення вологовмісту АФІ проводили за допомогою вологоміра на основі торсійних вагів типу ВТ 500 [126].

Вміст води визначали за формулою:

$$u = \frac{G_{\text{вол}} - G_{\text{сух}}}{G_{\text{вол}}} \cdot 100 \%, \quad (2.5)$$

де u – вміст води, %;

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

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

Атомно-емісійний спектрографічний метод. Заснований на випаровуванні зразків з кратерів графітових електродів, збудженні спектрів у дузі змінного струму та реєстрації отриманих спектрів на фотопластинки ПФС-02. Застосовувався спектрограф ДФС-8. Дугу змінного струму отримували за допомогою генератора ДЗС-28. Основою для градуювальних зразків служить суміш оксидів і солей металів, що відповідає складу досліджуваної речовини. Серію градуювальних зразків з добавками елементів $1-1 \cdot 10^{-3}$ мас. % готували шляхом ретельного перемішування основи та оксидів визначуваних елементів.

У роботі використовували спектральні графітові електроди «ОСЧ» 7-3 діаметром 6 мм та довжиною 50-60 мм. Зразки градуювання і підготовлені проби поміщали в кратери нижніх електродів (глибиною 4 мм, діаметром 4.5 мм) і у верхній електрод (глибиною 5 мм, діаметром 1.9 мм).

Установлювали такі умови вимірів: сила струму дуги змінного струму – 16 А; фаза підпалу – 60 °С, частота запалювальних імпульсів – 100 розрядів за секунду, аналітичний проміжок – 2 мм, ширина шлія – 0,015 мм, експозиція – 60 с. Спектри фотографували в ділянці 240-350 нм.

Термогравіметричний аналіз. Термогравіметричний аналіз АФІ, допоміжних речовин та їх бінарних сумішей проводили за допомогою термогравіметричного аналізатора Q50 (TA Instruments, Inc., New Castle, DE, USA). Зразки (10–15 мг) поміщали у відкриту алюмінієву кювету в атмосфері азоту зі швидкістю потоку 40 мл/хв. Зразки нагрівали від 20 до 350 °С зі швидкістю 20 °/хв, щоб визначити втрату ваги під час нагрівання. Вимірювали зміну маси досліджуваних зразків залежно від температури.

Диференціальна сканувальна калориметрія. Термограми диференціальної сканувальної калориметрії (ДСК) отримували за допомогою мікрокалориметра DSC 1 (Mettler Toledo) за нагрівання в діапазоні температур від 0 до 35 °С зі швидкістю сканування 2 °С/хв. Для кожного зразка проводили від 25 до 30 сканувань ДСК повторно до досягнення рівноваги, тобто доки не спостерігалися подальші зміни профілів ДСК, приблизно протягом 200 годин. Чисту мембрану L-а-диміристоїлфосфатидилхоліну (ДМФХ) досліджували за

тих же умов, що й контроль. Зберігання зразків між скануваннями проводили за кімнатної температури в ексикаторі з відотною вологістю 100 %.

Вихідні дані ДСК були додатково оброблені за допомогою програмного забезпечення Stare SW 11.0. Зокрема була виконана деконволюція Гауса для обробки профілів ДСК, отриманих під час урівноваження, а саме: головний пік фазового переходу був розбитий на три компоненти. Високий коефіцієнт кореляції деконволюції ($R^2 > 0,998$) свідчить про правильність процедури. Кожен пік деконволюції характеризувався піковою температурою (T_1 , T_2 , T_3) і піковою фракцією (η_1 , η_2 , η_3). Останній був отриманий як відношення площі піку до площі під обвідною кривою $Stotal$.

Експериментальна похибка температури фазового переходу становила $0,1^\circ\text{C}$ для основного фазового переходу та $0,15^\circ\text{C}$ для попереднього переходу.

Мікросвітлини свіжоприготованих зразків отримували за допомогою мікроскопа Micromed Polar 3 у кімнатних умовах.

Модельне ліпідне середовище готували з використанням ДМФХ, виробництва «Avanti Polar Lipids» (США), і буферної субфазы «штучного фізіологічного розчину» (рН 6,5). Буфер готували з використанням хімічно чистого динатрію гідрофосфату (3 % мас./мас.), лаурилсульфату натрію (2 % мас./мас.) і бідистильованої води. Сухий ліпідний компонент змішували з належною кількістю буфера для забезпечення вмісту води 77 % мас./мас. і далі піддавали поперемінному обробленню ультразвуком, механічному змішуванню та інкубації за кімнатної температури протягом 3 днів. Підготовлене таким чином чисте модельне ліпідне середовище далі використовували для підготовки зразків. Для цього дослідний зразок (2-3 мг) поміщали на дно стандартного алюмінієвого тигля на 40 мкл, а потім покривали необхідною кількістю модельного ліпідного середовища. Потім тигель герметично закривали кришкою.

Методи дослідження смаку. Визначення смакових властивостей таблеток проводили із застосуванням методів оцінки коригентів смаку та запаху за допомогою «смакової панелі» О. І. Тенцової та «смакової карти» І. А. Єгорова. Метод, запропонований О. І. Тенцовою, заснований на розмежуванні

інтенсивності сприйняття смаків і емоцій під час проведення аналізу. Смак оцінювався за п'ятибальною шкалою з допомогою таких оцінок: дуже приємний – 5, приємний – 4, непоганий – 3, поганий – 2, дуже поганий – 1; нетерпкий, негіркий – 5, незначно терпкий або гіркий – 4, слаботерпкий або гіркий – 3, терпкий або гіркий – 2, дуже терпкий або гіркий – 1. За цими даними виводився числовий індекс основного смаку.

Метод оцінки смаку, запропонований І. А. Єгоровим, полягає у складанні формул смаку за допомогою літер і числових індексів. Відчуття смаків умовно позначалися літерами (О – солодкий, Г – гіркий, С – солоний, К – кислий) і цифровими індексами: 1 – несолодкий, негіркий, несолоний, некислий; 2 – слабосолодкий, слабогіркий, слабосолоний, слабокислий; 3 – солодкий, гіркий, солоний, кислий; 4 – дуже солодкий, дуже гіркий, дуже солоний, дуже кислий. Смак оцінювала група добровольців, яка складалася з 10 осіб.

Зовнішній вигляд модельних таблеток оцінювали за загальною статтею на лікарську форму «Таблетки» (ДФУ, вид. 2, Т. 1) шляхом візуального огляду 20 таблеток кожної серії. Серія таблеток вважалася відповідною за цим показником, якщо в жодній із 20 таблеток не було виявлено таких дефектів: виступи (поверхня у виступах, прилиплих частинках порошку); заглиблення (лунки, викришені частинки таблеток); сколи (відшарування або сколи на поверхні таблеток, зменшення товщини); розкришення; деформація (порушення округлості форми); подряпини на поверхні таблеток. Допускалися мармуровість і вкраплення на поверхні таблеток [125, 126].

Середню масу таблеток визначали відповідно до ДФУ 2.0, п. 2.9.5. Таблетки витримували випробування, якщо не більше двох індивідуальних мас відхилялися від середньої маси понад $\pm 5\%$ і жодна з індивідуальних мас не відхилялася від середньої більш ніж на $\pm 10\%$ [125, 126].

Стійкість таблеток до роздавлювання вивчали за ДФУ 2.0, п. 2.9.8. Випробування дозволяє визначити стійкість таблеток до роздавлювання за певних умов шляхом вимірювання сили, необхідної для руйнування таблеток. Таблетку поміщали між затискачами. Вимірювання проводили для 10 таблеток.

Міцність отриманої таблетки визначали на приладі моделі ТВТ фірми «Ер-века» (Німеччина) [125].

Стираність (ДФУ 2.0, п. 2.9.7). Для проведення випробування брали 20 таблеток та відважували їх із точністю до 0,001 г, знепилювали і поміщали в обертальний барабан, закривали кришкою та вмикали прилад PJ-3 tablet four-usage tester (Китай). Після 100 обертів барабана таблетки діставали, знепилювали і, якщо на них не було сколів і тріщин, визначали їх масу з точністю до 0,001 г [125, 126].

Стираність визначали за формулою:

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

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

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

Серія таблеток вважалася відповідною за цим показником, якщо втрата в масі після випробування не перевищувала 1 %.

Розпадання (ДФУ 2.0, п. 2.9.1). По одній таблетці поміщали у кожную із 6 трубок скляного кошика фармакопейного тестера типу «кошик, що гойдається» (BJ-2, Minhua Pharmaceutical Machinery Co., Ltd., China). Кошик поміщали у дистильовану воду, за допомогою термостата підтримували температуру в межах $(37 \pm 2)^\circ\text{C}$. Вмикали прилад і кошик рухався вертикально уздовж своєї осі з частотою 29-32 циклів на 1 хвилину. Після закінчення заданого часу кошик піднімали з рідини і досліджували стан таблеток, де всі тестовані зразки мали розпастися повністю [125, 126].

Ідентифікація АФІ у таблетках.

Для ідентифікації амінокислот *L*-триптофану та гліцину у складі таблеток сублінгвальних запропоновано метод ТПХ заснований на випробуванні «Речовини, виявлювані нінгідрином» [127].

Для ідентифікації окремо гліцину та *L*-триптофану у таблетках сублінгвальних запропоновані хімічні реакції.

Ідентифікацію гліцину у лікарському засобі проводили на основі фармакопейної реакції С (стаття на субстанцію) [127].

Ідентифікацію триптофану у лікарському засобі проводили на основі фармакопейної реакції D (стаття на субстанцію) [127].

Ідентифікації півонії екстракту сухого на вміст неоніфлорину рекомендовано проводити методом ТШХ (2.2.27) [128].

Кількісне визначення АФІ у таблетках.

Визначення вмісту неоніфлорину в півонії екстракті сухому та таблетках сублінгвальних проводили методом ВЕРХ з спектрофотометричним детектуванням [128].

Визначення проводили згідно вимог загальної статті ДФУ «Рідинна хроматографія 2.2.29» [125].

Кількісне визначення амінокислот у таблетках сублінгвальних проводили методом потенціометричного титрування [127].

Вивчення мікробіологічної чистоти (ДФУ 2.6.12, 2.6.13 та 2.6.31) [126].

Випробування мікробіологічної чистоти сублінгвальних таблеток проводили за ДФУ 2.6.12, 2.6.13 та 2.6.31. Для перевірки придатності методики використовували такі штами тест-мікроорганізмів: *B. cereus* ATCC 10702, *E. coli* ATCC 25922, *S. aureus* ATCC 6538, *Ps. aeruginosa* ATCC 9027, *S.typhimurium* 144, *C. albicans* ATCC 885-653, *A. brasiliensis* ATCC 16404.

Висновки до розділу 2

1. Теоретично обґрунтовано склад АФІ таблеток сублінгвальних седативної дії: L-триптофан, гліцин, півонії екстракт сухий.
2. Запропоновано методологічний підхід до фармацевтичного розроблення таблеток сублінгвальних, який враховує особливі вимоги до такої ЛФ.
3. Наведено характеристику АФІ та допоміжних речовин, що були використані у фармацевтичному розробленні таблеток сублінгвальних.

4. Представлені методики фармакотехнологічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних, мікробіологічних досліджень, умови їх проведення, необхідні для розроблення оптимального складу та раціональної технології отримання таблеток.

Результати досліджень за розділом наведено у таких публікаціях:

1. Давидова І. О., Рубан О. А., Гербіна Н. А. Актуальність розробки сублінгвальних таблеток на основі сухого екстракту півонії для корекції порушень ЦНС. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали VII Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 24-25 листоп. 2022 р. Харків : НФаУ, 2022. С. 264-265.

2. Казакова П. А., Давидова І. О., Рубан О. А. Використання амінокислот у складі препаратів седативної дії. *Youth Pharmacy Science* : матеріали III Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 7-8 груд. 2022 р. Харків : НФаУ, 2022. С. 104 – 105.

3. Давидова І. О., Рубан О. А., Сліпченко Г. Д. Використання півонії незвичайної у медицині. *PLANTA+. Наука, практика та освіта* : матеріали IV наук.-практ. конф. з міжнар. участю, до 20-річчя каф. фармакогнозії та ботаніки Нац. мед. ун-ту ім. О. О. Богомольця, м. Київ, 20 лют. 2023 р. Київ, 2023. Т. 1. С. 227–228.

4. Давидова І. О., Казакова П. А., Рубан О. А. Перспективи створення сублінгвальних таблеток седативної дії. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів* : матеріали XXIX Міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів, м. Харків, 19-21 квіт. 2023 р. Харків : НФаУ, 2023. С. 135-136.

РОЗДІЛ 3

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК СУБЛІНГВАЛЬНИХ

3.1 Маркетинговий аналіз асортименту препаратів на основі амінокислот на фармацевтичному ринку України

Сучасний ритм життя вимагає від організму людини додаткової підтримки. Нестача незамінних амінокислот, часто викликана неправильним харчуванням, може негативно впливати на здоров'я. Для профілактики та підтримки організму рекомендовано вживати амінокислотні комплекси, які допоможуть поповнити дефіцит необхідних речовин [49].

Було проведено узагальнення сучасних літературних джерел щодо фармакологічної дії незамінних амінокислот та аналіз наявних препаратів на їх основі на фармацевтичному ринку України з метою обґрунтування перспективності та доцільності їх подальшого введення до складу ліків для профілактики і лікування патологій різних систем і органів. Нами застосовані методи маркетингового аналізу, порівняльний та узагальнення інформації. Як інформаційні матеріали щодо ЛЗ використали такі джерела: довідник ЛЗ «Компендіум online» та Державний реєстр лікарських засобів України [103, 129]. Період проведення аналізу II квартал 2022 року.

За результатами аналізу встановлено, що на фармацевтичному ринку України більшість препаратів (58,6 %) виготовлені вітчизняними фармацевтичними підприємствами. Менша частка (41,4 %) ЛЗ імпортована з інших країн світу [130].

Аналіз препаратів за складом показав, що більшість ЛЗ є монопрепаратами – 51,4 %, а частка комбінованих становила 48,6 % (рис. 3.1).

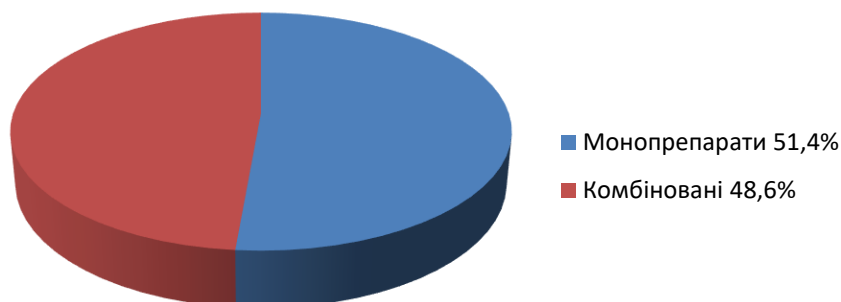


Рис. 3.1 Розподіл лікарських препаратів за кількістю компонентів діючих речовин

За результатами дослідження фармацевтичного ринку за формою випуску, встановлено: інфузії становлять 51,4 %, таблетки – 20 %, значно менша частка належить препаратам у формі розчинів для ін'єкцій – 7,1 %, гранулам – 5,7 %, розчинам оральним – 5,7 %, порошкам – 5,7 %, капсулам – 2,9 %, сиропам – 1,4 % (рис. 3.2).

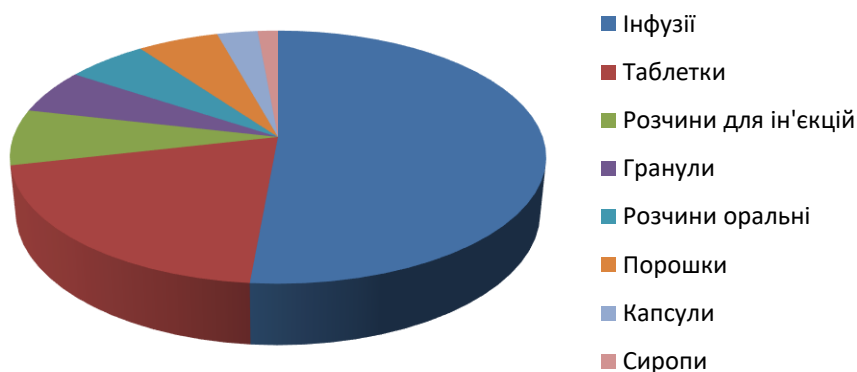


Рис. 3.2 Розподіл препаратів амінокислот за лікарською формою на фармацевтичному ринку України

Аналіз фармацевтичного ринку препаратів (Додаток А) на основі амінокислот показав, що, загалом, переважають інфузійні ЛЗ, які, зазвичай, призначають пацієнтам з гострим дефіцитом амінокислот та використовуються у разі стаціонарного лікування. Таблетовані форми складають 20 %.

Вони представлені, здебільшого, препаратами на основі гліцину та призначені для корекції невротичних розладів. Комбіновані таблетовані засоби представлені у вигляді полівітамінних комплексів, які містять вітаміни, мікроелементи та амінокислоти. Комбінації гліцину і триптофану на фармацевтичному ринку України відсутні, також немає комбінацій амінокислот з рослинними екстрактами. Отже, розроблення ЛЗ, який містить L-триптофан, гліцин та півонії екстракт сухий, є актуальним [131].

3.2 Фізико-хімічні та фармакотехнологічні дослідження АФІ

Фізико-хімічні та фармакотехнологічні дослідження АФІ є основою для створення ЛЗ. Урахування результатів цих досліджень на всіх етапах розроблення забезпечує досягнення високої якості та ефективності кінцевого продукту.

3.2.1. Дослідження мінерального складу півонії екстракту сухого

Дослідження мінерального складу рослинних екстрактів є важливим етапом для прогнозування їх фармакологічної активності. Півонія відома своїм широким використанням у традиційній медицині, вона є джерелом таких численних біологічно активних речовин (БАР), як: фенольні сполуки, кислоти саліцилова і бензойна, метилсаліцилат, саліцин, дубильні речовини, ефірна олія, іридоїди, тритерпеноїди, алкалоїди і полісахариди.

Тому першим етапом наших досліджень було вивчення кількісного вмісту мінералів у сухому екстракті півонії.

У ДНУ «НТК «Інститут монокристалів НАН України»», у відділі аналітичної хімії імені А. Б. Бланка під керівництвом молодшого наукового співробітника О. В. Грішиної було проведено аналіз півонії екстракту сухого. Визначення кількісного макро- та мікроелементного вмісту проводили атомно-емісійним спектрографічним методом. Результати наведено у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

**Результати макро- та мікроелементного дослідження
півонії екстракту сухого**

Назва елементу	Символ елементу	Вміст елементу, мкг/100 г
Ферум	Fe	17,5
Силіцій	Si	250
Фосфор	P	250
Алюміній	Al	30
Манган	Mn	3,7
Магній	Mg	225
Плюмбум	Pb	<0,03
Нікель	Ni	0,05
Молібден	Mo	0,035
Кальцій	Ca	500
Купрум	Cu	0,9
Цинк	Zn	2,5
Натрій	Na	40
Калій	K	500
Стронцій	Sr	6,0

Примітка. Вміст (мкг/100 г): кобальт (Co) <0,03; кадмій (Cd) <0,01; арсен (As) <0,01; меркурій (Hg) <0,01.

У результаті дослідження мікро- та макроелементного складу в сухому екстракті півонії виявлено 19 елементів: ферум, силіцій, фосфор, алюміній, манган, магній, плюмбум, нікель, молібден, кальцій, купрум, цинк, натрій, калій, стронцій, кобальт, кадмій, арсен, меркурій. Кількісний вміст важких металів не перевищував допустимі межі. У найбільшій кількості містяться кальцій та калій – по 500 мкг/100 г. Друге місце посіли силіцій та фосфор – по

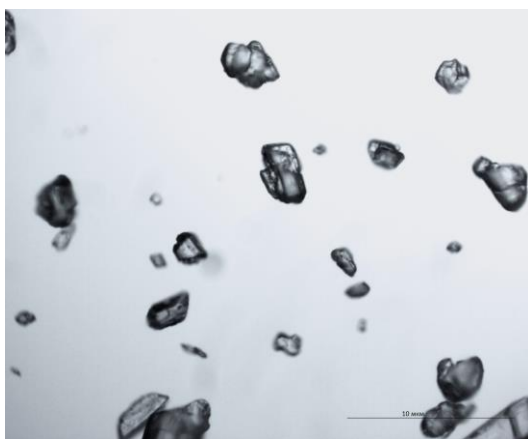
250 мкг/100 г, магній – 225 мкг/100 г. Зазначені мікроелементи мають такі властивості: кальцій бере участь у передачі нервових імпульсів, у скороченні скелетної та гладкої мускулатури, міокарда, у згортанні крові, в утворенні та збереженні цілості кісткової тканини; калій активує багато цитоплазматичних ферментів, регулює внутрішньоклітинний осмотичний тиск, синтез білка, транспорт амінокислот, скоротливу здатність міокарда, проведення нервових імпульсів, скорочення скелетних м'язів; силіцій нормалізує роботу серця і судин, активізує засвоєння кальцію та інших мінералів, підсилює властивості деяких вітамінів, підвищує опірність організму до впливу негативних факторів; фосфор входить до складу нуклеотидів, нуклеїнових кислот, фосфопротеїдів, фосфоліпідів, коферментів, ферментів, є важливим елементом складу кісток і зубної емалі; магній регулює обмінні процеси, нейрохімічну передачу і м'язову збудливість, знижує кількість ацетилхоліну в периферичній та ЦНС [132].

Отже, результати досліджень дозволяють прогнозувати, що застосування півонії екстракту сухого у складі таблеток сублінгвальних може мати позитивний вплив на функціональний стан ЦНС та сприяти її захисту від патологічних впливів.

3.2.2 Вивчення фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей активних фармацевтичних інгредієнтів

Вивчення фізико-хімічних та фармакотехнологічних характеристик АФІ є критично важливим етапом у створенні таблеток сублінгвальних, оскільки ці властивості визначають технологічні параметри виробничого процесу.

Першочергово було вивчено кристалографічні характеристики АФІ з використанням методу мікроскопії. Мікроскопічний аналіз проводили шляхом додавання оливкової олії та етанолу 90 % до діючих речовин у співвідношенні 1 : 1, враховуючи, що АФІ не розчиняються у цих розчинниках. Оливкову олію та етанол додавали для рівномірного розподілення АФІ у полі зору з метою обмеження здатності частинок до агломерації, далі визначали форму та розмір частинок (рис. 3.3-3.6).



a)



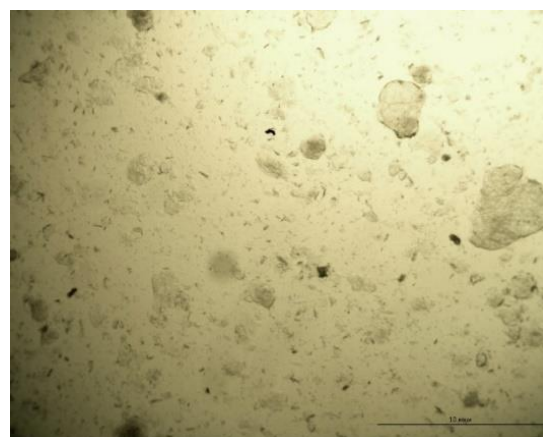
b)

Рис. 3.3 Мікросвітлина сухого порошку гліцину (a) та суспензії гліцину в олії оливковій (b)

Результати дослідження дозволяють зробити висновок, що частинки гліцину є об'ємними, різної форми, мають гладку поверхню з уламками, нерівномірно розподілені у полі зору. За результатами мікроскопічного аналізу було встановлено, що довжина частинок становить від 0,01 до 5,2 мкм, фактор форми (F) лежить у межах 0,3–0,97. Отримані дані дозволяють прогнозувати незадовільну плинність порошку гліцину.



a)



b)

Рис. 3.4 Мікросвітлина порошку триптофану (a) та суспензії триптофану в олії оливковій (b)

З рис. 3.4 видно, що субстанція L-триптофану має полідисперсний склад, частинки невизначеної форми, які здатні до агломерації. Частинки нерівномірно розподілені у полі зору та мають лінійні розміри від 0,01 до 5,8 мкм. Фактор форми варіює від 0,4 до 0,86. Отримані дані дозволяють прогнозувати незадовільну плинність порошку L-триптофану та доцільність збільшення частинок шляхом гранулювання [133].

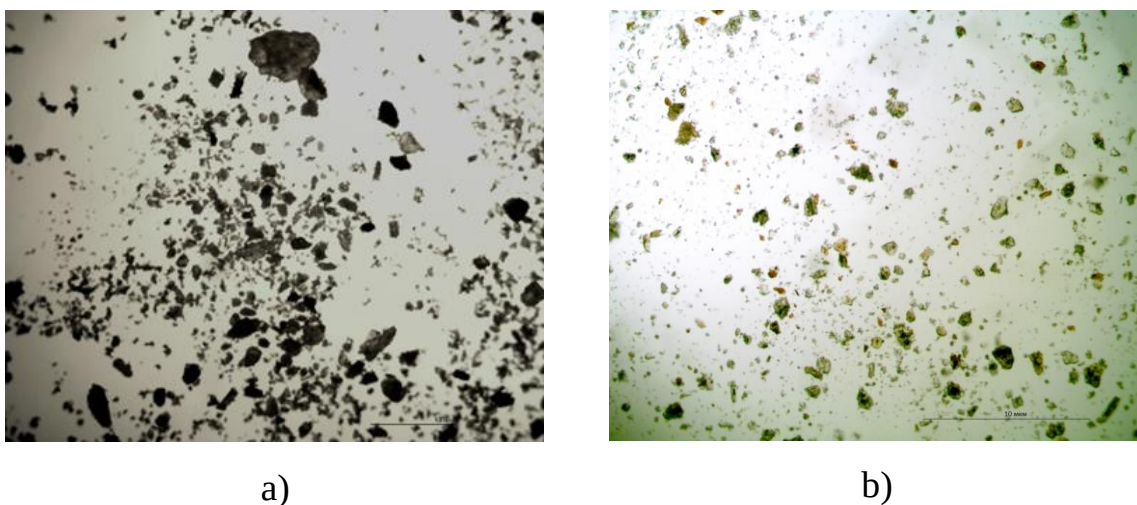


Рис. 3.5 Мікросвітлини півонії екстракту сухого (a) та півонії екстракту сухого в олії оливковій (b)

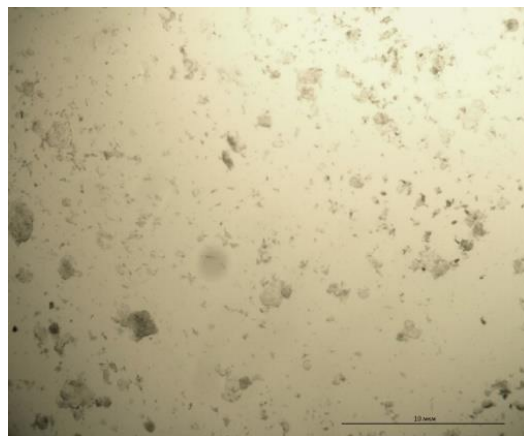
Аналіз мікросвітлин субстанції півонії екстракту сухого (рис. 3.5), вказує на полідисперсний склад порошку з агломератами частинок невизначеної форми, лінійні розміри яких лежать у межах 0,1–8,0 мкм, $F = 0,49–0,75$. Додавання олії оливкової дозволило встановити, що агломерати складаються з плоских частинок з нерівномірною поверхнею, здебільшого прямокутної форми.

Додавання етанолу 90 % (рис. 3.6) покращує розподіл частинок усіх трьох субстанцій та знижує можливість утворення агломератів. Лінійний розмір частинок значно не змінювався (гліцин – 0,01-0,50 мкм, триптофан – 0,2-2,6 мкм, екстракт півонії – 0,2-2,4 мкм), що свідчить про часткове крайове змочування частинок субстанцій.

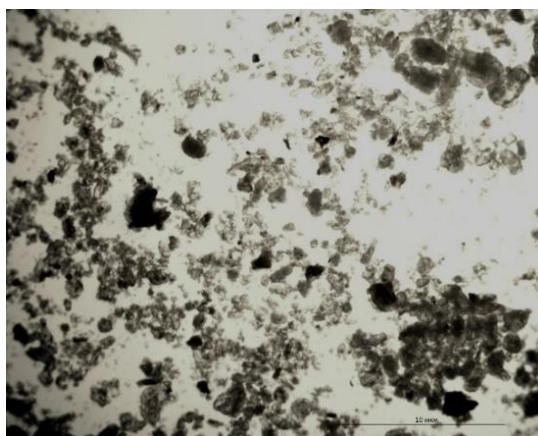
Дослідження довели, що всі частинки АФІ мали переважно ізодіаметричну форму зі схильністю до агломерації, що може свідчити про незадовільну спресовуваність порошків та необхідність використання методу гранулювання.



a)



b)



c)

Рис. 3.6 Мікросвітлини АФІ в етанолі 90 % (1:1): гліцин (а), триптофан (б), екстракт півонії (с)

Для підтвердження або спростування цього нами були проведені фармакотехнологічні дослідження субстанцій.

Результати визначення фармакотехнологічних показників АФІ наведено у табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Фармакотехнологічні показники активних фармацевтичних інгредієнтів

Властивості	L-триптофан	Гліцин	Півонії екстракт сухий
Плинність, с/100 г зразка (метод лійки з вібропристроєм)	$312 \pm 1,2$	$49,9 \pm 0,2$	$12 \pm 0,02$
Кут природного укусу, град.	$45 \pm 1,02$	$40 \pm 0,08$	$37 \pm 0,01$
Насипна густина до усадки, $\frac{m}{V_0}$, г / мл	$0,222 \pm 0,02$	$0,837 \pm 0,01$	$0,513 \pm 0,01$
Густина після усадки, $\frac{m}{V_{1250}}$, г / мл	$0,408 \pm 0,02$	$0,893 \pm 0,03$	$0,606 \pm 0,04$
Індекс Карра, %	$45,56 \pm 0,15$	$7,5 \pm 0,12$	$15,39 \pm 0,11$
Коефіцієнт Гауснера	$1,84 \pm 0,02$	$1,07 \pm 0,01$	$1,18 \pm 0,03$
Спресовуваність, Н	$2,4 \pm 0,1$	$2,4 \pm 0,2$	$3,2 \pm 0,11$

Примітка. n = 5, P = 95 %.

З отриманих даних (табл. 3.2) можемо зробити висновки, що L-триптофан та гліцин мають незадовільну плинність, що підтверджується значеннями кута природного укусу. Сухий екстракт півонії має дещо кращу плинність, яку можна позначити як «задовільну», але під час дослідження спостерігалось підвисання порошку в лійці приладу, яке може бути скориговане використанням допоміжного обладнання або введенням допоміжних речовин. Отримані результати плинності підтверджуються розрахованими значеннями індексу Карра та коефіцієнта Гауснера.

За результатами визначення насипного об'єма після усадки порошків можемо зробити висновок, що L-триптофан з показником $(0,408 \pm 0,02)$ г/мл належить до легких порошків, гліцин з показником $(0,893 \pm 0,03)$ г/мл та сухий екстракт півонії з показником $(0,606 \pm 0,04)$ г/мл належать до середніх порошків.

Значення спресовуваності порошків свідчать про їх незначні когезійні властивості та необхідність використання групи зв'язувальних речовин або методу гранулювання.

Наступне дослідження було присвячено вивченню фракційного складу АФІ. Результати наведено у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Фракційний склад АФІ

№ сита	Гліцин		L-триптофан		Півонії екстракт сухий	
	г	%	г	%	г	%
3,0	0	0	0	0	0	0
1,0	0	0	0	0	6,9	6,9
0,5	0	0	0	0	2,2	2,2
0,2	0	0	0	0	2,5	2,5
≤ 0,2	100,00	100	100,00	100	88,5	88,5

З табл. 3.3 видно, що гліцин та L-триптофан мають частинки розміром $\leq 0,2$ мм. Порошок півонії екстракту сухого містить незначну кількість фракцій 1,0, 0,5 та 0,2 мм. Абсолютна більшість частинок субстанції повністю просіюється крізь останнє сито, що відповідає розміру $\leq 0,2$ мм і становить 88,5 %. За результатами дослідження встановлено, що субстанції мають однорідний фракційний склад.

Під час фармацевтичного розроблення таблетованого ЛЗ необхідно визначення гігроскопічності його складових. Тому нами було проведено дослідження вологопоглинання АФІ. Вологосорбційні властивості АФІ визначали за динамікою зміни маси наважки за методикою, наведеною у розд. 2. Результати досліджень наведено на рис. 3.7 – 3.9.

На рис. 3.7 бачимо, що приріст вологи у порошку півонії екстракту сухого за умови 100 % відносної вологості повітря за 24 години становить 60 % і відбувається грудкування екстракту. З рис. 3.8 та 3.9 можемо зробити висновок,

що гліцин та L-триптофан володіють помірним рівнем вологопоглинання – за 24 години за 100 % вологості повітря поглинається 24 та 25 % води відповідно. Результати дослідження свідчать про необхідність додавання вологорегулювальних допоміжних речовин.

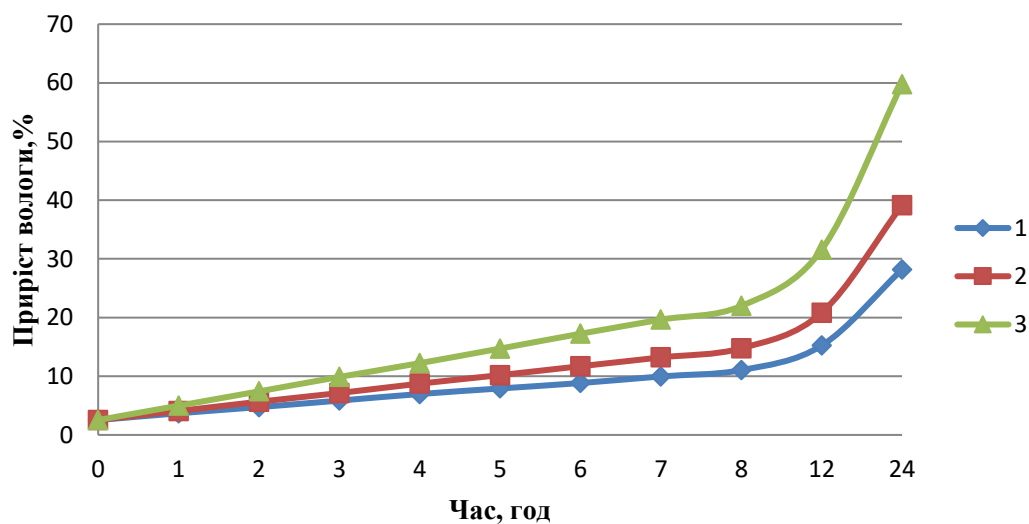


Рис. 3.7 Вологопоглинання півоної екстракту сухого за умов різної відносної вологості повітря: 1 – 45 %; 2 – 75 %; 3 – 100 %

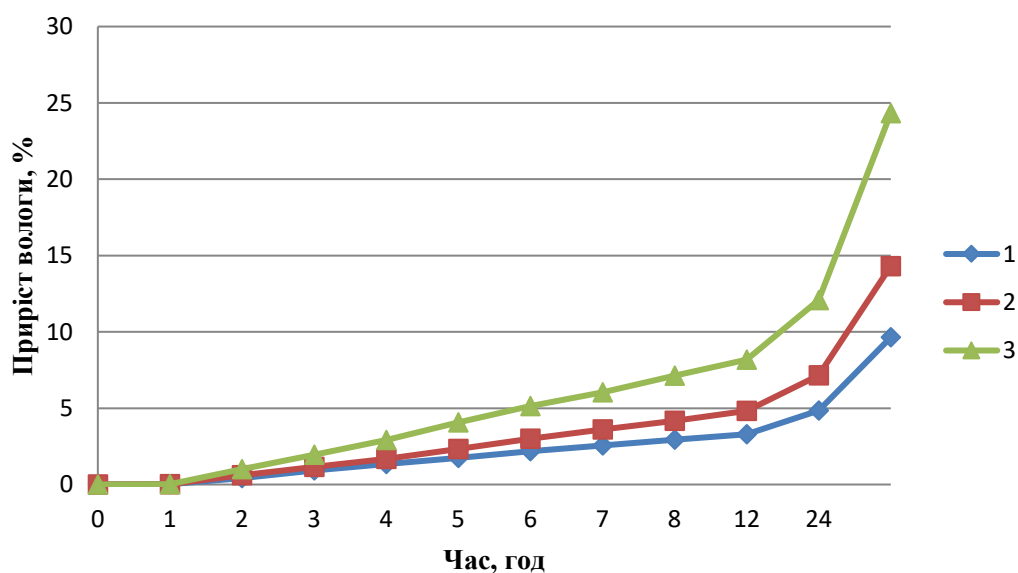


Рис. 3.8 Вологопоглинання гліцину за умов різної відносної вологості повітря: 1 – 45 %; 2 – 75 %; 3 – 100 %

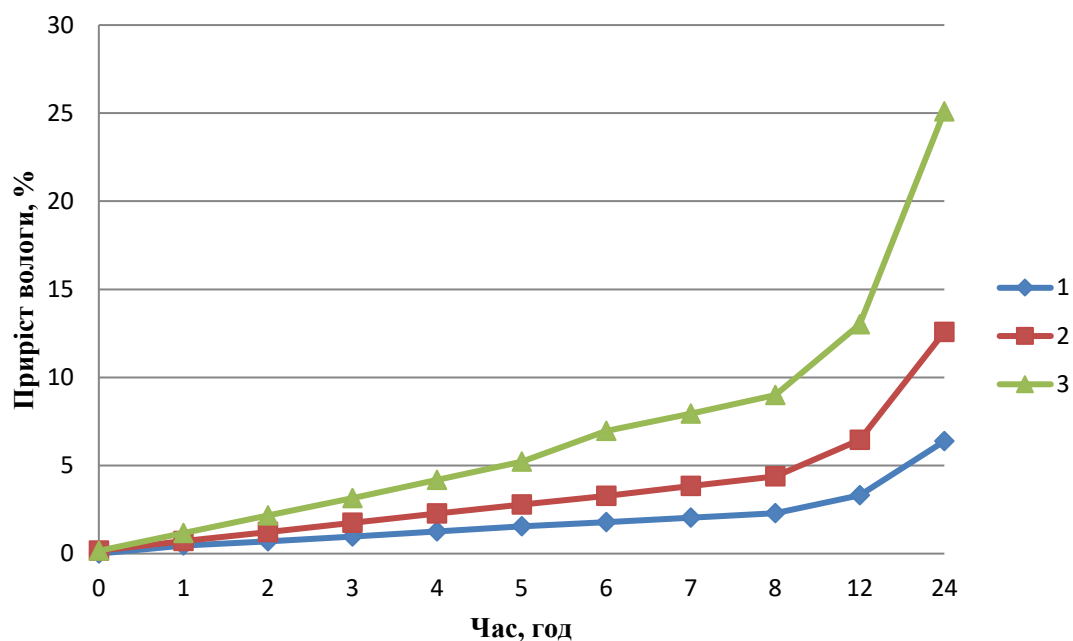


Рис. 3.9 Вологопоглинання L-триптофану за умов різної відносної вологості повітря: 1 – 45 %; 2 – 75 %; 3 – 100 %

Проведені фізико-хімічні та фармакотехнологічні дослідження L-триптофану, гліцину та півонії екстракту сухого дозволяють зробити висновки про необхідність введення зв'язувальних речовин та використання методу вологого гранулювання для поліпшення технологічних властивостей таблеткової маси. Результати кристалографічних досліджень продемонстрували можливість використання етанольного розчину як зволожувача для отримання гранулята з гліцином, L-триптофаном та півонії екстрактом сухим [134].

3.3 Розроблення складу та фармакотехнологічні дослідження таблеток сублінгвальних

3.3.1 Вибір допоміжних речовин у складі таблеток

На першому етапі досліджень було виготовлено дослідні зразки таблеток методом прямого пресування, що містили як АФІ L-триптофан, гліцин та півонії екстракт сухий (табл. 3.4). Враховуючи незадовільні фармакотехнологічні

властивості АФІ та їх суміші (погана плинність, слабкі когезійні властивості, гігроскопічність), до складу зразків було введено Лактозу GranuLac 200 та МКЦ 102 як наповнювачі; кросповідон XL-10 – як розпушувач; неусилін – як антифрикційну та вологорегулювальну речовину, кальцію стеарат – як опудрювач та протиприлипальну речовину. Кількість допоміжних речовин у складах змінювали та оцінювали результати. Отримували таблетки діаметром 12 мм та масою 0,55 г.

Таблиця 3.4

Склади експериментальних зразків

АФІ та допоміжні речовини	Склад 1 %	Склад 2 %	Склад 3 %
Гліцин	18,18	18,18	18,18
Триптофан	18,18	18,18	18,18
Півонії екстракт сухий	13,64	13,64	13,64
Лактоза GranuLac 200	21,93	19,50	21,03
МКЦ 102	16,16	18,59	17,06
Кросповідон XL-10	6,36	6,00	6,15
Неусилін	4,55	4,91	4,76
Кальцію стеарат	1,00	1,00	1,00
Разом	100	100	100

У процесі отримання спостерігали розшарування таблеткової маси та неоднорідне дозування (табл. 3.5). Були виявлені дефекти поверхні таблетки – сколи та розшарування. Це було підставою для застосування методу вологого гранулювання для отримання таблеток.

Установлено, що додавання вологорегулювального компонента – неусиліну – посприяло зниженню вологопоглинання таблетмасою. Кількість поглинутої води становило близько 3 %.

Таблиця 3.5

Результати випробування складів таблеток сублінгвальних

Досліджувані параметри	Склад 1	Склад 2	Склад 3
Органолептичні показники	Таблетки круглої плоскоциліндричної форми, без оболонки, бежевого кольору з украпленнями. Наявні сколи та розшарування таблеток	Таблетки круглої плоскоциліндричної форми, без оболонки, бежевого кольору з украпленнями. Наявні розшарування та шерехатість поверхні таблеток	Таблетки круглої плоскоциліндричної форми, без оболонки, нерівномірного бежевого кольору. Наявні сколи таблеток
Стиранність, %	$2,35 \pm 0,02$	$2,17 \pm 0,01$	$0,75 \pm 0,02$
Стійкість до роздавлювання, Н	$45 \pm 1,05$	$55 \pm 2,1$	$60 \pm 1,1$
Час розпадання, хв	$14,11 \pm 0,03$	$19,20 \pm 0,01$	$16,11 \pm 0,01$

Примітка. n = 5, P = 95 %.

За літературними даними, найчастіше як речовину для зволожувача використовують ПВП. Тому нами було обрано Plasdone K-25 [135]. Грануляти виготовляли з використанням водних розчинів ПВП – 5 %, 10 %, 15 % (табл. 3.6). Попередні дослідження показали, що додавання до АФІ 90 % етанолу покращує розподіл частинок, тому нами було вирішено дослідити введення спиртового розчину ПВП як зв'язувальної речовини.

Для отримання таблеток складів №1-5 до триптофану, гліцину та півонії екстракту сухого додавали лактозу GranuLac 200, МКЦ 102, кросповідон

XL-10. Все поєднували почергово, перемішували і додавали краплями водний / спиртовий розчин Plasdone K-25. Масу з Plasdone K-25 перемішували до досягнення однорідного розподілення. Гранулювали крізь сито з розміром отворів 2,0 мм. Гранулят поміщали на рівну поверхню лотків та рівномірно розподіляли. Сушіння проводили в поличковій сушарці за температури $(60 \pm 5)^{\circ}\text{C}$. За 2 години виймали готовий гранулят та проводили суху грануляцію. До готового гранулята додавали опудрювальну суміш з кросповідону, неусиліну, кальцію стеарату та перемішували. Суміш пресували, одержуючи таблетки діаметром 12 мм [136].

Склад 6 виготовлено методом роздільного гранулювання: спочатку гранулювали суміш допоміжних речовин з півонії екстрактом сухим й окремо отримували гранулят з гліцином та триптофаном. Після висушування отримані гранули об'єднували. Слід зазначити, що відмінність складу 3 від 4 полягала в збільшенні кількості зволожувача.

Зразки 5 та 6 виготовляли з використанням різної кількості спиртового розчину ПВП.

Таблиця 3.6

**Склади експериментальних зразків з використанням
різних зволожувачів**

АФІ та допоміжні речовини, %	Склад 1	Склад 2	Склад 3	Склад 4	Склад 5	Склад 6
	5 % водний р-н ПВП	10 % водний р-н ПВП	15 % водний р-н ПВП	15 % водний р-н ПВП	15 % спирт. р-н ПВП	15 % спирт. р-н ПВП
1	2	3	4	5	6	7
Гліцин	18,18	18,18	18,18	18,18	18,18	18,18
Триптофан	18,18	18,18	18,18	18,18	18,18	18,18
Півонії екстракт сухий	13,64	13,64	13,64	13,64	13,64	13,64
Лактоза GranuLac 200	21,93	20,82	17,82	16,52	14,96	16,67

Продовження табл. 3.6

1	2	3	4	5	6	7
МКЦ 102	14,36	14,36	14,36	14,36	14,36	14,36
ПВП (Plasdone K-25)	1,80	2,91	5,91	7,21	8,76	7,10
Кросповідон XL-10	6,36	6,36	6,36	6,36	6,36	6,36
Неусилін	4,55	4,55	4,55	4,55	4,55	4,55
Кальцію стеарат	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Разом	100	100	100	100	100	100

Одержані таблетки досліджували за фармакотехнологічними характеристиками, які наведено в табл. 3.7.

Таблиця 3.7

Фармакотехнологічні параметри таблеток

Параметри дослідження	Склад 1	Склад 2	Склад 3	Склад 4	Склад 5	Склад 6
Розпадання, хв	9 хв 23 с	12 хв 12 с	14 хв 15 с	15 хв 35 с	12 хв 20 с	11 хв 17 с
Стійкість до роздавлювання, Н	91 ± 2,0	128 ± 1,0	130 ± 2,0	134 ± 2,0	124 ± 1,0	95 ± 1,0
Стираність таблеток, %	1,31 ± 0,04	1,35 ± 0,02	0,63 ± 0,03	0,75 ± 0,03	1,18 ± 0,04	1,23 ± 0,04

Примітка. n = 5, P = 95 %.

Результати досліджень за показником «розпадання» оцінювали, орієнтуючись на дані літератури та враховуючи вимогу тривалого перебування (до 30 хв) та контакту таблетки сублінгвальної зі слизовою оболонкою ротової

порожнини. Саме ці фактори впливають на повноту всмоктування та біодоступність діючих речовин [137]. Отримані результати показали, що склади таблеток: № 1, 2, 5 та 6 мали незадовільні результати за показниками «стираність таблеток». За показником «стійкість таблеток до роздавлювання» склади мали майже однакові результати. Склади № 3 та 4 відповідали вимогам ДФУ за показниками «стираність таблеток», але склад № 4 мав незадовільні показники (спостерігалась шоркість поверхні) за зовнішнім виглядом, що викликано надмірною кількістю зволожувача. Установлено також, що використання способу роздільного гранулювання (склад №6) не вплинуло позитивно на показники якості таблеток, тому було вирішено не використовувати цей метод у подальших дослідженнях. У результаті для наступного етапу досліджень обрано склад № 3.

3.4 Вибір мукоадгезивного агента на підставі біофармацевтичних досліджень

Час перебування ЛЗ у контакті зі слизовою оболонкою значною мірою визначає ефективність його всмоктування. Даний показник залежить як від інтенсивності виділення слини у ротовій порожнині, так і від особливостей ЛФ. Передчасне проковтування знижує ефективність ЛЗ. Одним зі шляхів поліпшення біодоступності таблеток, що розчиняються у ротовій порожнині, є збільшення їх мукоадгезії, тобто здатності речовин до прилипання (адгезії) до верхніх слизових оболонок [138].

Ефективним методом оцінки взаємодій АФІ з ліпідними клітинними мембранами є ДСК [139–142]. Для того щоб простежити взаємодію препарат – мембрана, було застосовано кінетичний підхід ДСК. Він полягає у відстеженні профілів ДСК від моменту введення препарату до досягнення рівноваги у модельному ліпідному середовищі. Такий підхід здатний виявити деякі деталі складних міжкомпонентних взаємодій ЛЗ [143, 144].

Модельне ліпідне середовище має ключове значення для оцінки біодоступності ліків *in vitro* через імітацію проникності мембрани для АФІ і має важливе значення, коли розчинення не є обмежувальним етапом введення ліків [145-147]. Як ліпідне середовище використовували повністю гідратовану L- α -димірістоїлфосфатидилхолінову (ДМФХ) мембрану, що є насиченим фосфоліпідом, який у великій кількості присутній у клітинах ссавців.

3.4.1 Дослідження мембранотропного ефекту АФІ

Мембранотропні ефекти АФІ досліджували методом ДСК на моделі ліпідних мембран.

За даними літератури, триптофан, як окрема амінокислота, знижує температуру плавлення ліпідної мембрани, а також локальну жорсткість і порядок ліпідних ланцюгів [148-150], тому виявляє псевдозріджувальну та дестабілізувальну дію на ліпідні мембрани. Гліцин та лактоза, які є добре розчинними сполуками, вільно вивільняються у водне середовище і взаємодіють з ліпідними шарами. Триптофан, зі свого боку, помірно розчиняється у водному середовищі. Тому нами було досліджено його вплив на ліпідні мембрани, враховуючи те, що присутність гліцину та лактози може впливати на його вивільнення і проникнення у мембрану.

За результатами експерименту встановлено, що введення гліцину викликало стрибок температури перед переходом до її рівноважного значення лише під час першого сканування ДСК без будь-яких подальших змін протягом усього часу експерименту. Введення лактози викликало певне підвищення температур фазових переходів. Отримані результати збігалися з даними літератури про взаємодію лактози з мембраною дипальмітоїлфосфатидилхоліну [151]. Спільний рівноважний ефект «гліцин – триптофан – лактоза» збігався з ефектом «гліцин – триптофан» у межах похибки експерименту (рис. 3.10).

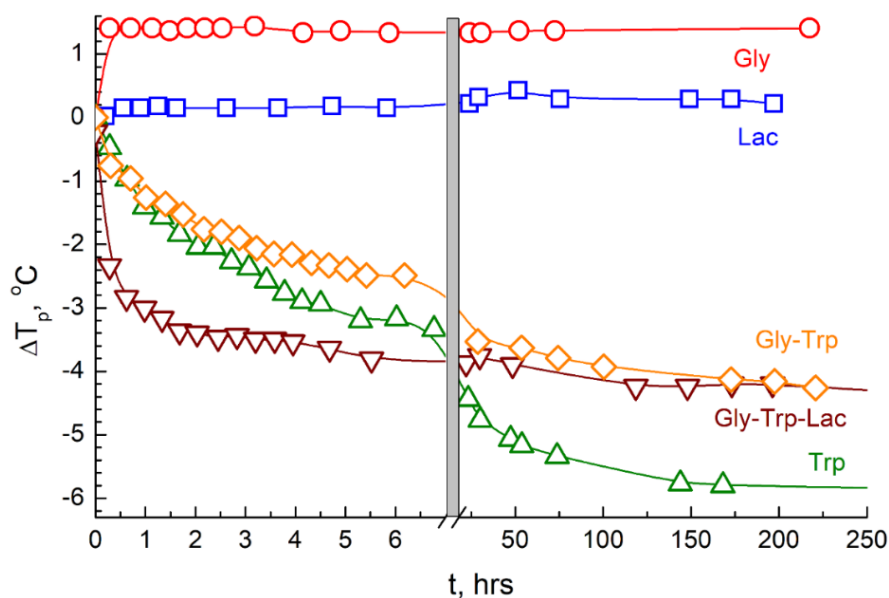


Рис. 3.10 Зміна пікової температури перед переходом (ΔT_p), як функція часу оброблення для мембрани ДМФХ

У присутності лактози спостерігали значне прискорення розподілу триптофану в мембранному середовищі. Це може бути результатом поліпшення здатності проникнення триптофану або збільшення його розчинності у присутності лактози. Подібні властивості лактози були описані в літературі для інших АФІ, де вони пояснювалися утворенням міжмолекулярних Н-зв'язків між молекулами лактози й АФІ [152].

Отже, з отриманих результатів можемо зробити висновок, що лактоза посилює здатність триптофану потрапляти в кровообіг одночасно з гліцином, що необхідно для досягнення синергізму «гліцин – триптофан» [153].

3.4.2 Дослідження з вибору мукоадгезиву

За аналізом літератури, як мукоадгезиви найчастіше використовують такі речовини, як: карбопол, ГЕЦ, натрій-КМЦ, ГПМЦ, натрій альгінат, хітозан та ксантанова камедь [154-156]. Для дослідження нами було обрано гідроксипропілметилцелюлозу (ГПМЦ) різних марок. З метою варіювання в'язкості мукоадгезивного компонента досліджували такі марки ГПМЦ, які відрізнялися

молекулярною масою: ГПМЦ methocel K100LV CR Premium (80 – 120 cP), ГПМЦ methocel E4M CR Premium (2663 – 4970 cP), ГПМЦ methocel K4M CR Premium (3500 – 5600 cP), ГПМЦ methocel E10M CR Premium (7500 – 15000 cP), ГПМЦ methocel K15M CR Premium (10000 – 18000 cP), ГПМЦ methocel K100M CR Premium (80000-120000 cP), у концентрації 2 % від маси таблетки.

В'язкість є інтегральним параметром, що відображає молекулярну структуру полімеру, зокрема середню довжину полімерних ланцюгів та ступінь заміщення. Порівнюючи ці характеристики з коефіцієнтами в'язкості ГПМЦ, досліджували, як молекулярна структура полімеру впливає на взаємодію препарату з ліпідною мембраною (рис. 3.11) [157, 158].

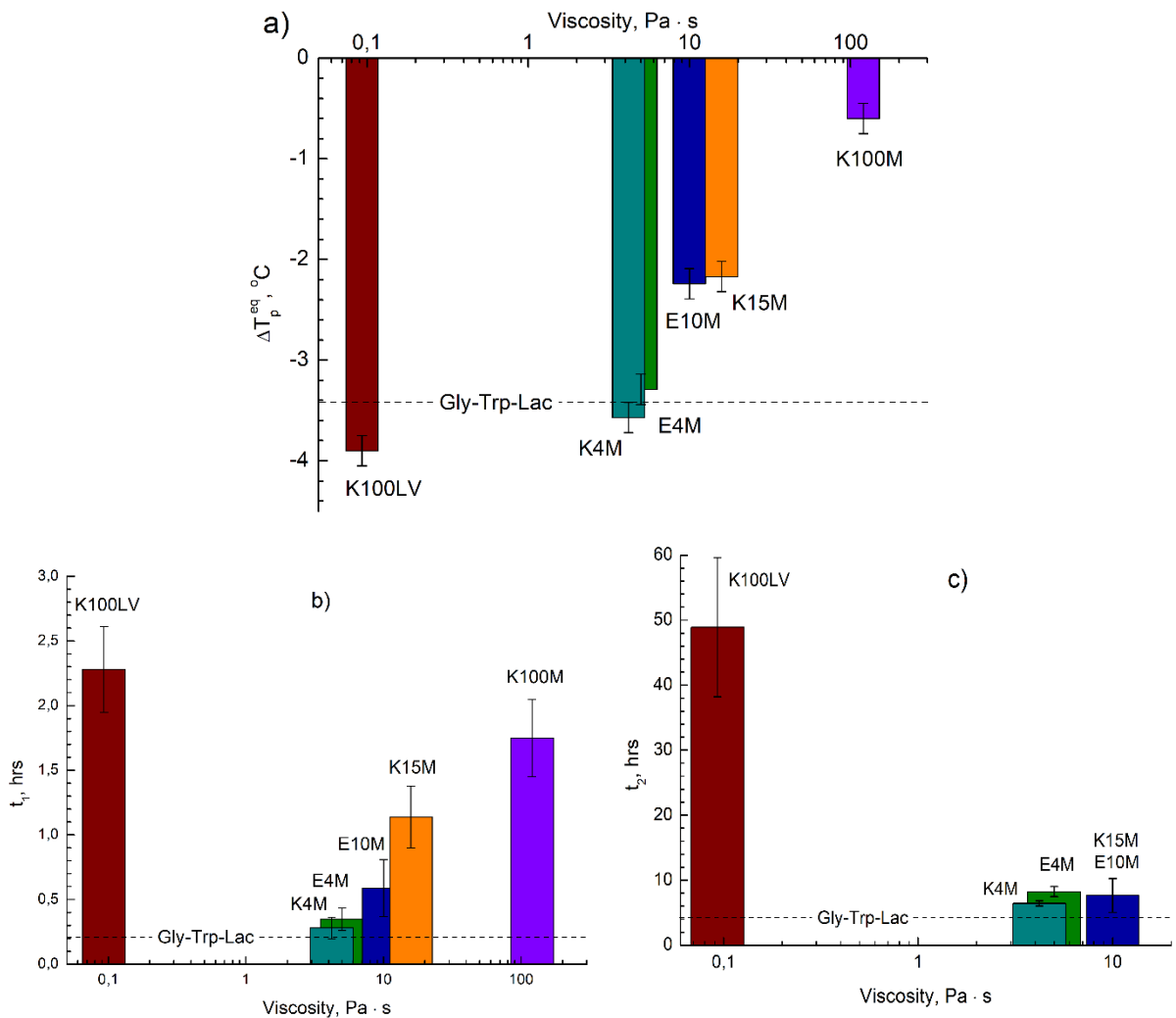


Рис. 3.11 Параметри профілів $\Delta T_r(t)$, отриманих для мембрани, що містить зразки з ГПМЦ різного ступеня в'язкості

Рівноважний мембранотропний ефект показав зворотну залежність від коефіцієнтів в'язкості ГПМЦ для всіх видів, що досліджувалися (рис. 3.11 (а)). Для ГПМЦ з низькою в'язкістю значення ΔT_p^{eq} (рівноважний зсув передперехідної температури) було близьким до того, що спостерігається для системи «гліцин – триптофан – лактоза». Однак, коли в'язкість збільшувалася, абсолютне значення ΔT_p^{eq} знижувалося.

Для кінетичних параметрів ситуація була іншою (рис. 3.11 (b, c)). Пряма кореляція з в'язкістю спостерігалася для всіх типів ГПМЦ, крім K100LV. Незважаючи на найнижчий рівень в'язкості, ГПМЦ марки K100LV продемонструвала істотне уповільнення взаємодії «триптофан – мембрана».

З отриманих результатів можемо зробити висновок, що ГПМЦ K4M і ГПМЦ E4M у складі дослідних зразків покращувала біодоступність АФІ [159, 160, 161]. Ці мукоадгезиви й були обрані для подальших досліджень.

Далі нами було виготовлено зразки таблеток сублінгвальних, що містили у своєму складі ГПМЦ methocel E4M CR Premium (склад №1) та ГПМЦ methocel K4M CR Premium (склад №2) у концентрації 2 % [162]. Таблетки було досліджено за фармакотехнологічними властивостями. Результати наведено у табл. 3.8.

Таблиця 3.8

Фармакотехнологічні параметри таблеток з ГПМЦ

Параметри дослідження	Склад 1	Склад 2
Розпадання, хв	37 хв 23 с	25 хв 15 с
Стійкість до роздавлювання, Н	130 ± 2	195 ± 1
Стираність, %	$0,13 \pm 0,02$	$0,06 \pm 0,01$

Примітка. n = 5, P = 95 %.

З табл. 3.8 видно, що склад №1 за показником «розпадання» показав незадовільні результати – час розпадання таблеток склав 37 хв 23 с, що не відповідає критеріям [137].

Отже, за результатами досліджень було вирішено ввести до складу таблеток сублінгвальних ГПМЦ methocel K4M CR Premium у концентрації 2 % від маси таблетки.

3.5 Вибір коригентів смаку для таблеток сублінгвальних

Попередніми дослідженнями встановлено, що таблетки мають гіркий смак, який зумовлений наявністю триптофану та екстракту півонії сухого. Тому необхідно було обрати допоміжні речовини, які здатні замаскувати неприємний смак [163]. З цією метою ми використовували різноманітні коригенти смаку та запаху. Як підсолоджувачі до складу зразків вводили: аспартам (композиція 1), мальтодекстрин (композиція 2), сорбіт (композиція 3), сукралозу (композиція 4) у концентрації 2 % та аспартам (композиція 5) у концентрації 5 %, які, за даними літератури, є найбільш поширеними у складі таблеток [164].

Визначення смакових властивостей таблеток проводили із застосуванням методів експертної оцінки коригентів смаку та запаху з допомогою «смакової панелі» О. І. Тенцової та «смакової карти» І. А. Єгорова [165] (Додаток Б). Склад зразків наведено у табл. 3.9.

Таблиця 3.9

Склад дослідних зразків з різними коригентами смаку

Склад, %	1	2	3	4	5
1	2	3	4	5	6
Гліцин	18,18	18,18	18,18	18,18	18,18
Триптофан	18,18	18,18	18,18	18,18	18,18
Півонії екстракт сухий	13,64	13,64	13,64	13,64	13,64
Лактоза GranuLac 200	13,82	13,82	13,82	13,82	10,82
МКЦ 102	14,36	14,36	14,36	14,36	14,36

Продовження табл. 3.9

1	2	3	4	5	6
ГПМЦ methocel K4M CR Premium	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Аспартам	2,00	-	-	-	5,00
Мальтодекстрин	-	2,00	-	-	-
Сорбіт	-	-	2,00	-	-
Сукралоза	-	-	-	2,00	-
ПВП (Plasdone K-25)	5,91	5,91	5,91	5,91	5,91
Кросповідон XL-10	6,36	6,36	6,36	6,36	6,36
Неусилін	4,55	4,55	4,55	4,55	4,55
Кальцію стеарат	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Разом	100	100	100	100	100

Результати наведено у таблицях 3.10 та 3.11.

Таблиця 3.10

Оцінка коригентів смаку за методикою О. І. Тенцової

№ складу зразка	Значення числового індексу за методикою О.І. Тенцової	
	відчуття основного смаку	оцінка емоційних відчуттів
1	2,65 ± 0,12	2,55 ± 0,11
2	2,10 ± 0,10	1,90 ± 0,11
3	1,90 ± 0,10	1,80 ± 0,12
4	2,30 ± 0,10	2,15 ± 0,11
5	3,15 ± 0,12	3,10 ± 0,10

Таблиця 3.11

Оцінка коригентів смаку за методикою І. А. Єгорова

№ складу зразка	Смакова панель за методикою І.А. Єгорова	
	формула смаку	загальний смак
1	ГЗОЗ	Гіркий, солодкий
2	ГЗО2	Гіркий, слабосолодкий
3	ГЗО2	Гіркий, слабосолодкий
4	ГЗОЗ	Гіркий, солодкий
5	Г2ОЗ	Слабогіркий, солодкий

З отриманих композицій кращі смакові властивості мали зразки з аспартамом, але відчувався гіркий присмак. Збільшення вмісту аспартаму до 5 % не дозволило повністю замаскувати гіркий смак, тому були виготовлені зразки, які додатково містили коригенти смаку та запаху Mint cloroph, Strawberry та Apple (табл 3.12).

Таблиця 3.12

Склад дослідних зразків з коригентами смаку та запаху

Склад, %	6	7	8	9	10
Гліцин	18,18	18,18	18,18	18,18	18,18
Триптофан	18,18	18,18	18,18	18,18	18,18
Півонії екстракт сухий	13,64	13,64	13,64	13,64	13,64
Лактоза GranuLac 200	10,31	9,82	9,31	9,82	9,82
МКЦ 102	14,36	14,36	14,36	14,36	14,36
ГПМЦ methocel K4M CR Premium	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Аспартам	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Ароматизатор м'ятний Mint cloroph	0,50	1,00	1,50	-	-
Strawberry	-	-	-	1,00	-

Продовження табл. 3.12

1	2	3	4	5	6
Apple	-	-	-	-	1,00
ПВП (Plasdone K-25)	5,91	5,91	5,91	5,91	5,91
Кросповідон XL-10	6,36	6,36	6,36	6,36	6,36
Неусилін	4,55	4,55	4,55	4,55	4,55
Кальцію стеарат	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Разом	100	100	100	100	100

Смакові властивості зразків також оцінювали за допомогою методик О. І. Тенцової та І. А. Єгорова (табл. 3.13, 3.14).

Таблиця 3.13

Оцінка коригентів смаку та запаху за методикою О. І. Тенцової

№ складу зразка	Значення числового індексу за методикою О.І. Тенцової	
	відчуття основного смаку	оцінка емоційних відчуттів
6	3,35 ± 0,12	3,30 ± 0,12
7	4,05 ± 0,11	3,95 ± 0,10
8	3,75 ± 0,10	3,60 ± 0,12
9	2,85 ± 0,12	2,80 ± 0,10
10	2,75 ± 0,12	2,65 ± 0,11

Установлено, що таблетки, які містили ароматизатор м'ятний Mint cloroph у концентрації 0,5 % мали гіркий присмак. Найкращі смакові властивості виявив зразок, який містив 1 % Mint cloroph. Для порівняння використовували коригенти смаку Strawberry та Apple у концентрації 1 %, але вони суттєво не вплинули на смакові властивості. Аналізуючи дані, наведені у табл. 3.13, можна зробити висновок, що найкращі смакові відчуття спостерігалися у композиції № 7 (відчуття основного смаку становило 4,05). Респонденти відчували приємний післясмак, на відміну від гіркового післясмаку в інших композиціях.

Порівняльний аналіз композицій «смакової карти» І. А. Єгорова (табл. 3.14) показав, що найбільш приємним смаком також володів дослідний зразок №7 (слабогіркий, солодкий).

Таблиця 3.14

Оцінка коригентів смаку та запаху за методикою І. А. Єгорова

Склад зразка, №	Смакова панель за методикою І. А. Єгорова	
	формула смаку	загальний смак
6	ГЗОЗ	Гіркий, солодкий
7	Г2ОЗ	Слабогіркий, солодкий
8	ГЗО2	Гіркий, слабосолодкий
9	ГЗОЗ	Гіркий, солодкий
10	ГЗОЗ	Гіркий, солодкий

Проведені дослідження дозволили обрати коригенти, які маскували гіркий смак таблеток сублінгвальних і надавали їм приємного солодкого та «свіжого» присмаку й аромату. На підставі проведених досліджень до складу таблеток введено аспартам у концентрації 5 % від маси таблетки та ароматизатор м'ятний Mint cloroph 1 % (композиція № 7).

Отже, на підставі комплексу фармакотехнологічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних досліджень був обґрунтований оптимальний склад таблеток сублінгвальних, які містять у своєму складі L-триптофан, гліцин, півонії екстракт сухий під умовною назвою «Гліцифан», який наведено у табл. 3.15.

Таблиця 3.15

Склад таблеток сублінгвальних під умовною назвою «Гліцифан»

Склад	Кількість	
	%	г/таблетка
1	2	3
Гліцин	18,18	0,1000
Триптофан	18,18	0,1000

Продовження табл. 3.15

1	2	3
Півонії екстракт сухий	13,64	0,0750
Лактоза GranuLac 200	9,82	0,0540
МКЦ 102	14,36	0,0790
ГПМЦ methocel K4M CR Premium	2,00	0,0110
Аспартам	5,00	0,0275
Ароматизатор м'ятний Mint cloroph	1,00	0,0055
ПВП (Plasdone K-25)	5,91	0,0325
Кросповідон XL-10	6,36	0,0350
Неусилін	4,55	0,0250
Кальцію стеарат	1,00	0,0055
Разом	100	0,5500

Висновки до розділу 3

1. Аналіз українського фармацевтичного ринку препаратів з амінокислотами показав, що вітчизняним виробникам належить більша частка ринку – 58,6 %; монопрепаратам – 51,4 %; препарати з амінокислотами в основному представлені інфузійними засобами, тоді як на таблетовані ЛФ припадає лише 20 %. На фармацевтичному ринку України відсутні комбінації гліцину і триптофану, також немає комбінацій амінокислот з рослинними екстрактами, що є підставою для розширення цього сегмента препаратів на фармацевтичному ринку.

2. За результатами кристалографічного аналізу зразків АФІ встановлено, що всі їхні частинки мали переважно ізодіаметричну форму зі схильністю до агломерації, що може свідчити про незадовільну пресуємість порошків та необхідність використання методу гранулювання.

3. Результати дослідження фармакотехнологічних та фізико-хімічних властивостей показали, що усі речовини є дрібнодисперсними. Півонії

екстракт сухий виявляє задовільні показники плинності. Гліцин та L-триптофан володіють поганою плинністю. Покращити технологічні властивості АФІ можна за рахунок отримання гранулята методом вологої грануляції.

4. Дослідження кінетики вологопоглинання свідчать, що найбільш гігроскопічною речовиною є півонії екстракт сухий, який за 24 години дослідження за 100 % вологості повітря поглинав до 60 % рідини. Отримані результати дозволили прогнозувати необхідність додавання вологорегулювальних речовин до складу таблеток сублінгвальних.

5. За результатами фармакотехнологічних досліджень таблеток сублінгвальних з L-триптофаном, гліцином та півонії екстрактом сухим встановлено, що для вологого гранулювання доцільно використовувати 15 % водний розчин ПВП (Plasdone K-25).

6. За результатами біофармацевтичних досліджень методом ДСК з вибору мукоадгезивного агента встановлено, що мукоадгезиви ГПМЦ methocel K4M CR Premium та ГПМЦ methocel E4M CR Premium покращували біодоступність АФІ. Фармакотехнологічними дослідженнями доведено доцільність введення до складу таблеток ГПМЦ methocel K4M CR Premium у концентрації 2 %.

7. З метою маскування гіркого смаку L-триптофану та півонії екстракту у складі таблеток використано коригенти смаку та запаху – аспартам у концентрації 5 % та Mint cloroph у концентрації 1 %.

Результати досліджень за розділом наведено у таких публікаціях:

1. Davydova I.O., Ruban O.A., Herbina N.A. Pharmacological activity of amino acids and prospects for the creation of drugs based on them. *Annals of Mechnikov Institute*. 2022. № 4. P. 11-31. DOI: 10.5281/zenodo.7436701

2. Давидова І., Рубан О., Сліпченко Г., Ковалевська І. Дослідження фізико-хімічних та фармакотехнологічних показників L-триптофану, гліцину та сухого екстракту півонії при розробці таблеток сублінгвальних. *Фітотерапія. Часопис*. 2023. № 1. С. 100–106. DOI: 10.32782/2522-9680-2023-1-100.

3. Vashchenko O. V., Brodskii R. Ye., Davydova I. O., Vashchenko P. V., Ivaniuk O. I., Ruban O. A. Biopharmaceutical studies of a novel sedative sublingual lozenge based on glycine and tryptophan: A rationale for mucoadhesive agent selection. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2024. Vol. 203. P. 114469. ISSN 0939-6411. DOI: 10.1016/j.ejpb.2024.114469
4. Давидова І. О., Рубан О. А., Сліпченко Г. Д., Зупанець І. В., Іванюк О. І. Обґрунтування складу с;ублінгвальних таблеток для лікування порушень діяльності ЦНС. *Вісник фармації*. 2024. № 2 (108). С. 37-42. DOI: 10.24959/nphj.24.145
5. Давидова І. О., Рубан О. А. Аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку препаратів, які містять триптофан. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : матеріали II Міжнар. наук.-прак. конф., м. Харків, 13 жовт. 2022 р. Харків : НФаУ, 2022. С. 126.
6. Давидова І. О., Рубан О. А., Сліпченко Г. Д. Дослідження мінерального складу сухого екстракту півонії. *Проблеми та досягнення сучасної біотехнології* : матеріали III Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 24 бер. 2023 р. Харків : НФаУ, 2023. С. 157-158.
7. Давидова І. О., Казакова П. А., Рубан О. А. Дослідження фармакотехнологічних та фізико-хімічних властивостей гліцину та L-триптофану. *Актуальні питання медико-біологічних і фармацевтичних наук* : матеріали III Все-укр. студент. наук.-практ. конф., м. Житомир, 30 берез. 2023 р. Житомир, 2023. С. 58-59.
8. Vashchenko O., Ruban O., Davydova I., Vashchenko P. Intercomponent biopharmaceutical interactions in a new sedative drug based on glycine and tryptophan. *The 8th International Conference «Nanobiophysics: fundamental and applied aspects»*, 3-6 October 2023. Kyiv : Institute of Physics of NAS of Ukraine, 2023. P. 95.
9. Vashchenko O. V., Ruban O. A., Lisetsky L. N., Davydova I. O., Vashchenko P. V. Assessment of drug release and permeation in model lipid membranes: a kinetic approach: IX з'їзд Українського біофізичного товариства, м. Київ, 30.10 – 02.11.2023. Київ, 2023. С. 42-44.

10. Давидова І. О., Сліпченко Г. Д., Рубан О. А. Вибір допоміжних речовин для корекції смаку та запаху таблеток сублінгвальних. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : збірник наук. матер. III Міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. 100-річчю з Дня народження Д. П. Сала, м. Харків, 24 листоп. 2023 р. Х.: НФаУ, 2023. С. 270-271.

11. Давидова І. О., Рубан О. А. Сучасні методи аналізу смаку при розробці складу лікарських препаратів. *Індустрія 4.0 : сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі* : збірник наук. матер. I Міжнар. наук.-практ. конф. з нагоди 95-річчя І. М. Перцева, м. Харків, 16 трав. 2024 р. Х.: НФаУ, 2024. С. 42-43.

12. Vashchenko O. V., Brodskii R. Ye., Davydova I. O., Vashchenko P. V., Ivaniuk O. I., Ruban O. A. Biopharmaceutical studies of a novel sedative drug based on glycine and tryptophan in model membrane medium: revealing of bioavailability and synergistic properties. «*Condensed Matter & Low-Temperature Physics*» : IV International Conference, June 3-7, 2024, Kharkiv. P. 163.

РОЗДІЛ 4

ТЕХНОЛОГІЧНИЙ ПРОЦЕС ОТРИМАННЯ ТАБЛЕТОК СУБЛІНГВАЛЬНИХ. ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА РОЗРОБЛЕННЯ МЕТОДИК КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ

4.1 Дослідження сумісності діючих та допоміжних речовин у складі таблеток

Одним з основних етапів фармацевтичного розроблення ЛЗ є підтвердження відсутності хімічної взаємодії між діючими та допоміжними речовинами. Тому нами було проведено дослідження сумісності АФІ (L-триптофану, гліцину та півонії екстракту сухого) та допоміжних речовин таблеток сублінгвальних «Гліцифан» з допомогою методу термогравіметричного аналізу [166, 167]. Дослідження проводили на базі Queen's University Belfast, School of Pharmacy (Ірландія) за участі доктора філософії Т.Є. Колісник.

Оцінюючи результати термогравіметричного аналізу бінарних сумішей, враховували температуру початку першої стадії розкладання. Згідно з [168], якщо немає взаємодії АФІ між собою та з допоміжними речовинами, то температура початку першої стадії розкладання цієї суміші повинна залишатися практично незмінною порівняно з аналогічною температурою чистого АФІ. Також інтерпретацію результатів проводили на основі того, наскільки термічна поведінка суміші відображає поведінку чистих речовин.

На рис. 4.1 зображено криві TGA АФІ L-триптофану, гліцину та півонії екстракту сухого.

З отриманих даних (рис 4.1) видно, що під час зростання температури спостерігається значна втрата маси для всіх досліджених субстанцій: втрата маси L-триптофану відбувається в діапазоні температур 290-300 °C і становить 10,68 %; гліцину – 250-270 °C, водночас втрата маси складає 50,36 %; півонії екстракту сухого – 250-270 °C із втратою маси 40,03 %. Це може бути пов'язано з термічним розкладанням та дегідратацією речовин.

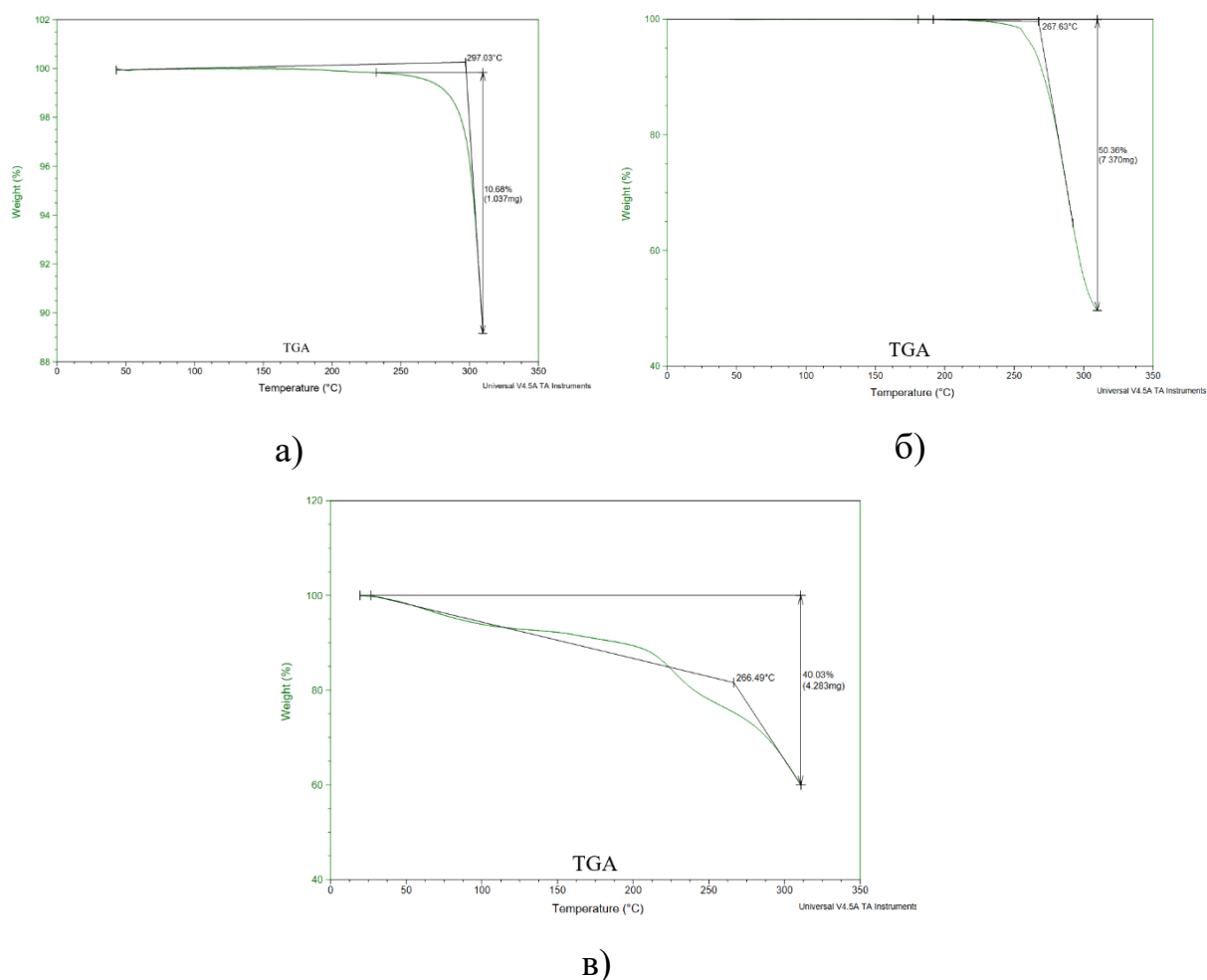


Рис. 4.1 Криві TGA L-триптофану (а), гліцину (б), півонії екстракту сухого (в)

Криві TGA бінарних сумішей комбінацій АФІ таблеток сублінгвальних наведено на рис. 4.2.

Аналіз кривих суміші L-триптофану з гліцином у співвідношенні 1 : 1 (рис. 4.2 (а)) виявив зміни у термогравіметричному профілі порівняно з чистим зразком. Розклад суміші L-триптофану та гліцину починався за температури 254,58 °C, що є значним зсувом порівняно з чистими речовинами (L-триптофан – 297,03 °C, гліцин – 267,63 °C).

На кривих суміші L-триптофану та півонії екстракту сухого (рис. 4.2 (б)) відбулися зміни у термогравіметричному профілі порівняно з чистими зразками. Розклад суміші L-триптофану та півонії екстракту сухого починався за температури 238,91 °C, що відрізнявся від температури розкладання окремих речовин (L-триптофан – 297,03 °C, півонії екстракт сухий – 266,49 °C).

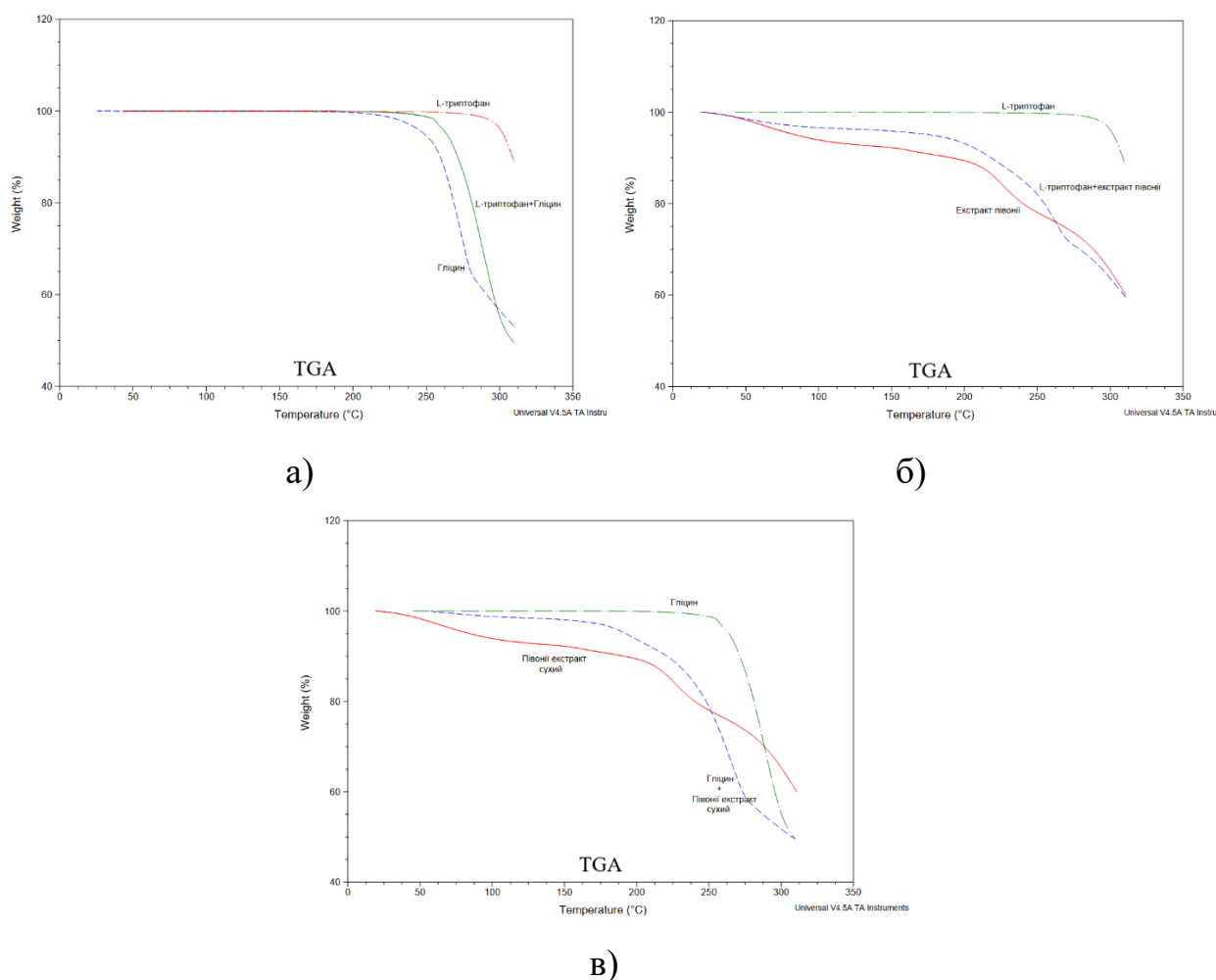


Рис. 4.2 Криві TGA бінарних сумішей (1:1): L-триптофан та гліцин (а), L-триптофан та півонії екстракт сухий (б), гліцин та півонії екстракт сухий (в)

Як видно з рис. 4.2 (в), у бінарній суміші гліцину та півонії екстракту сухого (1 : 1) відбувалися зміни у термогравіметричному профілі порівняно з чистими зразками. Розклад суміші гліцину та півонії екстракту починався за температури 233,12 °С, що не співпадає з температурами розкладання чистих АФІ (гліцин – 267,63 °С, півонії екстракт сухий – 266,49 °С).

Криві TGA бінарних сумішей АФІ з допоміжними речовинами наведено в Додатку В.

Узагальнені отримані дані термогравіметричного аналізу АФІ, допоміжних речовин та їх сумішей наведено в табл. 4.1.

Таблиця 4.1

Дані термогравіметричного аналізу АФІ та допоміжних речовин

Речовина	Втрата в масі, %	Температура початку розкладання зразка, °C
1	2	3
Гліцин	50,36	267,63
L-триптофан	10,68	297,03
Півонії екстракт сухий	40,03	266,49
Лактоза GranuLac 200	32,04	268,24
МКЦ 102	5,047	301,16
Plasdone K-25	10,33	82,26
Кросповідон XL-10	12,50	88,62
Неусилін	19,99	130,58
Кальцію стеарат	2,802	118,77
Дані ТГА бінарних сумішей АФІ (1:1)		
Гліцин + L-триптофан	47,00	254,58
L-триптофан + півонії екстракт сухий	39,47	238,91
Гліцин + півонії екстракт сухий	49,95	233,12
Дані ТГА бінарних сумішей АФІ та допоміжних речовин (1:1)		
L-триптофан + лактоза GranuLac 200	43,27	192,10
Гліцин + лактоза GranuLac 200	61,03	186,13
Півонії екстракт сухий + лактоза GranuLac 200	57,03	218,69
L-триптофан + МКЦ 102	19,08	286,20
Гліцин + МКЦ 102	38,47	256,94
Півонії екстракт сухий + МКЦ 102	26,74	292,88

Продовження табл. 4.1

1	2	3
L-триптофан + Plasdone K-25	23,51	54,44; 230,56
Гліцин + Plasdone K-25	36,98	256,49
Півонії екстракт сухий + Plasdone K-25	18,68	245,23
L-триптофан + кросповідон XL-10	18,35	281,95
Гліцин + кросповідон XL-10	41,61	275,70
Півонії екстракт сухий + кросповідон XL-10	20,66	246,58
L-триптофан + неусилін	17,23	220,28
Гліцин + неусилін	29,81	206,85
Півонії екстракт сухий + неусилін	22,38	262,86
L-триптофан + кальцію стеарат	25,55	235,49
Гліцин + кальцію стеарат	57,70	225,75
Півонії екстракт сухий + кальцію стеарат	24,53	248,96

Як видно з даних таблиці, комбінація L-триптофану та Plasdone K-25 починає втрачати вагу за температури близько 54 °С, що може бути зумовлено дегідратацією речовин. Усі інші речовини та їх комбінації починають розкладатися за температури не нижче 80 °С. Так, у технологічному процесі отримання таблеток сушіння вологих гранул може відбуватися за температури $(60 \pm 5)^\circ\text{C}$, яка є загальноприйнятною для ЛЗ з рослинними екстрактами [164].

Зміна в масі АФІ та допоміжних речовин за температури вище 180 °С може свідчити про розкладання або взаємодію між ними. Однак така взаємодія зумовлена впливом високих температур, тому можливо зробити висновок про відсутність хімічної взаємодії між компонентами засобу за температури зберігання $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$.

4.2 Технологічний процес виготовлення таблеток сублінгвальних під умовною назвою «Гліцифан»

Технологічна схема таблеток сублінгвальних «Гліцифан» наведена на рис. 4.3, яка складається з таких стадій: підготовка сировини (просіювання АФІ та допоміжних речовин), приготування зволожувача, волога грануляція, сушіння гранулята, суха грануляція і калібрування гранул, опудрювання гранулята, таблетування та знепилення, фасування таблеток у блістери, пакування блістерів у пачки та пакування пачок у коробки.

Попередньо перед технологічним процесом виробництва таблеток проводиться санітарна обробка, яка складається з підготовки до роботи технологічних приміщень, обладнання, персоналу, що прописано в Досьє виробничої дільниці кожного фармацевтичного підприємства.

Вхідний контроль на відповідність показникам якості згідно з нормативною документацією проходять усі АФІ, допоміжні речовини, а також матеріали для первинного упакування та друкована продукція, які використовуються у виробництві препарату.

Стадія 1. Підготовка сировини

Діючі та допоміжні речовини, відповідно до виробничої процедури, відважують на вагах та просіюють крізь вібросито ($0,5 \pm 0,05$) мм, в окремі збірники: гліцин, L-триптофан, півонії екстракт сухий, лактоза GranuLac 200, МКЦ 102, ГПМЦ methocel K4M CR Premium, аспартам, ароматизатор м'ятний Mint chloroph FLV PDR, кросповідон XL-10. На кожен збірник наклеюють етикетки із зазначенням назви сировини, серії, дати, прізвища та підпису апаратника.

Стадія 2. Приготування зволожувача

У реактор з мішалкою за допомогою мірника відмірюють воду очищену, додають попередньо відважений Plasdone K-25. Перемішують до повного розчинення лопатевою мішалкою впродовж (30 ± 2) хв., швидкість обертів – 40 об/хв за температури (20 ± 5) °C. Готовий зволожувач передають на стадію 3.

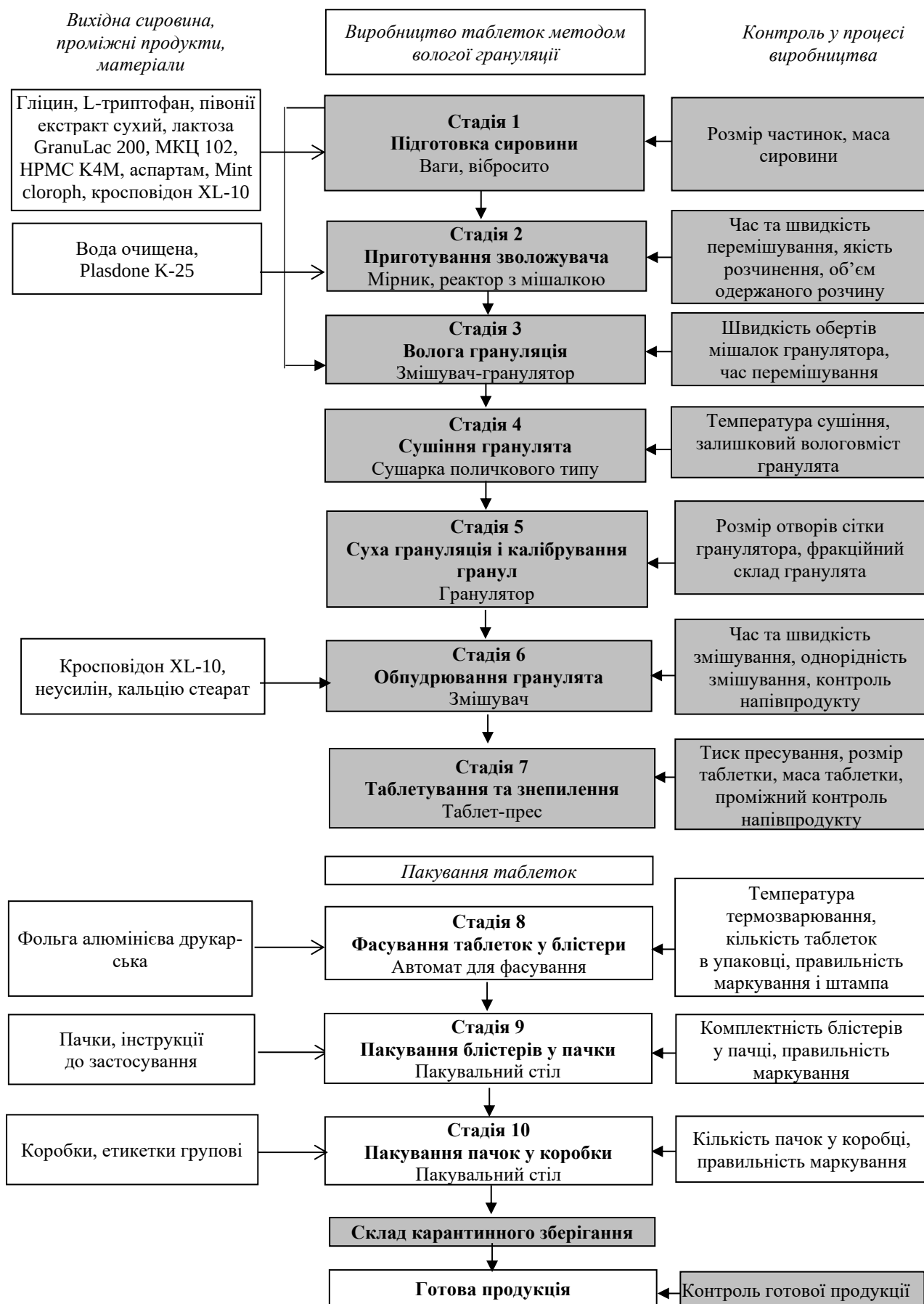


Рис. 4.3 Технологічна схема виробництва таблеток

Стадія 3. Волога грануляція

У високошвидкісний змішувач-гранулятор зі збірників за допомогою вакууму завантажують попередньо відважені та просіяні АФІ та допоміжні речовини і перемішують у сухому вигляді протягом (15 ± 2) хв з допомогою горизонтальної трилопатевої мішалки (імпелера) зі швидкістю 30–40 об/хв до отримання однорідної суміші. Шляхом розпилення в апарат через форсунку додають зволожувач зі стадії 2 «Приготування зволожувача» та перемішують до повного зволоження суміші впродовж (10 ± 2) хв. Перемішують бічною ножовою мішалкою (чопером) зі швидкістю 250 об/хв. Контролюють час перемішування та швидкість обертів мішалок гранулятора. Отриманий вологий гранулят передають на Стадію 4 «Сушіння гранулята».

Стадія 4. Сушіння гранулята

Отримані вологі гранули поміщають у сушарку поличкового типу та висушуються за температури (60 ± 5) °С до залишкового вологовмісту $(3,0 \pm 1,0)$ %. Контролюють залишковий вологовміст гранулята і температурний режим сушіння. Висушені гранули передають на стадію 5 «Суха грануляція і калібрування гранул».

Стадія 5. Суха грануляція і калібрування гранул

Грануляцію висушених гранул зі стадії 4 проводять на універсальному грануляторі через сито з розміром отворів 2,0 мм, контролюють фракційний склад гранулята та розмір отворів сита гранулятора. Одержані гранули у збірниках передають на стадію 6 «Опудрювання гранулята».

Стадія 6. Опудрювання гранулята

Отриманий гранулят опудрюють попередньо приготованою сумішшю (кросповідон XL-10, неусилін, кальцію стеарат) у змішувачі з обертальним корпусом впродовж (15 ± 2) хв зі швидкістю (20–30) об/хв. Контролюють час, однорідність та швидкість змішування, якість таблеткової маси (проміжного продукту). Після отримання позитивного результату контролю таблеткову масу передають на стадію 7 «Таблетування та знепилення».

Стадія 7. Таблетування та знепилення

Таблетування здійснюють на ротаційному таблетковому пресі із застосуванням пуансонів діаметром 12 мм. Процес починають після перевірки справності таблет-преса. Таблеткову масу зі збірника за допомогою вакууму завантажують у бункер та подають на таблетування. Таблетки знепилюють з допомогою знепилювача на таблет-пресі. Контролюють тиск пресування та якість проміжного продукту (нерозфасованих таблеток). Кондиційні таблетки збирають у збірник та відправляють на стадію 8 «Фасування таблеток у блістери». Некондиційні таблетки передають в окремому збірнику на регенерацію. Відбирають пробу нерозфасованих таблеток для передачі до лабораторії відділу контролю якості (ВКЯ). Контроль проміжного продукту проводять за показниками: опис, геометричні параметри, однорідність маси дозованих одиниць, якісне та кількісне визначення. Після отримання позитивного результату ВКЯ відвантажують на стадію 9 «Пакування блістерів у пачки».

Стадія 8. Фасування таблеток у блістери

Кондиційні таблетки завантажують у бункер фасувального автомата. Пакувальний матеріал подають двома стрічками з бабіни. Із бункера таблетки надходять на нижню стрічку та накриваються верхньою стрічкою пакувального матеріалу. Гарячі валики притискають смуги навколо просторів, де поміщені таблетки, з'єднуючи їх шляхом термозварювання. Ротори-відрізки за допомогою ножів відрізають готовий наповнений блістер по 10 таблеток. Контролюють температуру нагріву притискних валиків автомата. На точці маркування фасувального автомата виставляються необхідні дані номера серії і терміну придатності. Контролюють комплектність та правильність маркування блістерів. Готові стріпи в збірнику транспортують на стадію 9 «Пакування блістерів у пачки».

Стадія 9. Пакування блістерів у пачки

Пакування блістерів у пачки виконують на автоматі для фасування блістерів у пачки, на якому встановлюють необхідні номер серії і термін придатності. У процесі пакування блістерів контролюють правильність нанесення

серії і терміну придатності на пачці, кількість блістерів у пачці. У пачку вкладають по 3 блістери № 10 разом з інструкцією до медичного застосування. Запаковані пачки передають на стадію 10 «Пакування пачок у коробки».

Стадія 10. Пакування пачок у коробки

Пакування пачок у коробки здійснюють вручну на пакувальному столі в картонні коробки. Коробки проклеюють клейкою стрічкою, під яку поміщають групову етикетку. На пачці та етикетці групової тари вказують: назву препарату українською та латинською мовами, вміст діючих речовин у мг, кількість таблеток в упакованні, умови зберігання, номер реєстраційного посвідчення, номер серії, термін придатності, штриховий код, умови відпуску. Додатково на пачки наносять застереження «Не використовувати після закінчення терміну придатності», «Застосовувати за призначенням лікаря», «Берегти в недоступному для дітей місці». На етикетці групової тари вказують кількість упаковань.

Для упровадження у промислове виробництво технології таблеток сублінгвальних визначені критичні параметри й умови технологічного процесу, що дозволить отримати готову продукцію відповідної якості згідно з вимогами нормативної документації. Критичні параметри виробничого процесу таблеток сублінгвальних «Гліцифан» наведено у табл. 4.2.

Таблиця 4.2

Критичні параметри виробничого процесу виготовлення таблеток сублінгвальних «Гліцифан»

Стадія	Контрольований параметр, розмірність	Значення
1	2	3
Підготовка сировини	Розмір часток	≤ 1 мм
	Маса сировини	кг
Приготування зволожувача	Час перемішування	(30 ± 2) хв
	Швидкість перемішування	40 об/хв
	Кількість розчинника та зв'язувальної речовини	Згідно з виробничою рецептурою

Продовження табл. 4.2

1	2	3
Волога грануляція	Швидкість обертів мішалок гранулятора	250 об/хв
	Час перемішування	(10 ± 2) хв
Сушіння гранулята	Температура сушіння	$(60 \pm 5)^{\circ}\text{C}$
	Залишковий вологовміст гранулята	$(3,0 \pm 1,0) \%$
Суха грануляція і калібрування гранул	Розмір отворів сітки гранулятора	≤ 2 мм
Опудрювання гранулята	Час змішування	(15 ± 2) хв
	Швидкість змішування	$(20-30)$ об/хв
	Однорідність змішування	Візуально
	Контроль напівпродукту	Згідно з вимогами нормативної документації
Таблетування та знепилення	Тиск пресування	70 Н
	Розмір таблетки (діаметр, висота)	Діаметр – 12 мм Висота – 4,5 мм
	Середня маса таблеток, г	0,5500 г ($\pm 5 \%$) від 0,5225 до 0,5775 г
	Зовнішній вигляд таблеток	Таблетки круглої плоско-циліндричної форми з рівною поверхнею з рискою та з фаскою, без оболонки, бежевого або світло-коричневого кольору із вкрапленнями, зі специфічним запахом м'яти, зумовленим наявністю ароматизатора
	Контроль проміжної продукції (таблеток нерозфасованих)	Згідно з вимогами нормативної документації

Продовження табл. 4.2

1	2	3
Фасування таблеток у блістери	Температура термозварювання	175-250 °С
	Кількість таблеток у блістері	10 шт.
	Правильність маркування і штампа	Чіткість та правильність друку
Пакування блістерів у пачки	Комплектність блістерів у пачці	3 шт. у пачці
	Правильність маркування	Чіткість та правильність друку
Пакування пачок у коробки	Кількість пачок у коробці	20 шт.
	Правильність маркування	Чіткість та правильність друку
Готова продукція	Контроль готової продукції	Згідно з вимогами норма- тивної документації

4.3 Розроблення методик контролю якості таблеток сублінгвальних «Гліцифан»

Метою проведених досліджень є якісне та кількісне визначення діючих компонентів у складі випробуваної ЛФ, а саме: таблеток сублінгвальних з L-триптофаном, гліцином та півонії екстрактом сухим (допоміжні речовини: лактоза GranuLac 200, МКЦ 102, ГПМЦ methocel K4M CR Premium – 0,0110 г, аспартам, ароматизатор м'ятний Mint cloroph, Plasdone K-25 (ПВП), кросповідон XL-10, неусилін (алюмометасилікат магнію), кальцію стеарат). Середня маса таблетки – 0,5500. Для випробування на ідентифікацію та кількісне визначення АФІ у ЛФ використовувався порошок 20 досліджуваних таблеток, які попередньо подрібнювали за допомогою лабораторної дробарки Knife Mill Pulverisette 11 (Fritsch GmbH, Німеччина).

Розроблення методик ідентифікації та кількісного визначення АФІ проводили на базі кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету (НФаУ, м. Харків) під керівництвом доктора фармацевтичних наук, професора О. А. Євтіфєєвої.

4.3.1 Розроблення методик ідентифікації діючих речовин таблеток

Методика проведення ідентифікації L-триптофану та гліцину

Наявність амінокислот у складі таблеток сублінгвальних виявляли за допомогою тонкошарової хроматографії (ТШХ) та хімічних реакцій. Реакція з нінгідрином є загальногруповою та специфічною для амінокислот, що містять α -аміногрупу. Обидві амінокислоти реагують з нінгідрином та утворюють синьо-фіолетове забарвлення, але триптофан дає трохи темніший відтінок через його індольне кільце.

За основу методики визначення обох амінокислот запропоновано метод ТШХ, який заснований на випробуванні «Речовини, виявлювані нінгідрином» [127].

Суміш розчинників: оцтова кислота льодяна Р – вода Р (30:70).

Випробовуваний розчин (а). 0,55 г порошку розтертих таблеток (близько 0,10 г субстанції) розчиняють у суміші розчинників і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10,0 мл.

Випробовуваний розчин (b). 1,0 мл випробовуваного розчину (а) доводять сумішню розчинників до об'єму 10,0 мл.

Розчин порівняння (а). 10 мг ФСЗ гліцину розчиняють у воді Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10,0 мл.

Розчин порівняння (b). 10 мг ФСЗ триптофану розчиняють у суміші розчинників і доводять об'єм розчину сумішню розчинників до 50 мл.

Розчин порівняння (c). 10 мг ФСЗ гліцину та 10 мг ФСЗ аланіну розчиняють у воді Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 25 мл.

Розчин порівняння (d). 10 мг ФСЗ триптофану і 10 мг ФСЗ тирозину розчиняють у суміші розчинників і доводять об'єм розчину сумішшю розчинників до 25 мл.

Пластинка: ТШХ пластинка із шаром силікагелю Р.

Рухома фаза: оцтова кислота льодяна Р – вода Р – бутанол Р (20:20:60).

Об'єм проб: 5 мкл.

Відстань, що має пройти рухома фаза: 15 см від лінії старту.

Висушування: при температурі 80 °С протягом 30 хв.

Виявлення: обприскують нінгідрину розчином Р і витримують при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 15 хв.

Придатність хроматографічної системи: на хроматограмі кожного з розчинів порівняння (с та d) виявляються дві чітко розділені плями.

Результати: на хроматограмі випробовуваного розчину (b) має виявлятися дві основні плями на рівні основних плям на хроматограмі розчинів порівняння (a та b), відповідні за розміром і забарвленням.

Методики проведення ідентифікації гліцину

1) Виявлення окремо гліцину в ЛЗ проводили на основі фармакопейної реакції С (стаття на субстанцію) [127]. 0,3 г порошку розтертих таблеток (близько 50 мг субстанції) розчиняють у 5 мл води Р. До одержаного розчину додають 1 мл натрію гіпохлориту розчину концентрованого Р, кип'ятять протягом 2 хв, додають 1 мл хлористоводневої кислоти Р і кип'ятять протягом 4-5 хв. Потім додають 2 мл хлористоводневої кислоти Р і 1 мл розчину 20 г/л резорцину Р, кип'ятять протягом 1 хв і охолоджують. Додають 10 мл води Р і перемішують. До 5 мл одержаного розчину додають 6 мл натрію гідроксиду розчину розведеного Р, розчин забарвлюється у фіолетовий колір із зеленувато-жовтою флуоресценцією. Через декілька хвилин забарвлення розчину переходить в оранжеве, потім у жовте, а інтенсивна флуоресценція залишається.

2) Реакція Циммермана (нефармакопейна реакція). За взаємодії гліцину з о-фталевим диальдегідом у лужному середовищі з'являється яскраво-зелене забарвлення.

Методики проведення ідентифікації L-триптофану

1) Виявлення окремо триптофану в ЛЗ проводили на основі фармакопейної реакції D (стаття на субстанцію) [127]. 0,1 г порошку розтертих таблеток (близько 20 мг субстанції) розчиняють у 10 мл *води Р*, додають 5 мл *диметиламінобензальдегіду розчину Р6* і 2 мл *хлористоводневої кислоти РІ*. Одержаний розчин нагрівають на водяній бані: з'являється пурпурово-синє забарвлення.

2) Реакція Адамкевича. До 0,5 мл розчину триптофану додають 0,5 мл *льодяної оцтової кислоти*, яка завжди містить невелику кількість гліоксилової кислоти. Одержану суміш спочатку нагрівають, а потім охолоджують і по стінці пробірки обережно, краплями, щоб рідини не змішувалися, додають 1 мл концентрованої сірчаної кислоти. Утворюються забарвлені в червоно-фіолетовий колір продукти реакції.

3) Ксантопротейнова реакція. В реакції ароматичних амінокислот, які містять бензольні кільця (тирозин, триптофан, фенілаланін), під дією азотної кислоти здійснюється реакція нітрування бензольного кільця з утворенням забарвленої в жовтий колір нітросполуки.

За додавання гідроксиду натрію до хіноїдної форми динітротирозину, утворюється натрієва сіль динітротирозину, яка має оранжеве забарвлення.

Методика проведення ідентифікації півонії екстраку сухого за неоніфлорином

Тонкошарова хроматографія (2.2.27) [128]

Випробуваний розчин: до 0,5 г порошку таблеток додають 5 мл *метанолу Р* і нагрівають на водяній бані за температури 60 °С протягом 1 хв. Центрифугують та використовують надосадову рідину.

Розчин порівняння: 1 мг *неоніфлорину Р* і 1 мг *неонолу Р* розчиняють в 1 мл *метанолу Р*.

Пластинка: ТШХ-пластинка із шаром силікагелю F₂₅₄P (2-10 мкм).

Рухома фаза: кислота мурашина безводна *Р*, *етилацетат Р*, *метанол Р*, *метиленхлорид Р* (3:5:5:35 об/об/об/об).

Об'єм проб та застосування: 8 мкл у вигляді смуг 8 мм.

Відстань, що має пройти рухома фаза: 6 см від лінії старту

Висушування: на повітрі.

Виявлення А: переглядають в ультрафіолетовому світлі за довжини хвилі 254 нм.

Результати А: нижче наведено послідовність зон поглинання на хроматограмах розчину порівняння та випробуваного розчину. На хроматограмі випробуваного розчину також можуть виявлятися інші слабкі зони (рис. 4.4).

Верхня частина пластинки	
пеонол: зона гасіння флуоресценції  пеоніфлорин: зона гасіння флуоресценції	дифузна зона гасіння флуоресценції  дифузна зона гасіння флуоресценції зона гасіння флуоресценції зона гасіння флуоресценції (пеоніфлорин)
Розчин порівняння	Випробовуваний розчин (таблетки сублінгвальні)

Рис. 4.4 Послідовність зон на хроматограмах розчину порівняння та випробовуваного розчину

Виявлення В: обробляють розчином 10 % (об/об) сірчаної кислоти *Р* в етанолі (96 %) *Р*, нагрівають за температури 100 °С протягом 5 хв і переглядають за денного світла.

Результат В: нижче наведено послідовність зон на хроматограмах розчину порівняння та випробуваного розчину. На хроматограмі випробуваного розчину також можуть виявлятися інші зони (рис. 4.5).

Верхня частина пластинки	
пеонол: жовта зона  пеоніфлорин: коричнева зона	2 фіолетові зони 2 фіолетові зони дифузна жовтовато-коричнева зона коричнева зона (пеоніфлорин) коричнева зона
Розчин порівняння	Випробовуваний розчин (таблетки сублінгвальні)

Рис. 4.5 Послідовність зон на хроматограмах розчину порівняння та випробовуваного розчину

4.3.2 Розроблення методик кількісного визначення АФІ у розроблених таблетках

Провідна роль у біологічній активності півонії екстракту сухого, відіграє монотерпеновий глікозид – пеоніфлорин. Найчастіше для вивчення цієї групи БАР застосовують хроматографічні методи аналізу: ТШХ, ВЕРХ. Для дослідження кількісного вмісту пеоніфлорину у півонії екстракті сухому

запропоновано використання методу ВЕРХ зі спектрофотометричним детектуванням. Згідно з Японською фармакопеею вміст пеоніфлорину у сировині повинен складати не менше 1,5 % [128].

Було проведено опрацювання методики для визначення вмісту пеоніфлорина в півонії екстракті сухому. У процесі опрацювання методу був використаний стандартний зразок (Paeoniflorin, Sigma-Aldrich, ≥ 92.5 % (HPLC)). Хроматографічний аналіз проводили на рідинному хроматографі зі спектрофотометричним детектором (Agilent Technologies, США) з діодматричним детектором SPD-M20A з використанням колонки „Luna 5uC18(2)100A“ (Phenomenex) 250x4,6 мм. Визначення проводили згідно вимог загальної статті ДФУ «Рідинна хроматографія 2.2.29» [125].

Випробуваний розчин. Розчиняють 0,1 г півонії екстракту сухого/0,55 г порошку розтертих таблеток у метанолі у мірній колбі місткістю 10 мл.

Розчин порівняння. Розчиняють 1,0 мг стандартного зразку у метанолі та доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 10 мл.

Рухома фаза А: фосфатний буфер рН3; *рухома фаза В:* ацетонітріл.

Швидкість рухомої фази: 1,0 мл/хв.

Детектування: спектрофотометрично за довжини хвилі 232 нм.

Інжекції: 10 мкл.

Вміст пеоніфлорину, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$X = \frac{A_1 \cdot m_2 \cdot p}{A_2 \cdot m_1 \cdot 10}, \quad (4.1)$$

де A_1 – площа піка пеоніфлорину на хроматограмі випробовуваного розчину;

A_2 – площа піка пеоніфлорину на хроматограмі розчину порівняння;

m_1 – маса наважки сировини/порошку розтертих таблеток, використаного для приготування випробовуваного розчину, у грамах;

m_2 – маса наважки *ФСЗ* *пеоніфлорину*, використаного для приготування розчину порівняння, у грамах;

p – вміст *пеоніфлорину* у *ФСЗ* *пеоніфлорину*, у відсотках.

Результати проведених досліджень з опрацювання та вивчення параметрів надійності методики.

Параметри прийнятності хроматографічної системи відповідають вимогам ДФУ, коефіцієнт розділення R_s піка *пеоніфлорину* та сусідніх піків перевищує 3,0, коефіцієнт симетрії піку *пеоніфлорину* дорівнює 0,9, ефективність хроматографічної колонки $N = 10845$.

Для вивчення лінійності методу були приготовлені 5 модельних розчинів *півонії* екстракту сухого в діапазоні застосування методики від 50 до 250 % вмісту *пеоніфлорину*, що був номінально прийнятий за 100 %. Відповідно до вимог ДФУ графік лінійної залежності побудовано у нормалізованих координатах [127] (рис. 4.6).

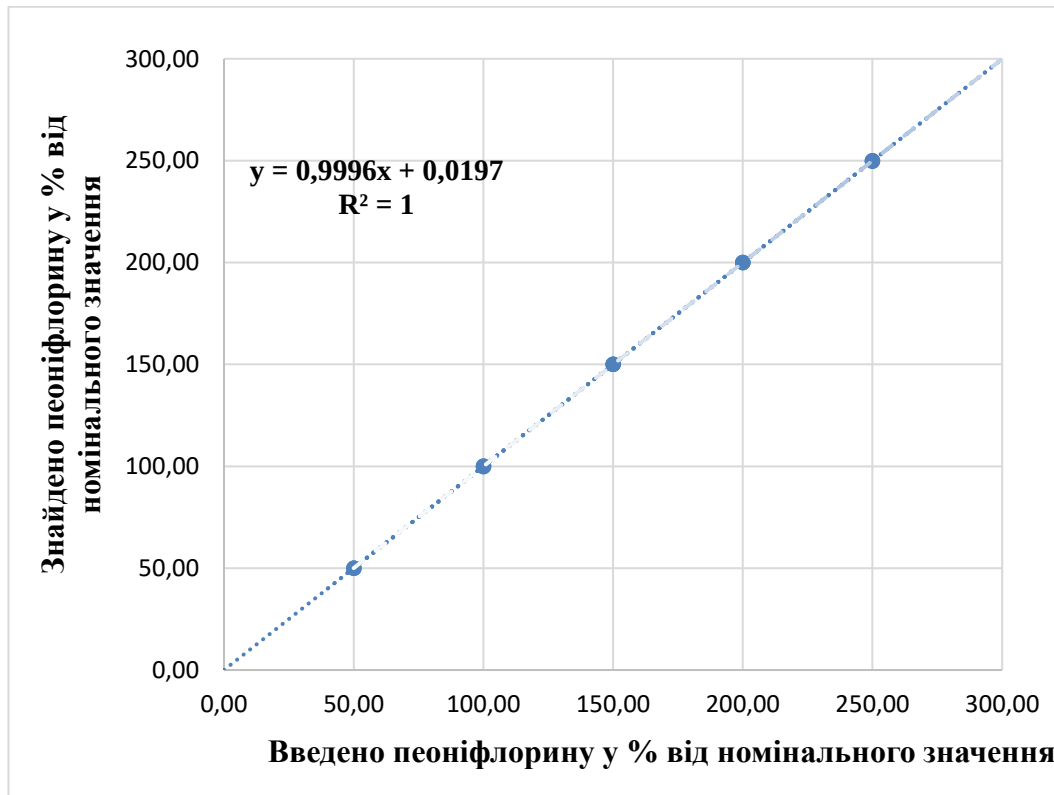


Рис. 4.6 Графік лінійної залежності визначення *пеоніфлоріну* у *півонії* екстракті сухому методом рідинної хроматографії

Таблиця 4.3

Характеристики лінійності

Параметр	Результат	Критерій для допусків 50,0-250,0 %, n=9
Діапазон застосування (50-250 %)	0,75–3,75 мг/г	-
Регресійне рівняння ($y = bx + a$)	$y = 0,9996x + 0,0197$	-
Уклон ($b \pm Sb$)	$0,9996 \pm 0,0003$	-
Перехоплення a	0,0197	1) $\leq 1,8946 \cdot Sa/\sqrt{3} = 1,61$; 2) якщо не виконується $\leq 2,13$
Sa	$\pm 0,0570$	-
Стандартна похибка середнього значення регресійної лінії S_0	0,094	$\leq 1,24$
Індекс кореляції R	1,0000	$\geq 0,9962$
Межа виявлення (LOD)	0,18 мг/мг	
Межа кількісного визначення (LOQ)	0,57 мг/мг	

Результати оцінки параметрів лінійності доводять коректність та лінійність результатів аналізу в рамках обраного діапазона.

Наступним етапом дослідження було вивчення параметрів правильності методики. Дослідження проводили методом добавок на модельних розчинах, які готували на основі випробовуваної ЛФ – порошку розтертих таблеток сублінгвальних. Для розрахунків використовували середню масу таблетки ($m_{\text{ср.}} = 0,5503$), яку спочатку було визначено у випробуванні на однорідність маси для одиниці дозованого ЛЗ (ДФУ 2.9.5) [125].

Під час планування експерименту за номінальне значення вмісту пеоніфлорину в півонії екстракті сухому орієнтувалися на вимоги Японської фармакопеї до вмісту в сировині не менш ніж 1,5 % [128]. Добавку СЗ пеоніфлорина розраховували для п'яти рівновіддалених концентрацій у діапазоні застосування від 80 до 120 %. Як основу модельних розчинів використовували

наважку порошку розтертих таблеток 0,5500 г, яка містить близько 1,5 мг пеоніфлорину, що визначили в попередньому дослідженні кількісного вмісту пеоніфлорину у використовуваному півонії екстракті сухому. Після оброблення результатів цього дослідження середній вміст пеоніфлорину у ЛФ знаходився у діапазоні від 1,4755 до 1,5246 мг. Результати вивчення правильності методики визначення вмісту пеоніфлорину в ЛФ методом рідинної хроматографії наведені у табл. 4.4.

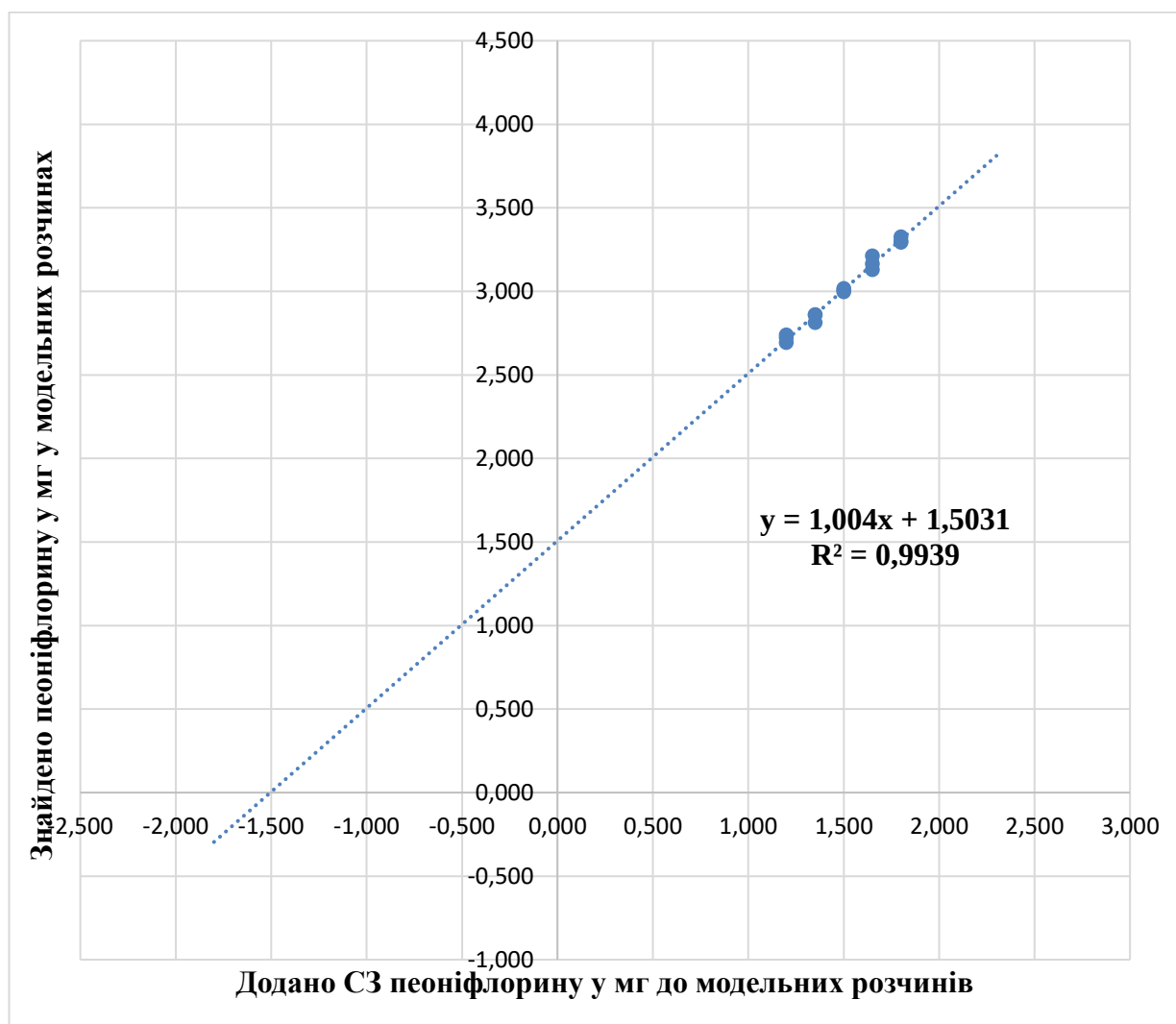


Рис. 4.7 Графік визначення вмісту пеоніфлорина в таблетках сублінгвальних методом рідинної хроматографії у варіанті методом добавок

півонії екстракту сухого за вмістом пеоніфлорину

Додано СЗ пеоніфлорину, %	Додано СЗ пеоніфлорину, мг	Вміст пеоніфлорину у наважці, мг	Сумарна кількість пеоніфлорину, мг	Площа піку	Визначений вміст пеоніфлорину, мг	Визначений вміст добавки, мг	Визначений вміст добавки, %
80,00	1,20	1,50	2,7000	55044	2,6937	1,1937	99,48
	1,20	1,50	2,7000	55984	2,7397	1,2397	103,31
	1,20	1,50	2,7000	55650	2,7234	1,2234	101,95
90,00	1,35	1,50	2,8500	58465	2,8612	1,3612	100,83
	1,35	1,50	2,8500	57512	2,8145	1,3145	97,37
	1,35	1,50	2,8500	58431	2,8595	1,3595	100,70
100,00	1,50	1,50	3,0000	61492	3,0093	1,5093	100,62
	1,50	1,50	3,0000	61258	2,9978	1,4978	99,86
	1,50	1,50	3,0000	61673	3,0182	1,5182	101,21
110,0	1,65	1,50	3,1500	63963	3,1302	1,6302	98,80
	1,65	1,50	3,1500	64697	3,1661	1,6661	100,98
	1,65	1,50	3,1500	65665	3,2135	1,7135	103,85
120,00	1,80	1,50	3,3000	67472	3,3019	1,8019	100,11
	1,80	1,50	3,3000	67327	3,2949	1,7949	99,71
	1,80	1,50	3,3000	67979	3,3268	1,8268	101,49
X середнє							100,68
SD %							1,64
RSD r %							1,63
RSD сер %							0,54
Δ %							2,16
Δсерд %							1,16

Невизначеність результатів $\Delta \% = 2,16$, що не перевищує критичне значення для відтворюваності результатів $\Delta_{As} \% = 3,2$. Систематична похибка аналізу $0,68 \leq 1,0$ також не перевищує критерій невизначеності. Результати оцінки параметрів відтворюваності $100,68 \pm 1,64 \%$ ($99,04 - 102,32 \%$) свідчать про надійність та добру відтворюваність метода.

Методика також була перевірена на 6 серіях ЛЗ. Результати наведені в табл. 4.5.

Таблиця 4.5

**Перевірка методики кількісного визначення півонії
екстракту сухого за вмістом пеоніфлорину
в таблетках сублінгвальних**

Номер серій	Вміст пеоніфлорину у ЛФ, мг
1	$1,52 \pm 0,03$
2	$1,55 \pm 0,04$
3	$1,49 \pm 0,02$
4	$1,48 \pm 0,03$
5	$1,49 \pm 0,05$
6	$1,53 \pm 0,04$

Отже, нами була проведена оцінка лінійності методики в діапазоні застосування від 50 до 250 % півонії екстракту сухого, який використовувався для виготовлення ЛЗ та модельних сумішей у процесі дослідження. Після опрацювання, оцінки методу та визначення вмісту пеоніфлорина в екстракті проведено дослідження правильності, збіжності та відтворюваності методу на модельних сумішах на основі ЛЗ методом добавок, який достовірніше дозволяє оцінити ці валідаційні характеристики для багатокомпонентної ЛФ.

Валідаційні характеристики опрацьованої методики доводять, що методика кількісного визначення методом рідинної хроматографії дозволяє контролювати вміст та якість півонії екстракту сухого за вмістом пеоніфлорина.

Кількісне визначення амінокислот у таблетках сублінгвальних проводили методом потенціометричного титрування

Гліцин та триптофан є α -амінокислотами та дуже схожі за своїми хімічними властивостями. Щоб визначити вміст цих компонентів у ЛФ, нами було проведено вивчення аналітичної літератури з можливих прийнятних, доступних та зручних за виконанням методів аналізу цих компонентів у сумісній присутності. На сьогоднішній день серія традиційних аналітичних методів набула широкого застосування для виявлення триптофану, включаючи метод LC-MS (рідинний хроматограф, мас-спектрометр), флуориметрію, колориметричний аналіз, метод гомогенної рідинно-рідинної екстракції, рідинну хроматографію [169]. Однак ці методи мають деякі недоліки, пов'язані з витратою часу та зразків, легкістю промивання, низькою чутливістю.

Згідно ДФУ 2.0 та Європейською фармакопеею, визначення цих амінокислот рекомендовано проводити методом неводного титрування [127]. Неводне ацидиметричне титрування використовується для визначення амінокислот у середовищі, де їх функціональні групи краще виявляють кислотно-основні властивості. Для цього потрібно використовувати апротонні розчинники, як ацетонітрил або безводна оцтова кислота. Як титрант традиційно застосовують стандартний розчин перхлорної кислоти (HClO_4) у льодяній відтінковій кислоті. Титрування можна проводити з різними видами визначення точки еквівалентності. *Індикаторний метод* можливий, але не завжди точний, оскільки амінокислоти можуть не давати чіткої зміни забарвлення при титруванні через слабку зміну рН. *Потенціометричне титрування* є кращим методом, що дозволяє більш точно застосувати точку еквівалентності для зміни електродного потенціалу.

За потенціометричного титрування в неводному середовищі гліцин і триптофан мають різні точки еквівалентності, що дозволяє провести розділення амінокислот у суміші.

- Гліцин (Gly) має більш виражений основний характер α -аміногрупи ($\text{pK}_a \approx 9,6$ у воді, але зміщується в неводному середовищі).
- Триптофан (Trp) має трохи слабшу аміногрупу ($\text{pK}_a \approx 9,4$ у воді).

Це означає, що за потенціометричного титрування в неводному середовищі спостерігатимуться дві точки перегину, відповідній амінокислоті.

За потенціометричного титрування перхлорну кислоту (HClO_4) додають до розчину амінокислот у неводному середовищі (наприклад, у льодяній оцтовій кислоті). Якщо гліцин і триптофан мають різні значення pK_a , титрування дає дві точки перегину на криве титрування, кожна з яких відповідає окремій амінокислотній реакції. Перша точка еквівалентності відповідає титруванню аміногрупи гліцину. Друга точка еквівалентності відповідає титруванню аміногрупи триптофану.

Кількісне визначення. 0,30 г порошку розтертих таблеток розчиняють у 3 мл кислоти мурашиної безводної P , доводять 30 мл кислоти оцтової льодяної P , і відразу титрують 0,1 М розчином хлорної кислоти потенціометрично (ДФУ, 2.2.20) [126]. Паралельно проводять контрольний дослід. Вміст гліцину (X_1) і триптофану (X_2) в одній таблетці, у міліграмах, обчислюють за формулою:

$$X_r = \frac{(V - V_0) \cdot K \cdot T \cdot m_{\text{пор.т}}}{m_{\text{н/ан}}}, \quad (4.2)$$

де V – об'єм 0,1 М розчину хлорної кислоти, витрачений на титрування випробуваного розчину, у мілілітрах;

V_0 – об'єм 0,1 М розчину хлорної кислоти, витрачений на титрування в контрольному досліді, у мілілітрах;

K – поправковий коефіцієнт до молярності 0,1 М розчину хлорної кислоти;

7,51 – кількість гліцину, що відповідає 1 мл 0,1 М розчину хлорної кислоти, в міліграмах;

20,34 – кількість триптофану, що відповідає 1 мл 0,1 М розчину хлорної кислоти, в міліграмах;

$m_{\text{н/ан}}$ – маса наважки препарату, у міліграмах;

$m_{\text{пор.т}}$ – середня маса таблетки, у міліграмах.

Графік має характерний вигляд з двома точками перегину (стрибками потенціалу), що порушує титрування аміногрупи гліцину та триптофану (рис. 4.8). Перший стрибок буде за титрування гліцину, а другий – за титрування триптофану.

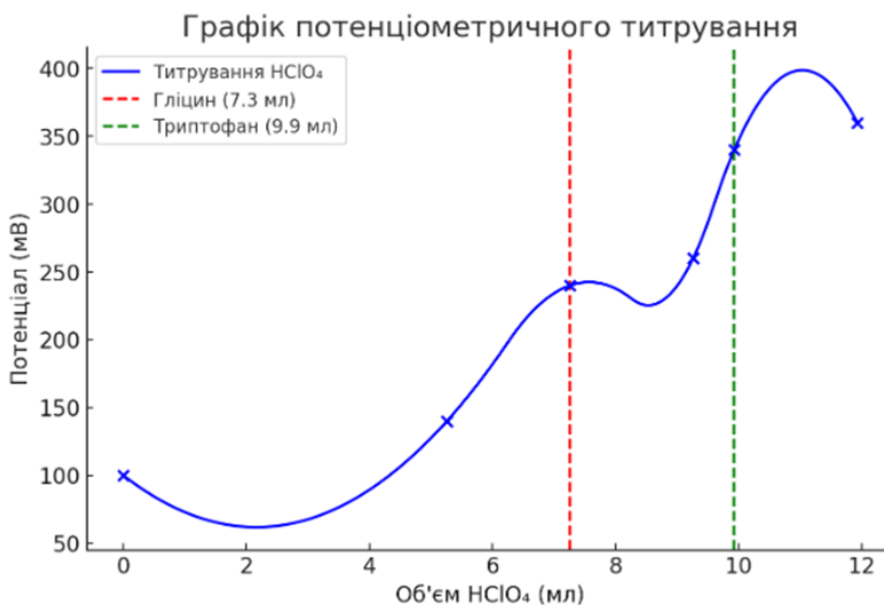


Рис. 4.8. Графік потенціометричного титрування

Таблиця 4.6

Залежність потенціалу від об'єму титранта

Об'єм HClO ₄ (мл)	Потенціал (мВ)
0,0	10
5,0	140
7,3	240
8,0	260
10,0	340
11,0	3

Обрана методика була опрацьована з метою оцінки валідаційних характеристик. Нижче наведено графіки лінійності для кожного компонента.

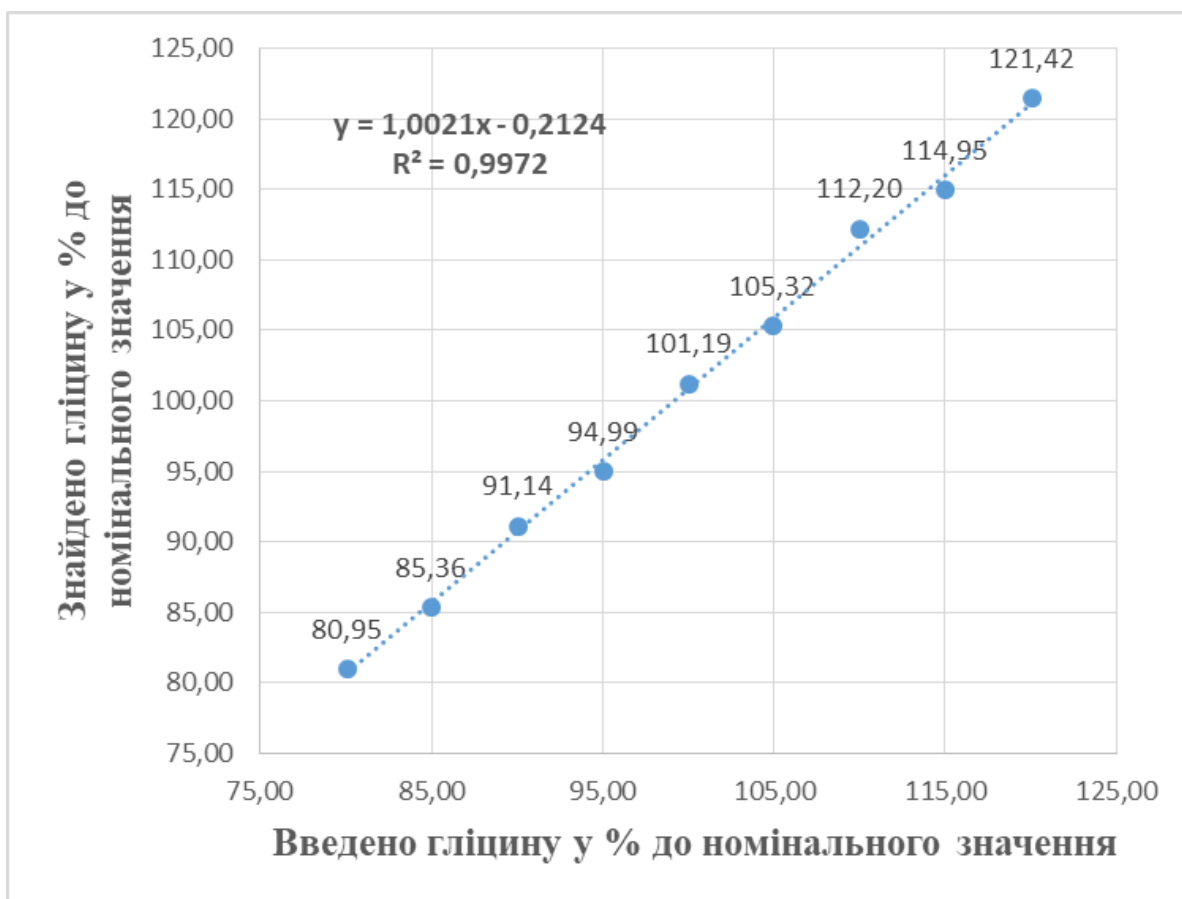


Рис. 4.9 Графік лінійності потенціометричного визначення гліцину

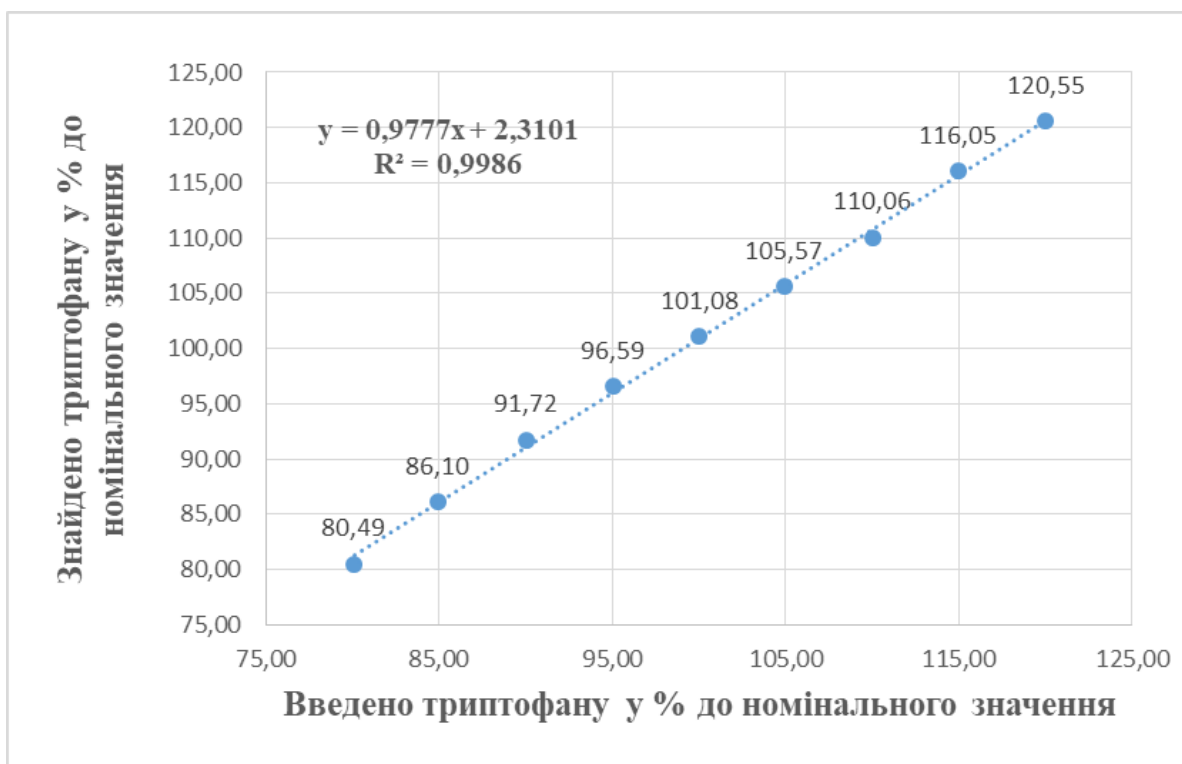


Рис. 4.10 Графік лінійності потенціометричного визначення триптофану

Таблиця 4.7

Характеристики лінійності потенціометричного визначення гліцину

Параметр	Результат	Критерій для допусків 80,0 – 120,0 %, n=9
Діапазон застосування (80 -120 %)	80–120 мг/г	-
Регресійне рівняння ($y = bx + a$)	$y = 1,0021x - 0,2124$	-
Уклон ($b \pm Sb$)	$0,9972 \pm 0,0197$	-
Перехоплення а	- 0,2124	1) $\leq 1,8946 \cdot Sa / \sqrt{3} = 1,61$; 2) якщо не виконується $\leq 2,13$
Sa	$\pm 1,9852$	-
Стандартна погрішність середнього значення регресійної лінії S_0	0,762	$\leq 1,24$
Індекс кореляції, R	0,9999	$\geq 0,9962$
Межа виявлення (LOD)	6,57 мг/мг	
Межа кількісного визначення (LOQ)	19,91 мг/мг	

Таблиця 4.8

Характеристики лінійності потенціометричного визначення триптофану

Параметр	Результат	Критерій для допусків 80,0 – 120,0 %, n=9
Діапазон застосування (80 -120 %)	80–120 мг/г	-
Регресійне рівняння ($y = bx + a$)	$y = 0,9777x + 2,3101$	-
Уклон ($b \pm Sb$)	$0,9777 \pm 0,0141$	-
Перехоплення а	- 2,3101	1) $\leq 1,8946 \cdot Sa / \sqrt{3} = 1,61$; 2) якщо не виконується $\leq 2,13$
Sa	$\pm 1,4203$	-
Стандартна похибка середнього значення регресійної лінії S_0	0,545	$\leq 1,24$
Індекс кореляції, R	1,0000	$\geq 0,9962$
Межа виявлення (LOD)	4,79 мг/мг	
Межа кількісного визначення (LOQ)	14,52 мг/мг	

Результати дослідження правильності та збіжності наведені в таблиці 4.9.

Таблиця 4.9

**Результати дослідження правильності та збіжності гліцину
та триптофану**

Діапазон застосування	$m_{\text{пор.табл}}$	$V\ 0,1M\ HClO_4$ гліцин	$V\ 0,1M\ HClO_4$ триптофан	Вміст гліцину в табл., г	Вміст триптофану в табл., %	Вміст триптофану у табл., г	Вміст триптофану у табл., %
	0,2400	5,85	2,20	0,1007	100,67	0,1030	102,95
80	0,2400	5,83	2,10	0,1003	100,33	0,0983	98,27
	0,2400	5,80	2,10	0,0998	99,81	0,0983	98,27
	0,3000	7,30	2,70	0,1005	100,50	0,1011	101,08
100	0,3000	7,30	2,68	0,1005	100,50	0,1003	100,33
	0,3000	7,25	2,68	0,0998	99,81	0,1003	100,33
	0,3600	8,75	3,20	0,1004	100,38	0,0998	99,83
120	0,3600	8,73	3,20	0,1002	100,15	0,0998	99,83
	0,3600	8,70	3,22	0,0998	99,81	0,1005	100,46
X середнє				0,1002	100,22	0,1000	100,15
SD %				0,0004	0,3362	0,0014	1,4199
RSD r %				0,3355	0,3355	1,4178	1,4178
RSD xсеред. %				0,1118	0,1118	0,4726	0,4726
Δ %				0,2579	0,2579	1,0898	1,0898

Результати свідчать, що кількість гліцину знаходиться у діапазоні від 0,0998 до 0,1006 г, а триптофану – від 0,0986 до 0,1014 г. Усі отримані результати відповідають критеріям прийнятності, що дозволяє зробити висновок про придатність методики для оцінки вмісту гліцину і триптофану в таблетках сублінгвальних.

Показники якості розробленого препарату наведені в табл. 4.10.

Таблиця 4.10

**Специфікація на таблетки сублінгвальні
під умовною назвою «Гліцифан»**

Показник	Допустимі межі	Методи контролю
1	2	3
ВЛАСТИВОСТІ		
Опис	Таблетки круглої плоскоциліндричної форми з рівною поверхнею з рискою та з фаскою, без оболонки, бежевого або світло коричневого кольору із вкрапленнями, зі специфічним запахом м'яти, обумовленим наявністю ароматизатора	Органолептичний
ІДЕНТИФІКАЦІЯ		
L-триптофан	Ідентифікація амінокислот: На хроматограмі випробуваного розчину (b) має виявлятися дві основні плями на рівні основних плям на хроматограмі розчинів порівняння (a та b), відповідні за розміром та забарвленням	ДФУ, вид. 2, Т. 1, п.2.2.27
Гліцин	Ідентифікація гліцину: Розчин забарвлюється у фіолетовий колір із зеленувато-жовтою флуоресценцією. Через декілька хвилин забарвлення розчину переходить в оранжеве, потім у жовте, а інтенсивна флуоресценція залишається. Ідентифікація триптофану Спостерігається пурпурове-синє забарвлення	

Продовження табл. 4.10

1	2	3
Півонії екстракт сухий на наявність пеоніфлорину	Виявлення А: переглядають в ультрафіолетовому світлі за довжини хвилі 254 нм Виявлення В: переглядають за денного світла	ДФУ, вид. 2, Т. 1, п.2.2.27
ВИПРОБУВАННЯ		
Мікробіологічна чистота	Не більше 10^3 бактерій і не більше 10^2 грибів (сумарно) в 1 грамі. Відсутність <i>Escherchia coli</i> в 1 грамі	ДФУ, вид. 2, Т. 1, п. 5.1.4
Середня маса	0,5500 г ($\pm 5\%$) від 0,5225 до 0,5775 г	ДФУ, вид. 2, Т. 1, п. 2.9.5
Однорідність маси таблеток	Маса не більш ніж 2 таблеток із 20, визначена індивідуально, може відхилятися від середньої маси не більше ніж на $\pm 5\%$, жодна індивідуальна маса не має відхилятися від середньої маси більш ніж на $\pm 10\%$	ДФУ, вид. 2, Т. 1, п. 2.9.5
Стираність	Не більше 1 %	ДФУ, вид. 2, Т. 1, п. 2.9.7
Стійкість до роздавлювання	Не нижче 50 Н	ДФУ, вид. 2, Т. 1, п. 2.9.8
Розпадання	Не більше 30 хв	Використовуючи фармакопейний тестер типу «кошик, що гойдається»
КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ		
Вміст L-триптофану	Від 0,0950 г до 0,1050 г	ДФУ, вид. 2, Т. 1, 2.2.20
Вміст гліцину	Від 0,0950 г до 0,1050 г	
Вміст пеоніфлорину у півонії екстракті сухому	Не менше 1,5 мг	ДФУ, вид. 2, Т. 1, 2.2.29

Висновки до розділу 4

1. Досліджено сумісність діючих та допоміжних речовин у складі таблеток методом термогравіметричного аналізу. Встановлено відсутність хімічної взаємодії між компонентами засобу за температури зберігання (25 ± 2) °C.

2. Розроблено технологічну схему виробництва комбінованого засобу у формі таблеток сублінгвальних під умовною назвою «Гліцифан» з описом критичних параметрів виробництва (підготовка сировини, приготування зволожувача, волога грануляція, сушіння гранулята, суха грануляція і калібрування гранул, таблетування та знепилення, фасування таблеток у блістери, пакування блістерів у пачки, пакування пачок у коробки, готова продукція).

3. Запропоновано методики ідентифікації та кількісного визначення гліцину, L-триптофану та піwonії екстракту сухого. Наявність амінокислот виявляли за допомогою ТШХ та хімічних реакцій, піwonії екстракту сухого на вміст пеоніфлорину – методом ТШХ. Для кількісного визначення амінокислот запропоновано потенціометричне титрування, визначення вмісту пеоніфлорину в екстракті – ВЕРХ.

4. Відповідно до вимог ДФУ до таблеток сублінгвальних досліджено основні органолептичні, фізичні, фармакотехнологічні показники якості: опис, ідентифікація АФІ та їхнє кількісне визначення, середня маса, однорідність маси таблеток, стиранисть, стійкість таблеток до роздавлювання, розпадання, мікробіологічна чистота; розроблено специфікацію на препарат.

5. На основі комплексу експериментальних досліджень розроблено промислово-технологічний регламент виробництва таблеток сублінгвальних «Гліцифан». Технологію препарату апробовано в умовах промислового виробництва ПАТ «ХФЗ «Червона зірка».

РОЗДІЛ 5

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ БІОЛОГІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ ТАБЛЕТОК

5.1 Обговорення результатів фармакологічних досліджень

Фармакологічні дослідження проводили на базі кафедри нормальної та патологічної фізіології НФаУ (м. Харків) під керівництвом доктора медичних наук, професора Н. М. Кононенко.

Анксиолітичні властивості фармацевтичної композиції таблеток сублінгвальних під умовною назвою «Гліцифан» досліджували за тестом «піднесений хрестоподібний лабіринт», що дає змогу оцінити рівень тривожності у тварин [170, 171].

Дослід був здійснений на білих щурах-самцях масою 220-250 г. Тварини були поділені на групи по 7 щурів: 1 – контроль; 2-5 – щури, які отримували заявлену композицію у дозах 20, 25, 30, 35 та 40 мг/кг; 6 – щури, які отримували препарат порівняння таблетки «Діазепам» у дозі 2 мг/кг. Досліджувані засоби вводили внутрішньошлунково одноразово протягом 7 діб.

Анксиолітичну ефективність оцінювали протягом 5 хвилин за такими показниками: латентний період входу до темної камери, час перебування в освітлених та темних рукавах, кількість відвідувань темних і освітлених рукавів. Результати дослідження наведені на рис. 5.1.

Під впливом композиції в дозах 10 і 15 мг/кг реєстрували недостовірну тенденцію до зниження загального рівня тривожності у щурів, яка була менш вираженою порівняно з таблетками «Діазепам».

Виражений анксиолітичний ефект на рівні препарату порівняння виявляється на тлі введення композиції в дозі 35 мг/кг та зберігається стабільно високим у разі застосування максимальної досліджуваної дози 40 мг/кг. Зокрема, під дією вказаних доз відмічалось подовження латентного періоду входу до темного рукава лабіринту в 3,0 та 3,2 рази відповідно, статистично значуще

(в 2,6 та 2,8 рази) збільшувався середній час перебування щурів в освітлених рукавах (маркер анксиолітичної дії) порівняно з тваринами групи контролю, в 1,5 та 1,6 разу зменшувалася тривалість перебування в темних рукавах (маркер тривожності).

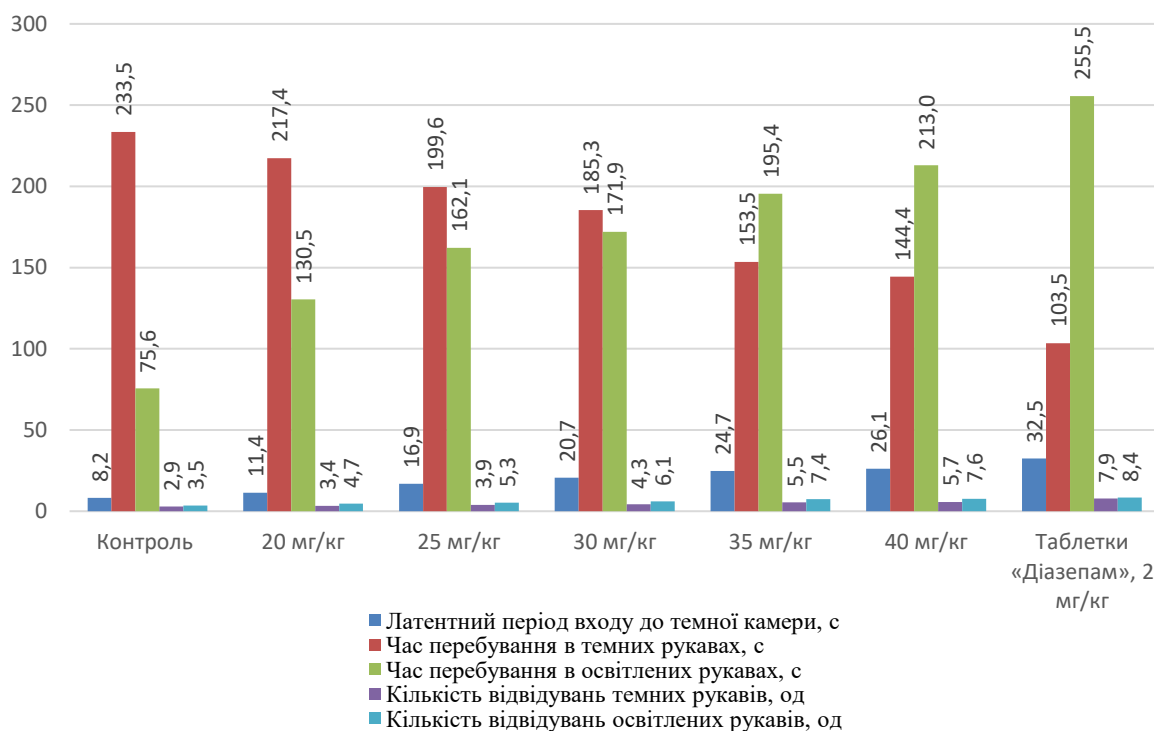


Рис. 5.1 Анксиолітичні властивості заявленої композиції, $M \pm m$

Важливою характеристикою анксиолітичної дії заявленої композиції є посилення дослідницької діяльності, що виявилось достовірним зростанням в 1,9 і 2,0 рази кількості відвідувань темних та в 2,1 і 2,2 рази освітлених рукавів щурами, які отримували композицію в дозах 35 та 40 мг/кг. Цей ефект, ймовірно, зумовлений наявністю амінокислоти гліцину в складі композиції, яка, крім здатності знижувати психоемоційне напруження, також покращує розумову працездатність.

Анксиолітичні властивості заявленої композиції достовірно виявляються в дозі 35 мг/кг та, окрім психотропного ефекту, характеризуються активацією пошукових й орієнтовно-дослідницьких поведінкових реакцій.

Отже, заявлена фармацевтична композиція на основі півонії екстракту сухого, L-триптофану і гліцину достовірно знижує рівень тривожності у щурів на рівні таблеток «Діазепам», що свідчить про її виражені анксиолітичні властивості.

Вплив заявленої композиції на перебіг стрес-реакції, яка є основним етіологічним чинником тривожних розладів, оцінювали в тесті «відкрите поле» в умовнотерапевтичній дозі 35 мг/кг [171].

Експеримент проведено на білих щурах-самцях масою 210-230 г. Тварини були розподілені на групи по 7 щурів: 1 – контроль; 2 – щури, які отримували заявлену композицію в умовно-терапевтичній дозі 35 мг/кг; 3 – щури, які отримували препарат порівняння таблетки «Діазепам» в дозі 2 мг/кг. Досліджувані засоби вводили внутрішньошлунково одноразово протягом 7 діб. У тесті протягом 3 хвилин оцінювали локомоторну активність (кількість перетнутих за 3 хв квадратів), орієнтовно-дослідницькі реакції, емоційні реакції та їхній вегетативний супровід (рис. 5.2).

Заявлена композиція достовірно зменшувала кількість перетнутих квадратів у 1,5 рази на рівні таблеток «Діазепам», що свідчить про покращення локомоторної активності у щурів, незважаючи на незнайомі умови. Водночас під дією композиції, як і під впливом препарату порівняння, недостовірно зменшувалась кількість вертикальних стійок та заглядань в отвори. На цьому тлі спостерігали достовірне пригнічення емоційної реакції у вигляді статистично значущого зменшення кількості фекальних болюсів і актів грумінгу, що свідчить про зменшення відчуття тривоги і страху та покращення процесів адаптації до помірної стресової ситуації в умовах тесту «відкрите поле».

Таким чином, заявлена фармацевтична композиція в тесті «відкрите поле» виявляє седативну та анксиолітичну активність.

Заявлена фармацевтична композиція може бути застосована у медичній практиці як ЛЗ для профілактики та лікування захворювань, які пов'язані з порушеннями діяльності ЦНС, а саме: підвищена тривожність, емоційні перенавантаження, хронічний стрес, депресія, неврози, безсоння.

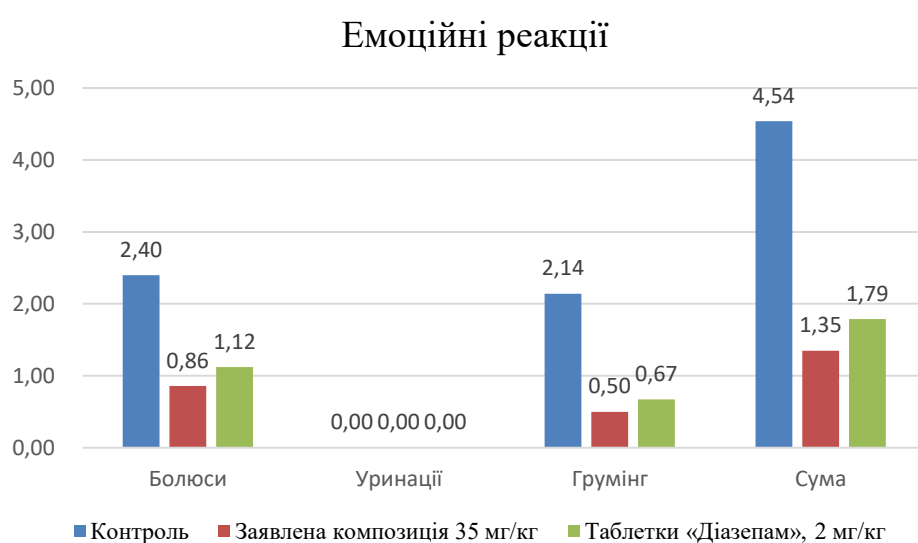
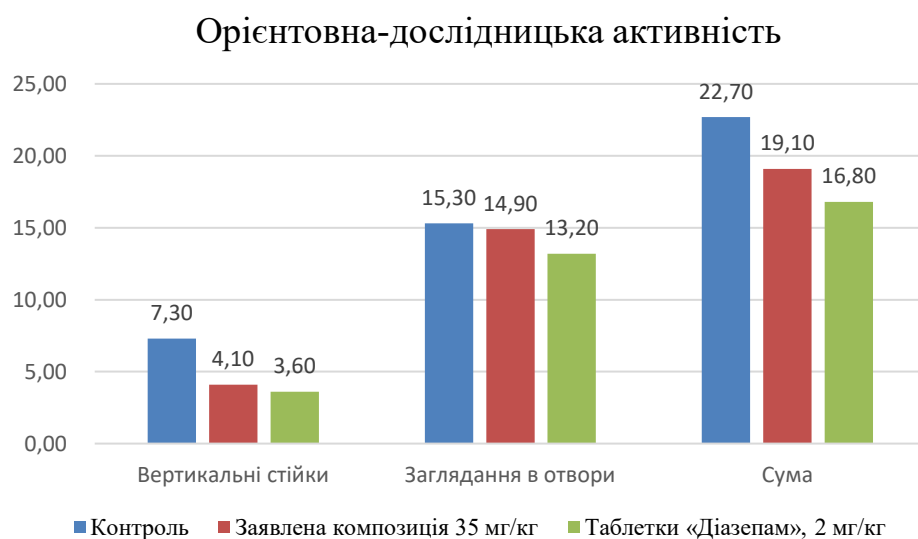


Рис. 5.2 Вплив заявленої композиції на показники емоційно-поведінкових реакцій щурів у тесті «відкрите поле», $M \pm m$

5.2 Вивчення стабільності таблеток сублінгвальних «Гліцифан»

Установлення стабільності препарату є важливим етапом досліджень, що визначає не тільки ефективність ЛЗ, а також безпеку пацієнтів. Одним з основних показників якості ЛЗ є стабільність його фізико-хімічних, фармакологічних і споживчих характеристик. Вивчення стабільності препаратів проводять відповідно до «Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності» 42-3.3:2004. Метою проведення випробувань стабільності є отримання даних про зміни в якості діючої речовини або ЛЗ з часом під впливом таких різних факторів довкілля, як температура, вологість, а також визначення оптимальних умов зберігання і терміну придатності [172].

Протягом усього терміну придатності фармацевтичний засіб повинен мати ті самі характеристики і властивості, які він мав на момент виготовлення. Шляхом випробування стабільності можна оцінити вплив факторів довкілля на якість ЛЗ. Отримані результати випробувань стабільності є основою для прогнозування терміну придатності ЛЗ, визначення пакування, а також рекомендацій щодо маркування.

З метою вивчення стабільності було виготовлено 3 дослідні серії таблеток сублінгвальних «Гліцифан» № 10 у блістерному пакуванні, для яких застосовували такий режим випробування – зберігання впродовж 27 місяців за температури $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ та відносної вологості повітря $(60 \pm 5) \%$ (табл. 5.1).

В умовах довгострокових випробувань контроль проводили кожні 3 місяці впродовж першого року зберігання та кожні півроку протягом другого року зберігання (0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 27 місяців).

За результатами дослідження довгострокового зберігання таблеток сублінгвальних «Гліцифан», що наведені у табл. 5.1, протягом усього терміну спостереження усі показники таблеток «Гліцифан» відповідали специфікації. Тобто рекомендований термін зберігання становить 2 роки за температури не вище $25 ^\circ\text{C}$ у блістерному пакуванні.

Таблиця 5.1

**Результати вивчення стабільності таблеток сублінгвальних «Гліцифан»
у процесі зберігання за температури (25 ± 2) °C**

Показник якості за проектом МКЯ	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
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Опис	Таблетки круглої плоскоциліндричної форми з рівною поверхнею з рискою та з фаскою, без оболонки, бежевого або світло коричневого кольору з вкрапленнями, зі специфічним запахом м'яти, обумовленим наявністю ароматизатора	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 Триптофан Гліцин	На хроматограмі випробуваного розчину (b) має виявлятися дві основні плями на рівні основних плям на хроматограмі розчину порівняння (a та b), відповідні за розміром та забарвленням	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

Продовження табл. 5.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Ідентифікація Триптофан	Спостерігається пурпурове-синє забар- влення	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 Гліцин	Розчин забарвлюється у фіолетовий колір із зеленувато-жовтою флуоресценцією. Через декілька хвилин забар- влення розчину пере- ходить в оранжеве, по- тім у жовте, а інтенси- вна флуоресценція за- лишається	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 Півонії екстракту сухого за пеоніф- лорином	Виявлення А: перегля- дають в ультрафіолето- вому світлі за довжини хвилі 254 нм Виявлення В: перегля- дають за денного світла	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

Продовження табл. 5.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Середня маса та однорідність маси	Від 0,5225 до 0,5775 г (± 5 %)	1	0,5390 ± 0,0011 г	0,5435 ± 0,0015 г	0,5480 ± 0,0024 г	0,5505 ± 0,0018 г	0,5415 ± 0,0014 г	0,5512 ± 0,0010 г	0,5483 ± 0,0011 г	0,5494 ± 0,0017 г
		2	0,5595 ± 0,0025 г	0,5655 ± 0,0012 г	0,5610 ± 0,0018 г	0,5520 ± 0,0021 г	0,5565 ± 0,0015 г	0,5495 ± 0,0014 г	0,5488 ± 0,0019 г	0,5495 ± 0,0023 г
		3	0,5420 ± 0,0016 г	0,5509 ± 0,0011 г	0,5500 ± 0,0019 г	0,5435 ± 0,0015 г	0,5480 ± 0,0027 г	0,5465 ± 0,0018 г	0,5507 ± 0,0014 г	0,5450 ± 0,0022 г
Стираність	Не більше 1 %	1	0,04 ± 0,02 %	0,10 ± 0,01 %	0,05 ± 0,03 %	0,19 ± 0,01 %	0,05 ± 0,02 %	0,14 ± 0,02 %	0,11 ± 0,01 %	0,09 ± 0,01 %
		2	0,25 ± 0,03 %	0,11 ± 0,02 %	0,15 ± 0,01 %	0,05 ± 0,01 %	0,10 ± 0,02 %	0,12 ± 0,02 %	0,17 ± 0,02 %	0,12 ± 0,01 %
		3	0,11 ± 0,01 %	0,09 ± 0,02 %	0,17 ± 0,02 %	0,13 ± 0,01 %	0,21 ± 0,02 %	0,15 ± 0,03 %	0,14 ± 0,01 %	0,18 ± 0,03 %
Стійкість до роз- давлення	Не нижче 50 Н	1	195 ± 1	183 ± 2	188 ± 2	197 ± 1	183 ± 3	179 ± 2	192 ± 2	191 ± 3
		2	186 ± 2	177 ± 2	190 ± 1	182 ± 1	186 ± 3	178 ± 1	187 ± 1	189 ± 2
		3	191 ± 1	193 ± 2	185 ± 3	188 ± 1	176 ± 2	192 ± 2	184 ± 1	194 ± 1
Розпадання	Не більше 30 хв	1	25 хв 17 с	24 хв 55 с	25 хв 41 с	23 хв 18 с	24 хв 06 с	25 хв 45 с	24 хв 38 с	24 хв 29 с
		2	23 хв 28 с	23 хв 34 с	24 хв 37 с	23 хв 26 с	25 хв 51 с	24 хв 22 с	25 хв 10 с	24 хв 38 с
		3	26 хв 33 с	25 хв 41 с	25 хв 28 с	24 хв 52 с	26 хв 47 с	26 хв 35 с	25 хв 11 с	25 хв 29 с
Мікробіологічна чистота	Не більше 10 ³ бактерій і не більше 10 ² грибів (сумарно) в 1 грамі. Відсутність Escherchia coli в 1 грамі	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
Кількісний вміст L-триптофану	Від 0,0950 г до 0,1050 г	1	0,1005 г	0,0980 г	0,1015 г	0,0998 г	0,0995 г	0,1011 г	0,1018 г	0,1012 г
		2	0,1002 г	0,1020 г	0,1002 г	0,0995 г	0,1003 г	0,0991 г	0,1005 г	0,1019 г
		3	0,1010 г	0,1015 г	0,0990 г	0,1017 г	0,1020 г	0,1019 г	0,1011 г	0,1007 г

Продовження табл. 5.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Кількісний вміст гліцину	Від 0,0950 г до 0,1050 г	1	0,1011 г	0,1007 г	0,0995 г	0,1019 г	0,1011 г	0,1015 г	0,0986 г	0,1014 г
		2	0,1015 г	0,1011 г	0,1007 г	0,0998 г	0,1018 г	0,0991 г	0,1005 г	0,1009 г
		3	0,1003 г	0,1009 г	0,0994 г	0,1017 г	0,0985 г	0,0998 г	0,1017 г	0,1012 г
Кількісний вміст пеоніфлорину у півонії екстракті сухому	Не менше 1,5 мг	1	1,65 мг	1,68 мг	1,72 мг	1,61 мг	1,59 мг	1,66 мг	1,63 мг	1,58 мг
		2	1,71 мг	1,72 мг	1,67 мг	1,77 мг	1,75 мг	1,65 мг	1,73 мг	1,66 мг
		3	1,61 мг	1,67 мг	1,60 мг	1,59 мг	1,63 мг	1,65 мг	1,63 мг	1,62 мг

Висновки до розділу 5

1. Фармакологічними дослідженнями на щурах встановлено, що анксиолітичний ефект таблеток сублінгвальних виявляється у дозі 35 мг/кг, одночасно, крім психотропної дії, спостерігається активація пошукових та орієнтовно-дослідницьких поведінкових реакцій тварин. Таблетки сублінгвальні ефективно знижували рівень тривожності у щурів на рівні таблеток «Діазепам», що підтверджує наявність виражених анксиолітичних властивостей.

2. На моделі тесту «відкрите поле» встановлений вплив розробленого препарату на стрес-реакцію, яка є однією з основних причин тривожних розладів. Заявлена композиція достовірно зменшувала кількість перетнутих квадратів у 1,5 рази на рівні таблеток «Діазепам», що свідчить про поліпшення локомоторної активності у щурів, незважаючи на незнайомі умови. Тобто таблетки сублінгвальні в тесті «відкрите поле» виявляли седативну та анксиолітичну активність.

3. Вивчено стабільність таблеток сублінгвальних під час зберігання: експериментально визначено термін та умови зберігання – 24 місяці в блістерному пакуванні № 10 за температури не вище $(25 \pm 2)^\circ \text{C}$.

ВИСНОВКИ

На підставі проведених теоретичних та експериментальних досліджень вперше науково обґрунтовано склад твердого ЛЗ «Гліцифан» седативної дії у формі таблеток сублінгвальних з L-триптофаном, гліцином та півонії екстрактом сухим і розроблено технологію та методи контролю якості.

1. Аналіз літературних джерел показав, що розробка седативного ЛЗ на основі L-триптофану, гліцину та півонії екстракту сухого є перспективною. Ці АФІ спрямовані на лікування тривожних розладів, мають високу ефективність і мінімальні побічні ефекти.

2. За результатами маркетингового аналізу лікарських засобів, що містять амінокислоти, на ринку України, встановлено, що препарати у формі інфузій домінують (51,4 %), тоді як таблетованим формам належать лише 20 %. Важливо відзначити, що комбінації гліцину та триптофану, а також амінокислот з рослинними екстрактами на ринку відсутні. Це зумовлює необхідність розширення асортименту ЛЗ цієї групи шляхом розроблення таблеток сублінгвальних.

3. Експериментально обґрунтовано комбіновану ЛФ у вигляді таблеток сублінгвальних, що містять L-триптофан, гліцин та півонії екстракт сухий. Як допоміжні речовини обрано: неусилін – вологорегулювальний компонент; водний розчин ПВП – зволожувач та зв'язувальна речовина; ГПМЦ methocel K4M CR – мукоадгезивний агент; аспартам та ароматизатор м'ятний Mint clogorh – коригенти смаку та запаху. Раціональний вибір речовин дозволив забезпечити оптимальні фізико-хімічні та фармакотехнологічні показники таблеток.

4. На підставі технологічних досліджень розроблено оптимальну технологію виробництва таблеток сублінгвальних «Гліцифан» для терапії тривожних розладів. Визначено критичні стадії та параметри технологічного процесу отримання таблеток. Розроблену технологію препарату апробовано в умовах промислового виробництва ПАТ «ХФЗ «Червона зірка».

5. Опрацьовано методики ідентифікації та кількісного визначення гліцину, L-триптофану та півонії екстракту сухого у складі таблеток сублінгвальних. Вирішено ідентифікацію амінокислот проводити з допомогою ТШХ та хімічних реакцій; півонії екстракту сухого на наявність пеоніфлорину – методом ТШХ; кількісне визначення гліцину та триптофану – потенціометричним титруванням; визначення вмісту пеоніфлорину в екстракті – методом ВЕРХ.

6. Фармакологічними дослідженнями встановлено анксиолітичний ефект таблеток у дозі 35 мг/кг (з використанням тесту «піднесений хрестоподібний лабіринт»). Таблетки сублінгвальні ефективно знижували рівень тривожності у щурів на рівні таблеток «Діазепам», що підтверджує наявність виражених анксиолітичних властивостей. У тесті «відкрите поле» таблетки виявляли седативну та анксиолітичну активність.

7. Досліджено сумісність діючих та допоміжних речовин у складі таблеток методом термогравіметричного аналізу. Виявлено відсутність хімічної взаємодії між компонентами засобу за температури зберігання (25 ± 2) °C та підтверджено термічну стабільність препарату за температур до 180 °C, що дозволяє проводити сушіння за стандартних умов (50-60°C), які є загальноприйнятими для ЛЗ із рослинними екстрактами. Вивчено стабільність таблеток сублінгвальних «Гліцифан», визначено термін та умови зберігання – 24 місяці в блістерному пакуванні за температури не вище ($25 \pm 2^\circ$) C.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Mental disorders. *World Health Organization*. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders> (Date of access: 20.01.2025).
2. Institute of Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange (GHDx). URL: <https://ghdx.healthdata.org/> (Date of access: 20.01.2025).
3. Mental Health and COVID-19: Early evidence of the pandemic's impact. *World Health Organization*. 2022. URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/352189/WHO-2019-nCoV-Sci-Brief-Mental-health-2022.1-eng.pdf> (Date of access: 20.01.2025).
4. Malhi G. S., Mann J. J. Depression. *Lancet*. 2018. Vol. 392(10161). P. 2299–2312. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31948-2.
5. Major depressive disorder / W. Marx et al. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2023. Vol. 9(1). P. 44. DOI: 10.1038/s41572-023-00454-1.
6. Influence of child abuse on adult depression: moderation by the corticotropin-releasing hormone receptor gene / R. G. Bradley et al. *Archives of General Psychiatry*. 2008. Vol. 65(2). P. 190–200. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2007.26.
7. Childhood adversities and adult psychiatric disorders in the national comorbidity survey replication I: associations with first onset of DSM-IV disorders / J. G. Green et al. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2010. Vol. 67(2). P. 113–123. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.186.
8. Sullivan P. F., Neale M. C., Kendler K. S. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am. J. Psychiatry*. 2000. Vol. 157(10). P. 1552–1562. DOI: 10.1176/appi.ajp.157.10.1552.
9. A comprehensive nationwide study of the incidence rate and lifetime risk for treated mental disorders / C. B. Pedersen et al. *JAMA Psychiatry*. 2014. Vol. 71(5). P. 573–581. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2014.16.

10. The relationship of medical comorbidity and depression in older, primary care patients / J. M. Lyness et al. *Psychosomatics*. 2006. Vol. 47(5). P. 435–439. DOI: 10.1176/appi.psy.47.5.435.

11. Depressive disorder. *World Health Organization*. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders> (Date of access: 20.01.2025).

12. A systematic review and meta-regression of the prevalence and incidence of perinatal depression / C. A. Woody et al. *J. Affect. Disord.* 2017. Vol. 219. P. 86–92. DOI: 10.1016/j.jad.2017.05.003.

13. Socio-economic variations in the mental health treatment gap for people with anxiety, mood, and substance use disorders: results from the WHO World Mental Health (WMH) surveys / S. Evans-Lacko et al. *Psychol. Med.* 2018. Vol. 48(9). P. 1560–1571. DOI: 10.1017/S0033291717003336.

14. Van den Bosch M., Meyer-Lindenberg A. Environmental Exposures and Depression: Biological Mechanisms and Epidemiological Evidence. *Annu Rev. Public. Health*. 2019. Vol. 40. P. 239–259. DOI: 10.1146/annurev-publhealth-040218-044106.

15. A Swedish national twin study of lifetime major depression / K. S. Kendler et al. *Am. J. Psychiatry*. 2006. Vol. 163(1). P. 109–114. DOI: 10.1176/appi.ajp.163.1.109.

16. Hu Y., Yiu V., Clark R. Etiology of Depression: Biological and Environmental Factors in the Development of Depression. *Journal of Student Research*. 2021. Vol. 10(4). P. 1–8. DOI: 10.47611/jsrhs.v10i4.2017.

17. Saveanu R. V., Nemeroff C. B. Etiology of depression: genetic and environmental factors. *Psychiatr. Clin. North. Am.* 2012. Vol. 35(1). P. 51–71. DOI: 10.1016/j.psc.2011.12.001.

18. Posttraumatic stress disorder. *World Health Organization*. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/post-traumatic-stress-disorder> (Date of access: 20.01.2025).

19. Trauma and PTSD in the WHO World Mental Health Surveys / R. C. Kessler et al. *Eur. J. Psychotraumatol.* 2017. Vol. 8(5). P. 1353383. DOI: 10.1080/20008198.2017.1353383.
20. Posttraumatic stress disorder in the World Mental Health Surveys / K. C. Koenen et al. *Psychol. Med.* 2017. Vol. 47(13). P. 2260–2274. DOI: 10.1017/S0033291717000708.
21. New WHO prevalence estimates of mental disorders in conflict settings: a systematic review and meta-analysis / F. Charlson et al. *Lancet.* 2019. Vol. 394(10194). P. 240–248. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30934-1.
22. Українське суспільство в умовах війни : кол. монографія / С. Дембіцький та ін. Київ : Інститут соціології НАН України. 2022. 386 с.
23. Понад 8,5 мільйона українців мають ризик психічних розладів через війну – ВООЗ. URL: <https://www.ukrinform.ua/rubric-society/3567887-ponad-85-miljona-ukrainciv-maut-rizik-psihicnih-rozladiv-cerez-vijnu-vooz.html> (дата звернення: 20.01.2025).
24. Bandelow B., Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2015. Vol. 17(3). P. 327–335. DOI: 10.31887/DCNS.2015.17.3/bbandelow.
25. Bishop S. J. Neurocognitive mechanisms of anxiety: an integrative account. *Trends Cogn. Sci.* 2007. Vol. 11(7). P. 307–316. DOI: 10.1016/j.tics.2007.05.008.
26. Reavley N., Jorm A. F. Prevention and early intervention to improve mental health in higher education students: a review. *Early Interv. Psychiatry.* 2010. Vol. 4(2). P. 132–142. DOI: 10.1111/j.1751-7893.2010.00167.x.
27. Mental health atlas 2020. Geneva : World Health Organization, 2021. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240036703> (Date of access: 20.01.2025).
28. The global gap in treatment coverage for major depressive disorder in 84 countries from 2000-2019: A systematic review and Bayesian meta-regression analysis / M. Moitra et al. *PLoS Med.* 2022. Vol. 19(2). P. e1003901. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003901.

29. Pehrson A. L., Sanchez C. Serotonergic modulation of glutamate neurotransmission as a strategy for treating depression and cognitive dysfunction. *CNS Spectr.* 2014. Vol. 19(2). P. 121–133. DOI: 10.1017/S1092852913000540.

30. The action of antidepressants on the glutamate system: regulation of glutamate release and glutamate receptors / L. Musazzi et al. *Biol. Psychiatry.* 2013. Vol. 73(12). P. 1180–1188. DOI: 10.1016/j.biopsych.2012.11.009.

31. Bon E. The Place of Antipsychotics in the Treatment of Anxiety Disorders. *Neuroscience and Neurological Surgery.* 2024. Vol. 14. P. 01-03. DOI: 10.31579/2578-8868/316.

32. Clinical Use of Mood Stabilizers beyond Treatment for Bipolar Disorder: the REAP-MS Study / C.-K. Chen et al. *Asian Journal of Psychiatry.* 2023. Vol. 85. P. 103613. DOI: 10.1016/j.ajp.2023.103613.

33. Bon E. I. The Place of Mood Stabilizers in The Treatment of Anxiety Disorders. *Neuroscience and Neurological Surgery.* 2024. Vol. 14. P. 01–04. DOI: 10.31579/2578-8868/312.

34. The Use of Antidepressants, Anxiolytics, Sedatives and Hypnotics in Europe: Focusing on Mental Health Care in Portugal and Prescribing in Older Patients / M. Estrela et al. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2020. Vol. 17. P. 8612. DOI: 10.3390/ijerph17228612.

35. The effects of psychostimulants on cognitive functions in individuals with attention-deficit hyperactivity disorder: A systematic review / A. McKenzie et al. *Journal of Psychiatric Research.* 2022. Vol. 149. P. 252–259. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2022.03.018.

36. Gerbarg P., Brown R. Phytomedicines for Prevention and Treatment of Mental Health Disorders. *The Psychiatric clinics of North America.* 2013. Vol. 36(1). P. 37–47. DOI: 10.1016/j.psc.2012.12.004.

37. Danish Ahmad A. Review on Herbal Drugs in Treatment of Anxiety Disorder. *International Journal of Advanced Research in Science, Communication and Technology.* 2022. Vol. 2. P. 337–344. DOI: 10.48175/IJARSCT-4506.

38. Сучасна фітотерапія : навч. посіб. / С. В. Гарна та ін. Харків : Друкарня Мадрид. 2016. 580 с.
39. Hartman A. Amino Acids in the Treatment of Neurologic Disorders. *Ketogenic Diet and Metabolic Therapies*. 2022. P. 466–474. DOI: 10.1093/med/9780197501207.003.0035.
40. MacCannell A. D., Roberts L. D. Metabokines in the regulation of systemic energy metabolism. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2022. Vol. 67. P. 102286. DOI: 10.1016/j.coph.2022.102286.
41. Amino acid metabolism in health and disease / Z. N. Ling et al. *Signal Transduct. Target Ther.* 2023. Vol. 8(1). P. 345. DOI: 10.1038/s41392-023-01569-3.
42. Xiao F., Guo F. Impacts of essential amino acids on energy balance. *Mol. Metab.* 2022. Vol. 57. P. 101393. DOI: 10.1016/j.molmet.2021.101393.
43. Nagao K. Cognition and nutrition: the role of dietary protein and amino acids in cognitive health. *Current Opinion in Clinical Nutrition Metabolic Care*. 2023. Vol. 27(1). P. 40–46. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000987.
44. Amino acids. *MedlinePlus Encyclopedia*. The 9 essential amino acids are: histidine, isoleucine, leucine, lysine, methionine, phenylalanine, threonine, tryptophan, and valine. 2015. URL: <https://medlineplus.gov/ency/article/002222.htm> (Date of access: 20.01.2025).
45. Lopez M. J., Mohiuddin S. S. Biochemistry, Essential Amino Acids. 2024 Apr 30. *StatPearls*. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557845/> (Date of access: 20.01.2025).
46. Biochemistry : textbook / ed. E. S. Severina. 5th ed., rev. and add. Geotar-Media, 2015. 768 p.
47. Amino acids through the eyes of chemists, pharmacists, biologists : in 2 vol. / A. O. Syrovaya et al. Kharkiv .: Generous manor plus, 2014. Vol. 1. 228 p.
48. Hou Y., Yin Y., Wu G. Dietary essentiality of "nutritionally non-essential amino acids" for animals and humans. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2015. Vol. 240(8). P. 997–1007. DOI: 10.1177/1535370215587913.

49. De Koning T. J. Amino acid synthesis deficiencies. *Handb Clin. Neurol.* 2013. Vol. 113. P. 1775–1783. DOI: 10.1016/B978-0-444-59565-2.00047-2.
50. Protein and Amino Acid Requirements in Human Nutrition / World Health Organization. Geneva : World Health Organization, 2007. 284 p.
51. Marakhovsky Yu. H. Amino acids as medicines: from scientific achievements to clinical practice. *Experimental and Clinical Pharmacology* : Proceedings of the 3rd International Scientific and Practical Conference. Minsk, 2009. P. 27–34.
52. Le Floc'h N., Otten W., Merlot E. Tryptophan metabolism, from nutrition to potential therapeutic applications. *Amino Acids*. 2011. Vol. 41(5). P. 1195–205. DOI: 10.1007/s00726-010-0752-7.
53. Haleem D. Nutritional importance of tryptophan for improving treatment in depression and diabetes. *Nutrition Reviews*. 2022. Vol. 81(1). P. 133–149. DOI: 10.1093/nutrit/nuac042.
54. Role of essential amino acid tryptophan in causing sleep disorders and anxiety-depressive disorders / V. Karnaukhov et al. *Humans and their health*. 2022. Vol. 25(2). P. 13–23. DOI: 10.21626/vestnik/2022-2/02.
55. Effect of Tryptophan, Vitamin B₆, and Nicotinamide-Containing Supplement Loading between Meals on Mood and Autonomic Nervous System Activity in Young Adults with Subclinical Depression: A Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Study / N. Tsujita et al. *J. Nutr. Sci. Vitaminol (Tokyo)*. 2019. Vol. 65(6). P. 507–514. DOI: 10.3177/jnsv.65.507.
56. Multifarious Beneficial Effect of Nonessential Amino Acid, Glycine: A Review / M. A. Razak et al. *Oxid. Med. Cell Longev*. 2017. Vol. 2017. P. 1716701. DOI: 10.1155/2017/1716701.
57. Pérez-Torres I., Zuniga-Munoz A. M., Guarner-Lans V. Beneficial Effects of the Amino Acid Glycine. *Mini Rev. Med. Chem*. 2017. Vol. 17(1). P. 15–32. DOI: 10.2174/1389557516666160609081602.
58. Астахов А. Л. Гліцисед-КМП: просто амінокислота чи універсальні ліки проти стресу. *Ліки України*. 2004. № 1. С. 78.

59. Стрес-протективні ефекти гліцину в умовах експериментальної іммобілізації / В. М. Савченко та ін. *Проблеми безперервної медичної освіти та науки*. 2014. № 1. С. 68–71.

60. Макаренко О. В., Криворучко Т. М. Протипаркінсонічний профіль амантадину з гліцином у щурів за умов експериментального МФТП-паркінсонізму. *Вісник проблем біології і медицини*. 2018. № 1(142). С. 144–147.

61. Вивчення ефективності стреспротективної дії комбінації з екстрактами валеріани, меліси та гліцину / Л. С. Логойда та ін. *Південноукраїнський медичний науковий журнал*. 2013. № 6(06). С. 79–82.

62. Полякова В. В., Данченко Н. М., Весельський С. П. Особливості впливу таурину та гліцину на організм щурів за алоксаніндукованого цукрового діабету. *Медична та клінічна хімія*. 2013. Т. 15, № 1. С. 30–33.

63. Ecological-phytocenotic confinement and seasonal rhythm of development of *Paeonia anomala* L. in East Kazakhstan / S. Kubentayev et al. *Bulletin of the Karaganda University “Biology medicine geography Series”*. 2021. Vol. 103. P. 80–86. DOI: 10.31489/2021BMG3/80-86.

64. Wu S. H., Wu D. G., Chen Y. W. Chemical constituents and bioactivities of plants from the genus *Paeonia*. *Chem. Biodivers.* 2010. Vol. 7(1). P. 90–104. DOI: 10.1002/cbdv.200800148.

65. Phytochemical and biological studies of paeoniaceae / C. N. He et al. *Chem. Biodivers.* 2010. Vol. 7(4). P. 805–838. DOI: 10.1002/cbdv.200800341.

66. Фармакогнозія : базовий підруч. для студентів вищ. фармацевт. навч. закл. (фармац. ф-тів) IV рівня акредитації / В. С. Кисличенко ін. Харків : НФаУ : Золоті сторінки, 2015. 736 с.

67. Давидова І. О., Рубан О. А., Сліпченко Г. Д. Використання півонії незвичайної у медицині. *PLANTA+. Наука, практика та освіта* : матеріали IV наук.-практ. конф. з міжнар. участю, до 20-річчя каф. фармакогнозії та ботаніки Нац. мед. ун-ту ім. О. О. Богомольця, м. Київ, 20 лют. 2023 р. Київ, 2023. Т. 1. С. 227–228.

68. Effects of paeoniflorin on neurobehavior, oxidative stress, brain insulin signaling, and synaptic alterations in intracerebroventricular streptozotocin-induced cognitive impairment in mice / D. Wang et al. *Physiol. Behav.* 2018. Vol. 191. P. 12–20. DOI: 10.1016/j.physbeh.2018.03.016.

69. Neuroprotective effects of paeoniflorin in neurodegenerative diseases of the central nervous system / A. O. Manayi et al. *Phytochemistry Reviews*. 2017. Vol. 16. P. 1–9. DOI: 10.1007/s11101-017-9527-z.

70. Anxiolytic-like effects of paeoniflorin in an animal model of post traumatic stress disorder / Z. K. Qiu et al. *Metab. Brain. Dis.* 2018. Vol. 33(4). P. 1175–1185. DOI: 10.1007/s11011-018-0216-4.

71. Paeoniflorin exerts antitumor effects by inactivating S phase kinase-associated protein 2 in glioma cells / J. Ouyang et al. *Oncol. Rep.* 2018. Vol. 39(3). P. 1052–1062. DOI: 10.3892/or.2017.6175.

72. Paeoniflorin Inhibits Migration and Invasion of Human Glioblastoma Cells via Suppression Transforming Growth Factor β -Induced Epithelial-Mesenchymal Transition / Z. Wang et al. *Neurochem. Res.* 2018. Vol. 43(3). P. 760–774. DOI: 10.1007/s11064-018-2478-y.

73. Paeoniflorin inhibits the growth of bladder carcinoma via deactivation of STAT3 / J. Yang et al. *Acta Pharm.* 2018. Vol. 68(2). P. 211–222. DOI: 10.2478/acph-2018-0013.

74. Paeoniflorin ameliorates collagen-induced arthritis via suppressing nuclear factor- κ B signalling pathway in osteoclast differentiation / H. Xu et al. *Immunology*. 2018. Vol. 154(4). P. 593–603. DOI: 10.1111/imm.12907.

75. Protective effects of Paeoniflorin against AOPP-induced oxidative injury in HUVECs by blocking the ROS-HIF-1 α /VEGF pathway / S. Song et al. *Phyto-medicine*. 2017. Vol. 34. P. 115–126. DOI: 10.1016/j.phymed.2017.08.010.

76. Sarkytbayeva A. K., Kubentayev S. A., Kurmanbayeva M. S. Paeonia anomala (Paeoniaceae) component composition and antioxidant, antiradical and cytotoxic activity. *Bulletin of the Karaganda university. Biology. Medicine. Geography series*. 2023. Vol. 109(1). P. 167–174. DOI: 10.31489/2023BMG1/167-174.

77. Gendaram O. Antihyperlipidemic activity of *Paeonia anomala* L. *Academia Journal of Medicinal Plants*. 2018. Vol. 6(9). P. 269–275. DOI: 10.15413/ajmp.2018.0158.

78. Давидова І. О., Рубан О. А., Гербіна Н. А. Актуальність розробки сублінгвальних таблеток на основі сухого екстракту півонії для корекції порушень ЦНС. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали VII Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 24-25 листоп. 2022 р. Харків : НФаУ, 2022. С. 264–265.

79. Казакова П. А., Давидова І. О., Рубан О. А. Використання амінокислот у складі препаратів седативної дії. *Youth Pharmacy Science* : матеріали III Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 7-8 груд. 2022 р. Харків : НФаУ, 2022. С. 104–105.

80. Давидова І. О., Казакова П. А., Рубан О. А. Перспективи створення сублінгвальних таблеток седативної дії. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів* : матеріали XXIX Міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів, м. Харків, 19-21 квіт. 2023 р. Харків : НФаУ, 2023. С. 135–136.

81. Gadekar N. G., Gaikwad S. M., Katkar S. Review on Sublingual Tablet. *International Journal for Research in Applied Science and Engineering Technology*. 2024. Vol. 12(1). P. 1358–1363. DOI: 10.22214/ijraset.2024.58175.

82. Review on Sublingual Tablets-A Promising Formulation for Instant Action / T. G. Kanade et al. *International Journal on Pharmacy and Sciences*. 2023. Vol. 3(1). P. 1–6. DOI: 10.51626/ijps.2023.03.00012.

83. Deepak J., Choudhary N. K. Enhancing Sublingual Tablet Quality through QbD: Current Trends and Insights. *Precision Nanomedicine*. 2023. Vol. 6(3). P. 1099–1108. DOI: 10.33218/001c.88223.

84. Sublingual Tablets -An Updated Review / A. Thulluru et al. *Asian Journal of Pharmaceutical Research*. 2019. Vol. 9(2). P. 2231–5691. DOI: 10.5958/2231-5691.2019.00016.9.

85. Hua S. Advances in Nanoparticulate Drug Delivery Approaches for Sublingual and Buccal Administration. *Front Pharmacol.* 2019. Vol. 10. P. 1328. DOI: 10.3389/fphar.2019.01328.

86. Liang C., Lian H.-Z. Recent advances in lipophilicity measurement by reversed-phase high-performance liquid chromatography. *TrAC Trends in Analytical Chemistry.* 2015. Vol. 68. P. 28–36. DOI: 10.1016/j.trac.2015.02.009.

87. Xing L., Glen R. C. Novel methods for the prediction of logP, pK(a), and logD. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 2002. Vol. 42(4). P. 796–805. DOI: 10.1021/ci010315d.

88. Sabatino S., Paluch A. Predicting octanol/water partition coefficients using molecular simulation for the SAMPL7 challenge: comparing the use of neat and water saturated 1-octanol. *Journal of Computer-Aided Molecular Design.* 2021. Vol. 35(10). P. 1009–1024. DOI: 10.1007/s10822-021-00415-4.

89. Evaluation of the relationship between a pharmaceutical compound's distribution coefficient, log D and adsorption loss to polypropylene in urine and CSF / E. P. Kadar et al. *Bioanalysis.* 2010. Vol. 2(4). P. 755–767. DOI: 10.4155/bio.10.1.

90. Ruelle P. The n-octanol and n-hexane/water partition coefficient of environmentally relevant chemicals predicted from the mobile order and disorder (MOD) thermodynamics. *Chemosphere.* 2000. Vol. 40(5). P. 457–512. DOI: 10.1016/s0045-6535(99)00268-4.

91. The Rule of Five Revisited: Applying Log D in Place of Log P in Drug-Likeness Filters / S. Bhal et al. *Molecular pharmaceuticals.* 2007. Vol. 4. P. 556–560. DOI: 10.1021/mp0700209.

92. Relative hydrophobicity and lipophilicity of drugs measured by aqueous two-phase partitioning, octanol-buffer partitioning and HPLC. A simple model for predicting blood–brain distribution / N. Gulyaeva et al. *European journal of medicinal chemistry.* 2003. Vol. 38. P. 391–396. DOI: 10.1016/S0223-5234(03)00044-8.

93. Advances in the development of sublingual dosage forms / H. Moriwaki et al. *International Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2015. Vol. 87(5). P. 520–529. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2014.11.013.

94. Vijayan R., Ghosh P. Technological aspects of the formulation and development of sublingual tablets. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2017. Vol. 39. P. 107–113. DOI: 10.1016/j.jddst.2017.08.002.

95. Formulation and evaluation of sublingual tablets: An overview / S. Bansal et al. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2008. Vol. 97(5). P. 1637–1649. DOI: 10.1002/jps.21233.

96. Mishra P., Verma R. A review on formulation and development of sublingual tablets. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2014. Vol. 5(2). P. 471–480. DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.

97. Ghosh P., Shukla A. Formulation strategies of sublingual tablets: A review. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2018. Vol. 11(1). P. 9–16. DOI: 10.22159/ajpcr.2018.v11i1.18595.

98. Rowe R. C., Sheskey P. J., Owen S. C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6th ed. London : Pharmaceutical Press, 2009. 917 p.

99. Keerthana T., Subramanian S. Sublingual tablets: A review on formulation aspects, advantages, and applications. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2020. Vol. 25(8). P. 903–911. DOI: 10.1080/10837450.2019.1679872.

100. Bansal A. K., Agarwal V. Sublingual delivery systems: Design and applications. *International Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2010. Vol. 25(4). P. 271–278. DOI: 10.3109/0885579X.2010.492850.

101. Patel D., Patel N. Sublingual drug delivery systems. *Drug Delivery Technology*. 2013. Vol. 13(4). P. 49–56. DOI: 10.1016/j.ddtec.2013.09.004.

102. Innovative technologies in the development of sublingual drug delivery systems / X. Liu et al. *Pharmaceutical Technology*. 2011. Vol. 35(6). P. 53–59. DOI: 10.1002/phm.2010.1124.

103. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/> (дата звернення: 20.01.2025).

104. Tryptophan. *European Pharmacopoeia* / European Directorate for the Quality of Medicines Health Care. 8th ed. Strasbourg : Council of Europe, 2013. P. 3490.

105. Гліцин. *Державна Фармакопея України* / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 2. С. 169–170.

106. Півонії екстракт сухий. *Aroma-Zone*. URL: <https://aroma-zone.com.ua/ua/p341091640-ekstrakt-pion-paenoia.html> (дата звернення: 20.01.2025).

107. Lactose monohydrate. *European Pharmacopoeia* / European Directorate for the Quality of Medicines Health Care. 8th ed. Strasbourg : Council of Europe, 2013. P. 2584.

108. Microcrystalline cellulose. *European Pharmacopoeia* / European Directorate for the Quality of Medicines Health Care. 10th ed. Strasbourg : Council of Europe, 2019. P. 2146.

109. Povidone. *European Pharmacopoeia* / European Directorate for the Quality of Medicines Health Care. 10th ed. Strasbourg : Council of Europe, 2019. P. 3612–3615.

110. Hydroxypropyl methylcellulose. *European Pharmacopoeia* / European Directorate for the Quality of Medicines Health Care. 10th ed. Strasbourg : Council of Europe, 2019. P. 2914–2916.

111. Кросповідон. *Фармацевтична енциклопедія* : офіційний сайт. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/3742/krospovidon> (дата звернення: 20.01.2025).

112. Аспартам. *Фармацевтична енциклопедія* : офіційний сайт. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2894/aspartam> (дата звернення: 20.01.2025).

113. Maltodextrin. *European Pharmacopoeia* / European Directorate for the Quality of Medicines Health Care. 8th ed. Strasbourg : Council of Europe, 2013. P. 2689–2690.

114. Мальтодекстрин. *Фармацевтична енциклопедія* : офіційний сайт. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/7277/maltodekstrin> (дата звернення: 20.01.2025).

115. Sorbitol. *European Pharmacopoeia* / European Directorate for the Quality of Medicines Health Care. 8th ed. Strasbourg : Council of Europe, 2013. P. 3284–3286.

116. Сорбіт (Сорбітол). *Фармацевтична енциклопедія* : офіційний сайт. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/583/sorbit> (дата звернення: 20.01.2025).

117. Sucralose. *European Pharmacopoeia* / European Directorate for the Quality of Medicines Health Care. 8th ed. Strasbourg : Council of Europe, 2013. P. 3319–3321.

118. Сукралоза. *Фармацевтична енциклопедія* : офіційний сайт. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/7591/sukraloza> (дата звернення: 20.01.2025).

119. Коригенти. *Фармацевтична енциклопедія* : офіційний сайт. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/3688/korigenti> (дата звернення: 20.01.2025).

120. Magnesium aluminometasilicate. *European Pharmacopoeia* / European Directorate for the Quality of Medicines Health Care. 10th ed. Strasbourg : Council of Europe, 2019. P. 1799.

121. Магнію алюмометасилікат. *Фармацевтична енциклопедія* : офіційний сайт. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1295> (дата звернення: 20.01.2025).

122. *European Pharmacopoeia*. 5-th ed. Strasbourg : Council of Europe, 2005. 3503 p.

123. *European Pharmacopoeia*. 6-th ed. Strasbourg : EDQM, 2007. 3308 p.

124. Кальцію стеарат. *Фармацевтична енциклопедія* : офіційний сайт. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/3422/kalciyu-stearat> (дата звернення: 20.01.2025).

125. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2–ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.

126. European Pharmacopoeia. 10 ed. Strasbourg, 2019. 4370 p.
127. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
128. The Japanese Pharmacopoeia. 16th ed. 2011. 2309 p.
129. Компендіум. Лікарські препарати України. URL: <https://compendium.com.ua/> (дата звернення: 20.01.2025).
130. Davydova I. O., Ruban O. A., Herbina N. A. Pharmacological activity of amino acids and prospects for the creation of drugs based on them. *Annals of Mechnikov Institute*. 2022. № 4. P. 11–31. DOI: 10.5281/zenodo.7436701.
131. Давидова І. О., Рубан О. А. Аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку препаратів, які містять триптофан. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : матеріали II Міжнар. наук.-прак. конф., м. Харків, 13 жовт. 2022 р. Харків : НФаУ, 2022. С. 126.
132. Давидова І. О., Рубан О. А., Сліпченко Г. Д. Дослідження мінерального складу сухого екстракту півонії. *Проблеми та досягнення сучасної біотехнології* : матеріали III Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 24 бер. 2023 р. Харків : НФаУ, 2023. С. 157–158.
133. Давидова І. О., Казакова П. А., Рубан О. А. Дослідження фармако-технологічних та фізико-хімічних властивостей гліцину та L-триптофану. *Актуальні питання медико-біологічних і фармацевтичних наук* : матеріали III Всеукр. студент. наук.-практ. конф., м. Житомир, 30 берез. 2023 р. Житомир, 2023. С. 58–59.
134. Дослідження фізико-хімічних та фармакотехнологічних показників L-триптофану, гліцину та сухого екстракту півонії при розробці таблеток сублінгвальних / І. Давидова та ін. *Фітотерапія. Часопис*. 2023. № 1. С. 100–106. DOI: 10.32782/2522-9680-2023-1-100.
135. Kurakula M., Koteswara Rao G. S. N. Pharmaceutical assessment of polyvinylpyrrolidone (PVP): As excipient from conventional to controlled delivery

systems with a spotlight on COVID-19 inhibition. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2020. Vol. 60. P. 1–24. DOI: 10.1016/j.jddst.2020.102046.

136. Обґрунтування складу сублінгвальних таблеток для лікування порушень діяльності ЦНС / І. О. Давидова та ін. *Вісник фармації*. 2024. № 2(108). С. 37–42. DOI: 10.24959/nphj.24.145.

137. Formulation and Evaluation of New Glimepiride Sublingual Tablets / W. Al-Madhagi et al. *J. Pharm. (Cairo)*. 2017. Vol. 2017. P. 3690473. DOI: 10.1155/2017/3690473.

138. Pignatello R., Ferro M., Puglisi G. Preparation of solid dispersions of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with acrylic polymers and studies on mechanisms of drug-polymer interactions. *AAPS PharmSciTech*. 2002. Vol. 3(10). P. 35–45. DOI: 10.1208/pt030210.

139. Bio-fortification of Angelica gigas Nakai nano-powder using bio-polymer by hot melt extrusion to enhance the bioaccessibility and functionality of nutraceutical compounds / M. O. K. Azad et al. *Pharmaceuticals*. 2019. Vol. 13(1). P. 3. DOI: 10.3390/ph13010003.

140. Bruylants G., Wouters J., Michaux C. Differential scanning calorimetry in life science: thermodynamics, stability, molecular recognition and application in drug design. *Curr. Med. Chem.* 2005. Vol. 12(17). P. 2011–2020. DOI: 10.2174/0929867054546564.

141. Assessing compatibility of excipients selected for a sustained release formulation of bilberry leaf extract / T. Kolisnyk et al. *Brazilian J. Pharm. Sci.* 2022. Vol. 58. P. e19753. DOI: 10.1590/s2175-97902022e19753.

142. Kinetic biopharmaceutical studies of a new paracetamol–glucosamine analgetic drug / O. V. Vashchenko et al. *Biophys. Bull.* 2023. Vol. 50. P. 25–35. DOI: 10.26565/2075-3810-2023-50-03.

143. Thermodynamics and kinetics of joint action of antiviral agent tilorone and DMSO on model lipid membranes / N. A. Kasian et al. *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.* 2019. Vol. 1861(1). P. 123–129. DOI: 10.1016/j.bbamem.2018.08.007.

144. Drug Absorption Studies / ed. C. Ehrhardt, K.-J. Kim. Boston : Springer, 2008. 696 p. DOI: 10.1007/978-0-387-74901-3.
145. Chaturvedi P. R., Decker C. J., Odinecs A. Prediction of pharmacokinetic properties using experimental approaches during early drug discovery. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2001. Vol. 5(4). P. 452–463. DOI: 10.1016/S1367-5931(00)00228-3.
146. Avdeef A. Absorption and Drug Development: Solubility, Permeability, and Charge State. Wiley, 2012. 698 p. DOI: 10.1002/9781118286067.
147. Jackson K., Young D., Pant S. Drug–excipient interactions and their affect on absorption. *Pharm. Sci. Technolo. Today.* 2000. Vol. 3(10). P. 336–345. DOI: 10.1016/S1461-5347(00)00301-1.
148. Lipid-aminoacid interactions: A study of tryptophan effects on dipalmitoyl-phosphatidylcholine multilamellar liposomes / G. Albertini et al. *Chem. Phys. Lipids.* 1989. Vol. 50. P. 143–153. DOI: 10.1016/0009-3084(89)90038-8.
149. Popova A. V., Hinch D. K. Specific interactions of tryptophan with phosphatidylcholine and digalactosyldiacylglycerol in pure and mixed bilayers in the dry and hydrated state. *Chem. Phys. Lipids.* 2004. Vol. 132. P. 171–184. DOI: 10.1016/j.chemphyslip.2004.06.003.
150. Interaction of tryptophan with lecithin liposomes: NMR and turbidity studies / V. Viti et al. *Physiol. Chem. Phys. Med. NMR.* 1985. Vol. 17(4). P. 413–420.
151. Ващенко О. В. Індивідуальні та спільні взаємодії компонентів лікарських препаратів з модельними ліпідними мембранами : дис. ... д-ра фіз.-мат. наук / ХНУ ім. Каразіна. Харків, 2019. 363 с.
152. Solubility enhancement of a poorly water soluble drug by forming solid dispersions using mechanochemical activation / B. Rojas-Oviedo et al. *Indian J. Pharm. Sci.* 2012. Vol. 74(6). P. 505–511. DOI: 10.4103/0250-474X.110576.
153. Biopharmaceutical studies of a novel sedative drug based on glycine and tryptophan in model membrane medium: revealing of bioavailability and synergistic properties / O. V. Vashchenko et al. *Condensed Matter Low-Temperature Physics* : IV International Conference, June 3–7, 2024, Kharkiv, 2024. P. 163.

154. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських засобів. Повідомлення 17. Мукоадгезійні таблетки: характеристика лікарської форми, вимоги, підходи до розробки, дослідження таблеток, підбір допоміжних речовин / О. І. Гордієнко та ін. *Фармацевтичний часопис*. 2015. № 1. С. 126–133.

155. The Preparation and Evaluation of Cyanocobalamin Mucoadhesive Sublingual Tablets / A. Ma'ali et al. *Pharmaceuticals*. 2023. Vol. 16(10). P. 1412. DOI: 10.3390/ph16101412.

156. Sublingual protein delivery by a mucoadhesive patch made of natural polymers / A. Paris et al. *Acta Biomaterialia*. 2021. Vol. 128. P. 222–235. DOI: 10.1016/j.actbio.2021.04.024.

157. McCrystal C. B., Ford J. L., Rajabi-Siahboomi A. R. Water distribution studies within cellulose ethers using differential scanning calorimetry. 2. Effect of polymer substitution type and drug addition. *J. Pharm. Sci.* 1999. Vol. 88(8). P. 797–801. DOI: 10.1021/js9804260.

158. Structure and behavior in hydrophilic matrix sustained release dosage forms: 4. Studies of water mobility and diffusion coefficients in the gel layer of HPMC tablets using NMR imaging / A. R. Rajabi-Siahboomi et al. *Pharm. Res.* 1996. Vol. 13(3). P. 376–380. DOI: 10.1023/A:1016084224084.

159. Biopharmaceutical studies of a novel sedative sublingual lozenge based on glycine and tryptophan: A rationale for mucoadhesive agent selection / O. V. Vashchenko et al. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2024. Vol. 203. P. 114469. DOI: 10.1016/j.ejpb.2024.114469.

160. Intercomponent biopharmaceutical interactions in a new sedative drug based on glycine and tryptophan / O. V. Vashchenko et al. *Nanobiophysics: fundamental and applied aspects* : The 8th International Conference, 3-6 October 2023. Kyiv : Institute of Physics of NAS of Ukraine, 2023. P. 95.

161. Assessment of drug release and permeation in model lipid membranes: a kinetic approach / O. V. Vashchenko et al. *IX з'їзд Українського біофізичного товариства*. Київ, 2023. С. 42–44.

162. Srisuntorn P., Bhalang K., Arirachakaran P. HPMC Based Mucoadhesive for Delivery of Triamcinolone Acetonide: Mucoadhesion and Drug Release Properties, An In Vitro Study. *J. Dent. Assoc. Thai.* 2018. Vol. 68(2). P. 121–131. DOI: 10.14456/jdat.2018.17.

163. Давидова І. О., Сліпченко Г. Д., Рубан О. А. Вибір допоміжних речовин для корекції смаку та запаху таблеток сублінгвальних. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : матеріали ІІІ Міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. 100-річчю з Дня народж. Д. П. Сала, м. Харків, 24 листоп. 2023 р. Харків : НФаУ, 2023. С. 270–271.

164. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2-ге вид., перероб. і допов. Харків : НФаУ : Оригінал, 2012. Ч. 1. 694 с.

165. Давидова І. О., Рубан О. А. Сучасні методи аналізу смаку при роботі складу лікарських препаратів. *Індустрія 4.0: сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі* : матеріали І Міжнар. наук.-практ. конф. з нагоди 95-річчя І. М. Перцева, м. Харків, 16 трав. 2024 р. Харків : НФаУ, 2024. С. 42–43.

166. Application of thermal analysis to the study of antituberculosis drugs-excipient compatibility / E. Pereira et al. *J. Therm. Anal. Calorim.* 2013. Vol. 115(3). P. 2303–2309. DOI: 10.1007/s10973-013-3050-2.

167. Compatibility study of tretinoin with several pharmaceutical excipients by thermal and non-thermal techniques / I. P. De Barros Lima et al. *J. Therm. Anal. Calorim.* 2014. Vol. 120. P. 733–747. DOI:10.1007/s10973-014-4295-0.

168. Neto H. S., Novák Cs., Matos J. R. Thermal analysis and compatibility studies of prednicarbate with excipients used in semi solid pharmaceutical form. *J. Therm. Anal. Calorim.* 2009. Vol. 97(1). P. 367–374. DOI:10.1007/s10973-009-0234-x.

169. Highly sensitive detection of tryptophan (Trp) in serum based on diazo-reaction coupling with Surface-Enhanced Raman Scattering and colorimetric assay / M. Fan et al. *Anal. Chim. Acta.* 2020. Vol. 1119. P. 52–59. DOI: 10.1016/j.aca.2020.04.039.

170. Elevated plus maze test combined with video tracking software to investigate the anxiolytic effect of exogenous ketogenic supplements / C. Ari et al. *Journal of Visualized Experiments*. 2019. Vol. 7 P. 143. DOI: 10.3791/58396.

171. Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays / ed. H. G. Vogel. 3rd ed. Berlin ; New York : Springer Science Business Media, 2007. 2068 p.

172. Лікарські засоби. Випробування стабільності. Настанова з якості 42-3.3:2004. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2012. URL: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-3-3-200> (дата звернення: 20.01.2025).

ДОДАТКИ

Додаток А

**Препарати на основі амінокислот,
наявні на фармацевтичному ринку України**

	Назва лікарського засобу	Форма випуску	Склад лікарського засобу	Виробник
	1	2	3	4
1	L-лізину есцинат	Розчин для ін'єкцій	1 мл розчину містить есцинової солі 2,6-діаміногексанової кислоти, в перерахуванні на 100 % речовину 1,0 мг	ПАТ «Галичфарм», Україна
2	Ангіо-Бетаргін	Розчин для інфузій	1 пляшка (100 мл розчину) містить: аргініну гідрохлориду 4,2 г	ТОВ "Ворватс Фарма", Україна
3	Аргілайф	Розчин для інфузій	1 мл містить аргініну гідрохлориду – 42 мг	Корпорація «Артеріум», Україна
4	Аргітек	Розчин для інфузій	1 мл розчину містить аргініну глутамату 8 мг	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна
5	Глутаргін	Таблетки	1 таблетка містить аргініну глутамату 250 мг (0,25 г)	ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна
6	Глутаргін	Таблетки	1 таблетка містить аргініну глутамату 750 мг (0,75 г)	ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна
7	Глутаргін	Розчин для ін'єкцій	1 мл розчину містить аргініну глутамату 40 мг	ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна
8	Глутаргін	Розчин для ін'єкцій	1 мл розчину містить аргініну глутамату 200 мг	ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна
9	Глутаргін Алкоклін	Таблетки	1 таблетка містить аргініну глутамату 1 г	ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна
10	Глутаргін	Концентрат для розчину для інфузій	1 мл препарату містить аргініну глутамату 400 мг	ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна
11	Глутаргін Алкоклін	Порошок для орального розчину	1 пакет (3 г) містить аргініну глутамату 1 г	ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна
12	Лібра	Розчин для інфузій	100 мл розчину містять аргініну гідрохлориду 4,2 г (у 1000 мл міститься 200 ммоль аргініну та 200 ммоль хлоридів)	ПАТ «Інфузія», Україна
13	Саргін	Розчин для інфузій	1 мл розчину містить L-аргініну гідрохлориду 42 мг	АТ «Фармак», Україна

Продовження дод. А

1	2	3	4	5
14	Саргін	Розчин оральний	1 мл розчину містить Аргініну аспартат (L-аргініну аспартат) – 200 мг	АТ «Фармак», Україна
15	Соларгін	Розчин для інфузій	1 мл розчину містить аргініну гідрохлориду 42 мг	Дочірнє підприємство «Фарматрейд», Україна
16	Тівомакс-Дарниця	Розчин для інфузій	1 мл розчину містить аргініну гідрохлориду 42 мг	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна
17	Тівомакс А	Розчин оральний	1 мл розчину містить L-аргініну L-аспартату 200 мг	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна
18	Тівортін	Розчин для інфузій	1 мл містить 42 мг аргініну гідрохлориду (у 100 мл міститься 20 ммоль аргініну та 20 ммоль хлоридів)	ТОВ «Юрія-Фарм», Україна
19	Тівортін аспартат	Розчин оральний	1 мл розчину містить L-аргініну аспартату 200 мг	ТОВ «Юрія-Фарм», Україна
20	Амінол	Розчин для інфузій	діючі речовини: 1 мл розчину містить: аланіну – 6,4 мг; аргініну гідрохлориду – 6,4 мг; валіну – 4,9 мг; гістидину гідрохлориду моногідрату – 3,2 мг; гліцину – 8,0 мг; ізолейцину – 4,4 мг; лейцину – 9,8 мг; лізину гідрохлориду – 11,5 мг; метіоніну – 5,7 мг; проліну – 6,4 мг; треоніну – 4,3 мг; триптофану – 1,44 мг; фенілаланіну – 7,0 мг	ТОВ «Юрія-Фарм», Україна
21	Гліцин	Таблетки сублінгвальні	1 таблетка містить 100 мг гліцину	ТОВ "Арпimed" Республіка Армєнія
22	Гліцин	Таблетки сублінгвальні	1 таблетка містить 100 мг гліцину	ПрАТ «Червона зірка», Україна
23	Гліцин-Здоров'я	Таблетки сублінгвальні	1 таблетка містить гліцину 100 мг	ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна
24	Гліцин-Дарниця	Таблетки сублінгвальні	1 таблетка містить гліцину (в перерахуванні на 100 % сухої речовини) 100 мг	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна
25	Гліцисед	Таблетки	1 таблетка містить гліцину у перерахуванні на 100 % речовину 100 мг	ПАТ «Київмедпрепарат», Україна
26	Глутамінова кислота	Таблетки, вкриті плівковою оболонкою	діюча речовина: 1 таблетка містить L-глутамінової кислоти 250 мг	АТ «Київський вітамінний завод», Україна
27	Метіонін	Таблетки, вкриті оболонкою	діюча речовина: 1 таблетка містить DL-метіоніну 250 мг	АТ «Київський вітамінний завод», Україна

Продовження дод. А

1	2	3	4	5
28	Гепта-Мерц	Гранули	1 пакет містить 3 г L-орнітин- L-аспартату	Acino Мерц Фарма ГмбХ і Ко. КГаА/Merz Pharma GmbH & Co. КГаА. Німеччина
29	Гепта-Мерц	Концентрат для розчину для інфузій	10 мл концентрату містять L-орні- тину-L-аспартату 5 г	Acino Мерц Фарма ГмбХ і Ко. КГаА/ Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Німеччина
30	Гепатокс	Концентрат для розчину для інфузій	1 мл концентрату містить L-орні- тину-L-аспартату 500 мг	Холопак Ферпакунгс- технік ГмбХ., Німеч- чина
31	Гептор- Фармекс	Концентрат для розчину для інфузій	діюча речовина: L-орнітину- L-аспартат	ТОВ «Фармекс груп», Україна
32	Гептор- Фармекс	Гранули	1 пакет містить 3 г L-орнітину- L-аспартату	ТОВ «Фармекс груп», Україна
33	Ларнамин	Гранули для орального розчину	1 саше містить: L-орнітину-L-аспар- тат у перерахуванні на 100 % рече- вину – 3 г	АТ «Фармак», Україна
34	Ларнамин	Концентрат для розчину для інфузій	1 мл препарату містить L-орнітину-L- аспартату у перерахуванні на 100 % речовину 500 мг	АТ «Фармак», Україна
35	Стимол	Порошок ши- пучий для приготування орального розчину	1 пакетик містить цитруліну малату 1 г (еквівалентно 566,44 мг L-цитру- ліну та 433,56 мг DL-яблучної кислоти (Е 296))	Biocodex, Франція
36	Стимол	Розчин оральний	1 пакетик містить цитруліну малату 1 г	Biocodex, Франція
37	Медихронал- Дарниця	Гранули	пакет № 1: діюча речовина: 1 пакет містить: глюкози моногідрату 17,5 г; пакет № 2: діючі речовини: 1 пакет містить: гліцину 7 г; натрію форміату 3,5 г	ПрАТ «Фармацевтич- на фірма «Дарниця», Україна
38	Квадевіт	Таблетки, вкриті плівковою оболонкою	1 таблетка містить: вітаміну А – 2500 МО; вітаміну Е – 3 мг; вітаміну В1 – 2,5 мг; вітаміну В2 – 2,5 мг; вітаміну В6 – 2 мг; фолі- євої кислоти – 0,1 мг; рутину – 10 мг; нікотинамід – 20 мг; вітаміну С – 75 мг; вітаміну В12 – 10 мкг; L-Глу- тамінової кислоти – 50 мг; DL-Метіо- ніну – 50 мг; кальцію D-пантотенату – 5 мг; фітину – 30 мг; калію – 10,5 мг; міді – 0,4 мг	АТ «Київський віта- мінний завод», Україна

1	2	3	4	5
39	Декамевіт	Таблетки, вкриті плівковою оболонкою	1 таблетка містить: вітаміну А 6600 МО; вітаміну Е (α-токоферолу ацетату) або сухого вітаміну Е 50 % 10 мг; вітаміну В1 (тіаміну гідрохлориду) 20 мг; вітаміну В2 (рибофлавіну) 10 мг; вітаміну В6 (піридоксину гідрохлориду) 20 мг; вітаміну С (кислоти аскорбінової) 200 мг; фолієвої кислоти (вітаміну Вс) 2 мг; нікотинамід (вітаміну РР) 50 мг; рутину (вітаміну Р) 20 мг; метіоніну 200 мг; вітаміну В12 (ціанокобаламіну) 0,1 мг	АТ «Київський вітамінний завод», Україна
40	Аміноплазмаль Гепа – 10 %	Розчин для інфузій	1000 мл розчину містять ізолейцину 8,8 г; лейцину 13,6 г; лізину ацетату 10,6 г (еквівалентно лізину 7,51 г); метіоніну 1,2 г; фенілаланіну 1,6 г; треоніну 4,6 г; триптофану 1,5 г; валіну 10,6 г; аргініну 8,8 г; гістидину 4,7 г; гліцину 6,3 г; аланіну 8,3 г; проліну 7,1 г; кислоти аспарагінової 2,5 г; аспарагіну моногідрату 0,55 г (еквівалентно аспарагіну 0,48 г); ацетилцистеїну 0,8 г (еквівалентно цистеїну 0,59 г); кислоти глютамінової 5,7 г; орнітину гідрохлориду 1,66 г (еквівалентно орнітину 1,3 г); серину 3,7 г; ацетилтирозину 0,86 г (еквівалентно тирозину 0,7 г); вміст амінокислот – 100 г/л; загальний вміст азоту – 15,3 г/л; концентрація електролітів: натрій – 0,3 ммоль/л; ацетати – 51 ммоль/л; хлориди – 10 ммоль/л	Б. Браун Мельзунген АГ, Німеччина
41	Аміноплазмаль Б.Браун 10 % Е	Розчин для інфузій	Ізолейцин – 5,0; лейцин – 8,90 г; лізину гідрохлорид – 8,56 г (еквівалентно лізину – 6,85 г); метіонін – 4,40 г; фенілаланін – 4,70 г; треонін – 4,20 г; триптофан – 1,60 г; валін – 6,20 г; аргінін – 11,50 г; гістидин – 3,0 г; аланін – 10,50 г; гліцин – 12,00 г; кислота аспарагінова – 5,60 г; кислота глютамінова – 7,20 г; пролін – 5,50 г; серин – 2,30 г; тирозин – 0,40 г; натрію ацетат, тригідрат – 2,858 г; натрію гідроксид – 0,360 г; калію ацетат – 2,453 г; магнію хлорид, гексагідрат – 0,508 г; динатрію фосфат, додекагідрат – 3,581 г. Концентрації електролітів (ммоль/л): натрій – 50; калій – 25; магній – 2,5; ацетати – 46; хлориди – 52; фосфати – 10; цитрат – 2,0	Б. Браун Мельзунген АГ, Німеччина

Продовження дод. А

1	2	3	4	5
42	Аміностерил Н-Геп	Розчин для інфузій	1000 мл розчину містить діючі речовини: L-ізолейцину 10,4 г; L-лейцину 13,09 г; L-лізину моноацетату 9,71 г; (L-лізину) 6,88 г; L-метіоніну 1,1 г; N-ацетил-L-цистеїну 0,7 г; (L-цистеїну) 0,52 г; L-фенілаланіну 0,88 г; L-треоніну 4,4 г; L-триптофану 0,7 г; L-валіну 10,08 г; L-аргініну 10,72 г; L-гістидину 2,8 г; кислоти амінооцтової 5,82 г; L-аланіну 4,64 г; L-проліну 5,73 г; L-серину 2,24 г; кислоти оцтової льодяної 4,42 г	Фрезеніус Кабі Австрія ГмбХ, Австрія
43	Кабівен Периферичний	Емульсія для інфузій	Склад препарату після змішування 3-х камер: Діючі речовини (2400 мл/1920 мл/1440 мл): Олія соєва очищена – 85/68/51г; Глюкози моногідрат, що відповідає глюкозі безводній – 178 (162)/143 (130)/107 (97) г; Аланін – 8,0/6,4/4,8 г; Аргінін 5,6/4,5/3,4 г; Кислота аспарагінова – 1,7/1,4/1,0 г; Валін – 3,6/2,9/2,2 г; Гістидин – 3,4/2,7/2,0 г; Гліцин – 4,0/3,2/2,4г; Кислота глутамінова – 2,8/2,2/1,7 г; Ізолейцин – 2,8/2,2/1,7 г; Лейцин – 4,0/3,2/2,4 г; Лізину гідрохлорид, що відповідає лізину – 5,6 (4,5)/4,5(3,6)/3,4(2,7) г; Метіонін – 2,8/2,2/1,7г; Пролін – 3,4/2,7/2,0 г; Серин – 2,2/1,8/1,4 г; Тирозин – 0,12/0,092/0,069 г; Треонін – 2,8/2,2/1,7 г; Триптофан – 0,95/0,76/0,57 г; Фенілаланін – 4,0/3,2/2,4 г; Кальцію хлориду дигідрат, що відповідає кальцію хлориду – 0,49 (0,37)/0,39(0,30)/0,29(0,22)г; Натрію гліцерофосфат безводний – 2,5/2,0/1,5 г; Магнію сульфату гептагідрат, що відповідає магнію сульфату – 1,6 (0,80)/1,3(0,64)/0,99(0,48)г; Калію хлорид – 3,0/2,4/1,8 г; Натрію ацетату тригідрат, що відповідає натрію ацетату – 4,1 (2,4)/3,3(2,0)/2,5(1,5)	Фрезеніус Кабі АБ, Швеція

1	2	3	4	5
44	СмофКабівен центральный	Емульсія для інфузій	Склад препарату після змішування 3- х камер: Діючі речовини (986/1477/1970/2463мл): Аланін – 7,0/10,5/14/17,5 г; Аргінін – 6,0/9,0/12,0/15,0г; Гліцин – 5,5/8,2/ 11/13,8г; Гістидин – 1,5/2,2/3,0/3,7 г; Ізолейцин – 2,5/3,8/5/6,2г; Лейцин – 3,7/5,6/7,4/9,4г; Лізин (у вигляді лі- зину ацетату) – 3,3/5/6,6/8,4г; Метію- нін – 2,2/3,2/4,3/5,4г; Фенілаланін – 2,6/3,8/5,1/6,4г, Пролін – 5,6/8,4/11,2/ 14,0г; Серин – 3,2/4,9/6,5/8,1г; Тау- рин – 0,50/0,75/1,0/1,2г; Треонін – 2,2/3,3/4.4/5,4 г; Триптофан – 1,0/1,5/ 2,0/2,5г; Тирозин – 0,20/0,30/0,40/ 0,49г; Валін – 3,1/4,6/6,2/7,6г; Каль- цію хлорид (у вигляді кальцію хло- риду дигідрату) – 0,28/0,42/0.56/ 0,69г; Натрію гліцерофосфат (у ви- гляді натрію гліцерофосфату гідрату) – 2,1/3,1/4,2/5,2г; Магнію сульфат (у вигляді магнію сульфату гептагід- рату) – 0,60/0,90/1,2/1,5г; Калію хло- рид – 2,2/3,4/4,5/5,7г; Натрію ацетат (у вигляді натрію ацетату тригідрату) – 1,7/2,6/3,4/4.2г; Цинку сульфат (у вигляді цинку сульфату гептагідрату) – 0,0065/0,0097/0,013/0,016г; Глюкоза (у вигляді глюкози моногідрату) – 125/187/250/313г; Олія соєва рафіно- вана – 11,3/16,9/22,5/28,1г; Тригліце- риди середнього ланцюга – 11,3/16,9/ 22,5/28,1г; Олія оливкова рафінована – 9,4/14,1/18,8/23,4г; Риб'ячий жир, насичений омега-3 жирними кисло- тами – 5,6/8,4/11,3/14,0г	Фрезеніус Кабі АБ, Швеція
45	Олімель N7E	Емульсія для інфузій	Склад емульсії після змішування вмі- сту 3 камер: Діючі речовини (1000/1500/2000мл): Аланін – 6,41/ 9,61/12,82г; Аргінін – 4,34/6,51/8,68г; Кислота аспарагінова – 1,28/1,92/ 2,56г; Кислота глутамінова – 2,21/ 3,32/4,42г; Гліцин – 3,07/4,60/6,14г; Гістидин – 2,64/3,97/5,29г; Ізолейцин	Бакстер С.А., Бельгія

1	2	3	4	5
			– 2,21/3,32/4,42г; Лейцин – 3,07/4,60/6,14г; Лізину ацетат (що еквівалентно лізину) – 4,88/7,31/9,75г (3,48/5,23/6,97г); Метіонін – 2,21/3,32/4,42г; Фенілаланін – 3,07/4,60/6,14г; Пролін – 2,64/3,97/5,29г; Серин – 1,75/2,62/3,50г; Треонін – 2,21/3,32/4,42г; Триптофан – 0,74/1,10/1,47г; Тирозин – 0,11/0,17/0,22г; Валін – 2,83/4,25/5,66г; Натрію ацетату тригідрат – 1,50/2,24/2,99г; Калію хлорид – 2,24/3,35/4,47г; Магнію хлориду гексагідрат – 0,81/1,22/1,62г; Натрію гліцерофосфат, гідратований – 3,67/5,51/7,34г; Глюкоза, моногідрат (що еквівалентно глюкозі безводній) – 154,00/231,00/308,00г (140,00/210,00/280,00г); Кальцію хлорид, дигідрат – 0,52/0,77/1,03г; олія оливкова рафінована; олія соєва рафінована – 40,00/60,00/80,00г	
46	Олімель N4E	Емульсія для інфузій	Склад емульсії після змішування вмісту 3 камер: Діючі речовини (1000/1500/2000мл): Аланін – 3,66/5,50/7,33г; Аргінін – 2,48/3,72/4,96г; Кислота аспарагінова – 0,73/1,10/1,46г; Кислота глутамінова – 1,26/1,90/2,53г; Гліцин – 1,76/2,63/3,51г; Гістидин – 1,51/2,26/3,02г; Ізолейцин – 1,26/1,90/2,53г; Лейцин – 1,76/2,63/3,51г; Лізину ацетат (що еквівалентно лізину) – 2,81/4,21/5,62г (1,99/2,99/3,98г); Метіонін – 1,26/1,90/2,53г; Фенілаланін – 1,76/2,63/3,51г; Пролін – 1,51/2,26/3,02г; Серин – 1,00/1,50/2,00г; Треонін – 1,26/1,90/2,53г; Триптофан – 0,42/0,64/0,85г; Тирозин – 0,06/0,10/0,13г; Валін – 1,62/2,43/3,24г; Натрію ацетату тригідрат – 1,16/1,73/2,31г; Калію хлорид – 1,19/1,79/2,38г; Магнію хлориду гексагідрат – 0,45/0,67/0,90г; Натрію гліцерофосфат, гідратований – 1,91/2,87/3,82г; Глюкоза, моногідрат (що еквівалентно глюкозі безводній) – 82,50/123,75/165,00г (75,00/112,50/150,00г); Кальцію хлорид, дигідрат – 0,30/0,44/0,59г; Олія оливкова рафінована та олія соєва рафінована – 30,00/45,00/60,00г	Бакстер С.А., Бельгія

1	2	3	4	5
47	Олімель N9E	Емульсія для інфузій	Склад емульсії після змішування вмісту 3 камер: Діючі речовини (1000/1500/2000мл) : Аланін – 8,24/12,36/16,48г; Аргінін – 5,58/8,37/11,16г; Кислота аспарагінова – 1,65/2,47/3,30г; Кислота глутамінова – 2,84/4,27/5,69г; Гліцин – 3,95/5,92/7,90г; Гістидин – 3,40/5,09/6,79г; Ізолейцин – 2,84/4,27/5,69г; Лейцин – 3,95/5,92/7,90г; Лізину ацетат (що еквівалентно лізину) – 6,32/9,48/12,64г (4,48/6,72/8,96г); Метіонін – 2,84/4,27/5,69г; Фенілаланін – 3,95/5,92/7,90г; Пролін – 3,40/5,09/6,79г; Серин – 2,25/3,37/4,50г; Треонін – 2,84/4,27/5,69г; Триптофан – 0,95/1,42/1,90г; Тирозин – 0,15/0,22/0,30г; Валін – 3,64/5,47/7,29г; Натрію ацетату тригідрат – 1,50/2,24/2,99г; Калію хлорид – 2,24/3,35/4,47г; Магнію хлориду гексагідрат – 0,81/1,22/1,62г; Натрію гліцерофосфат, гідратований – 3,67/5,51/7,34; Глюкоза, моногідрат (що еквівалентно глюкозі безводній) – 121,00/181,50/242,00г (110,00/165,00/220,00г); Кальцію хлорид, дигідрат – 0,52/0,77/1,03г; олія оливкова рафінована та олія соєва рафінована – 40,00/60,00/80,00	Бакстер С.А., Бельгія
48	Нутрифлекс Ліпід спеціальний	Емульсія для інфузій	Діючі речовини (у 625/1250/1875мл): готова для застосування емульсія після змішування вмісту камер містить: Глюкоза, моногідрат (еквівалентно глюкозі безводній) – 99/198/297г (90/180/270г), Натрію дигідрофосфат дигідрат – 1,56/3,12/4,68г, Цинку ацетат дигідрат – 4,39/8,78/13,17мг, Олія соєва рафінована – 12,5/25/37,5г, Тригліцериди середнього ланцюга – 12,5/25/37,5г, Ізолейцин – 2,06/4,11/6,16г, Лейцин – 2,74/5,48/8,22г, Лізину гідрохлорид (еквівалентно лізину) – 2,49/4,98/7,46г (1,99/3,98/5,96г), Метіонін – 1,71/3,42/5,13г, Фенілаланін – 3,08/6,15/9,22г, Треонін – 1,59/3,18/4,76, Триптофан – 0,50/1,00/	Б. Браун Мельзунген АГ, Німеччина

1	2	3	4	5
			1,50г, Валін – 2,26/4,51/6,76г, Аргінін – 2,37/4,73/7,09г, Гістидину гідрохлорид моногідрат (еквівалентно гістидину) – 1,48/2,96/4,44г (1,10/2,19/3,29г), Аланін – 4,25/8,49/12,73г, Кислота аспарагінова – 1,32/2,63/3,94г, Кислота глутамінова – 3,07/6,14/9,20г), Гліцин – 1,45/2,89/4,33г, Пролін – 2,98/5,95/8,93г, Серин – 2,63/5,25/7,88г, Натрію гідроксид – 0,732/1,464/2,196г, Натрію хлорид – 0,237/0,473/0,710г, Натрію ацетат тригідрат – 0,157/0,313/0,470г, Калію ацетат – 2,306/4,611/6,917г, Магнію ацетат тетрагідрат – 0,569/1,137/1,706г, Кальцію хлорид дигідрат – 0,390/0,779/1,168г	
49	Нутрифлекс Ліпід Пері	Емульсія для інфузій	Діючі речовини (у 1250/1875мл): готова для застосування емульсія після змішування вмісту камер містить: Глюкоза, моногідрат (еквівалентно глюкозі безводній) – 88/132г (80/120г), Натрію дигідрофосфат дигідрат – 1,17/1,755г, Цинку ацетат дигідрат – 6,625/9,938мг, Олія соєва рафінована – 25/37,5г, Тригліцериди середнього ланцюга – 25/37,5г, Ізолейцин – 2,34/3,51г, Лейцин 3,13/4,70г, Лізину гідрохлорид (еквівалентно лізину) – 2,84/4,26г (2,26/3,39г), Метіонін – 1,96/2,94г, Фенілаланін – 3,51/5,27г, Треонін – 1,82/2,73г, Триптофан – 0,57/0,86г, Валін – 2,6/3,9г, Аргінін -2,7/4,05г, Гістидину гідрохлорид моногідрат (еквівалентно гістидину) – 1,69/2,54г (1,25/1,88г), Аланін – 4,85/7,28г, Кислота аспарагінова – 1,5/2,25г, Кислота глутамінова – 3,5/5,25г, Гліцин – 1,65/2,48г, Пролін – 3,4/5,1г, Серин – 3,0/4,5г, Натрію гідроксид – 0,8/1,2г, Натрію хлорид – 1,081/1,622г, Натрію ацетат тригідрат – 0,544/0,816г, Калію ацетат – 2,943/4,415г, Магнію ацетат тетрагідрат – 0,644/0,966г, Кальцію хлорид дигідрат – 0,441/0,662г	Б. Браун Мельзунген АГ, Німеччина

1	2	3	4	5
50	Нумета G16E	Емульсія для інфузій	Один пакет об'ємом 500 мл містить: Діючі речовини: L-аланін 4,66г/л; L-аргінін – 4,89г/л; L-аспарагінова кислота – 3,50 г/л; L-цистеїн – 1,10 г/л; L-глутамінова кислота – 5,83 г/л; гліцин – 2,33г/л; L-гістидин – 2,21 г/л; L-ізолейцин – 3,90 г/л; L-лейцин – 5,83 г/л; L-лізину моногідрат (що еквівалентно лізину) – 7,20 г/л (6,41 г/л); L-метіонін – 1,40 г/л; L-орнітину гідрохлорид (що еквівалентно орнітину) – 1,85 г/л (1,45 г/л); L-фенілаланін – 2,45 г/л; L-пролін – 1,75 г/л; L-серин – 2,33 г/л; таурин – 0,35 г/л; L-треонін – 2,16 г/л; L-триптофан 1,17 г/л; L-тирозин – 0,45 г/л; L-валін – 4,43 г/л; натрію хлорид – 1,37 г/л; калію ацетат – 5,05 г/л; кальцію хлорид, дигідрат – 2,06 г/л; магнію ацетат, тетрагідрат – 1,51 г/л; натрію гліцерофосфат, гідрат – 4,43 г/л; глюкоза, моногідрат (що еквівалентно глюкозі безводній) – 550 г/л (500 г/л); олія оливкова рафінована та олія соєва рафінована – 125 г/л	Бакстер С.А., Бельгія
51	Нумета G13E	Емульсія для інфузій	Один пакет об'ємом 300 мл містить: Діючі речовини: L-аланін – 4,66 г/л; L-аргінін – 4,89 г/л; L-аспарагінова кислота – 3,50 г/л; L-цистеїн – 1.10 г/л; L-глутамінова кислота – 5,83 г/л; гліцин – 2,33 г/л; L-гістидин – 2,21 г/л; L-ізолейцин – 3,90 г/л; L-лейцин – 5,83 г/л; L-лізину моногідрат (що еквівалентно лізину) – 7,20 г/л (6,41 г/л); L-метіонін – 1,40 г/л; L-орнітину гідрохлорид (що еквівалентно орнітину) – 1,85 г/л (1,45 г/л); L-фенілаланін – 2,45 г/л; L-пролін – 1,75 г/л; L-серин – 2,33 г/л; таурин – 0,35 г/л; L-треонін – 2,16 г/л; L-триптофан – 1,17 г/л; L-тирозин – 0,45 г/л; L-валін – 4,43 г/л; калію ацетат – 3,83 г/л; кальцію хлорид, дигідрат – 3,45 г/л; магнію ацетат, тетрагідрат – 0,63 г/л; натрію гліцерофосфат, гідрат – 6,15 г/л; глюкоза, моногідрат (що еквівалентно глюкозі безводній) – 550 г/л (500 г/л); олія оливкова рафінована та олія соєва рафінована – 125 г/л	Бакстер С.А., Бельгія

1	2	3	4	5
52	Аміновен Інфант 10 %	Розчин для інфузій	Діючі речовини: 1000 мл розчину містить L-аргініну 7,50 г, L-лейцину 13,0 г, L-ізолейцину 8,0 г, L-метіоніну 3,12 г, L-фенілаланіну 3,75 г, L-аланіну 9,3 г, L-проліну 9,71 г, L-валіну 9,00 г, L-треоніну 4,40 г, L-лізину ацетату (моноацетату) 12,0 г (що еквівалентно L-лізину 8,51 г), гліцину 4,15 г, L-гістидину 4,76 г, L-серину 7,67 г, N-ацетил-L-тирозину 5,176 г (що еквівалентно L-тирозину 4,20 г), L-триптофану 2,01 г, N-ацетил-L-цистеїну 0,700 г (що еквівалентно L-цистеїну ,52 г), L-яблучної кислоти 2,62 г, таурину 0,40 г	Фрезеніус Кабі Австрія ГмбХ, Австрія
53	Аміновен 15 %	Розчин для інфузій	L-аланін 25,00 г, L-аргінін 20,00 г, L-валін 5,50 г, L-гістидін 7,30 г, Гліцин 18,50 г, L-лейцин 8,90 г, L-лізінацетат 15,655 г в перерахунку на L-лізін 11,10 г, L-ізолейцин 5,20 г, L-метіонін 3,80 г, L-серин 9,60 г, Таурин 2,00 г, L-пролін 17,00 г, L-тирозин 0,40 г, L-треонін 8,60 г, L-триптофан 1,60 г, L-фенілаланін 5,50 г	Фрезеніус Кабі Австрія ГмбХ, Австрія
54	Аміновен 10 %	Розчин для інфузій	L-аланін 14,00 г, L-аргінін 12,00 г, L-валін 6,20 г, L-гістидін 3,00 г, Гліцин 11,00 г, L-лейцин 7,40 г, L-лізінацетат 9,31 г в перерахунку на L-лізін 6,60 г, L-ізолейцин 5,00 г, L-метіонін 4,30 г, L-серин 6,50 г, Таурин 1,00 г, L-пролін 11,20 г, L-тирозин 0,40 г, L-треонін 4,40 г, L-триптофан 2,00 г, L-фенілаланін 5,10 г	Фрезеніус Кабі Австрія ГмбХ, Австрія
55	Нефротект	Розчин для інфузій	діючі речовини: 1000 мл розчину містять L-ізолейцину 5,80 г, L-лейцину 12,80 г, L-лізину моноацетату 16,9 г (в перерахунку на L-лізін 12,00 г), L-метіоніну 2,00 г, L-фенілаланіну 3,50 г, L-треоніну 8,20 г, L-триптофану 3,00 г, L-валіну 8,70 г, L-аргініну 8,20 г, L-гістидину 9,80 г, L-аланіну 6,20 г, N-ацетил-L-цистеїну ,54 г (в перерахунку на L-цистеїн 0,40 г), гліцину 5,305 г, L-проліну 3,00 г, L-серину 7,60 г, L-тирозину 0,60 г, гліцил-L-тирозину 3,155 г	Фрезеніус Кабі Австрія ГмбХ, Австрія

1	2	3	4	5
56	Гепасол Нео 8 %	Розчин для інфузій	1000 мл розчину містить: L-валіну – 10,08 г; L-ізолейцину – 10,4 г; L-лейцину – 13,09 г; L-лізину (у формі L-лізину ацетату 9,71 г) – 6,88 г; L-метіоніну – 1,1 г; L-треоніну – 4,4 г; L-фенілаланіну – 0,88 г; L-триптофану – 0,7 г; L-аланіну – 4,64 г; L-аргініну – 10,72 г; гліцину – 5,82 г; L-гістидину – 2,8 г; L-проліну – 5,73 г; L-серину – 2,24 г; L-цистеїну (у формі N-ацетилцистеїну 0,7 г) – 0,52 г	"Хемофарм" АД, Республіка Сербія
57	Аміносол Нео 10 %	Розчин для інфузій	500 мл розчину містять: L-валіну 3,1 г; L-ізолейцину 2,5 г; L-лейцину 3,7 г; L-лізину (у формі L-лізину ацетату 4,655 г) 3,3 г; L-метіоніну 2,15 г; L-треоніну 2,2 г; L-фенілаланіну 2,55 г; L-триптофану 1 г; L-аргініну 6 г; L-гістидину 1,5 г; L-аланіну 7 г; гліцину 5,5 г; L-проліну 5,6 г; L-серину 3,25 г; L-тирозину 0,2 г; таурину 0,5 г Загальний вміст амінокислот – 100 г/л, загальний вміст азоту – 16,2 г/л	"Хемофарм" АД, Республіка Сербія
58	Аміносол Нео 15 %	Розчин для інфузій	500 мл розчину містять: L-валіну 2,75 г; L-ізолейцину 2,6 г; L-лейцину 4,45 г; L-лізину (у формі L-лізину ацетату 7,83 г) 5,55 г; L-метіоніну 1,9 г; L-треоніну 4,3 г; L-фенілаланіну 2,75 г; L-триптофану 0,8 г; L-аргініну 10 г; L-гістидину 3,65 г; L-аланіну 12,5 г; гліцину 9,25 г; L-проліну 8,5 г; L-серину 4,8 г; L-тирозину 0,2 г; таурину 1 г Загальний вміст амінокислот – 150 г/л, загальний вміст азоту – 25,7 г/л	"Хемофарм" АД, Республіка Сербія
59	Кетостерил	Таблетки, вкриті плівковою оболонкою	1 таблетка містить: альфа-кетоізолейцин, кальцієва сіль 67 мг; альфа-кетолейцин, кальцієва сіль 101 мг, альфа-кетифенілаланін, кальцієва сіль 68 мг, альфа-кетовалін, кальцієва сіль 86 мг, альфа-гідроксиметіонін, кальцієва сіль 59 мг, лізин ацетат, що відповідає 75 мг лізину 105 мг, треонін 53 мг, триптофан 23 мг, гістидин 38 мг, тирозин 30 мг Загальний вміст азоту на одну таблетку 36 мг. Вміст кальцію на одну таблетку 1,25 ммоль = 50 мг	Лабесфаль Лабораторіос Алміро, С.А., Португалія

1	2	3	4	5
60	Гентасепт	Порошок для зовнішнього застосування	1 флакон, флакон-крапельниця по 2 г містить субстанцію, яка складається з: гентаміцину сульфату в перерахуванні на гентаміцин і безводну речовину – 0,048 г (48 мг), L-триптофану – 0,028 г (28 мг), цинку сульфату гептагідрату – 0,020 г (20 мг), метоксану – достатню кількість для одержання маси вмісту флакона 2 г; 1 флакон, флакон-крапельниця по 5 г містить субстанцію, яка складається з: гентаміцину сульфату в перерахуванні на гентаміцин і безводну речовину – 0,120 г (120 мг), L-триптофану – 0,070 г (70 мг), цинку сульфату гептагідрату – 0,050 г (50 мг), метоксану – достатню кількість для одержання маси вмісту флакона 5 г	ПАТ «Науково-виробничий центр «Борщівський хіміко-фармацевтичний завод», Україна
61	Гентаксан	Порошок для наскірного застосування	1 г порошку містить: Гентаксан® субстанцію, що складається з: гентаміцину сульфату (в перерахуванні на гентаміцин і безводну речовину) 0,024 г, L-триптофану 0,014 г, цинку сульфату гептагідрату 0,010 г	ТОВ "Фармацевтична компанія "ФарКоС", Україна
62	Цитовір-3	Капсули	діючі речовини: 1 капсула містить альфа-глутаміл-триптофану натрію (тимогену® натрію) 0,5 мг, кислоти аскорбінової 50 мг, бендазолу гідрохлориду (дибазолу) 20 мг;	Цитомед Ою, Фінляндія
63	Кустодіол	Розчин для перфузій	1000 мл розчину містять: натрію хлориду 0,8766 г, калію хлориду 0,671 г, магнію хлориду, гексагідрату 0,8132 г; гістидину 27,9289 г, гістидину гідрохлориду, моногідрату 3,7733 г; триптофану 0,4085 г, маніту 5,4651 г, кальцію хлориду, дигідрату 0,00221 г; альфа-кетоглутарової кислоти 0,1461 г	Др. Франц Кьолер Хемі ГмбХ, Німеччина
64	Нутриніл ПД4 з 1,1 % вмістом амінокислот	Розчин для перитонеального діалізу	1000 мл розчину містять L-тирозину 0,3 г, L-триптофану 0,27 г, L-феніланіну 0,57 г, L-треоніну 0,646 г, L-серину 0,51 г, L-проліну 0,595 г, гліцину 0,51 г, L-аланіну 0,951 г, L-валіну 1,393 г, L-метіоніну 0,85 г, L-ізолейцину 0,85 г, L-лейцину 1,02 г, L-лізину гідрохлориду 0,955 г, L-гістидину 0,714 г, L-аргініну 1,071 г, кальцію хлориду дигідрату 0,184 г, магнію хлориду гексагідрату 0,051 г, натрію лактату 4,48 г, натрію хлориду 5,38 г	Бакстер Хелскеа С.А., Ірландія

Продовження дод. А

1	2	3	4	5
65	Метовітан	Капсули тверді	1 капсула містить: DL-метіонін – 291 мг; α -токоферолу ацетат (вітамін Е) – 7,5 мг; тіаміну гідрохлорид (вітамін В1) – 0,9 мг; нікотинамід (вітамін В3) – 0,68 мг; цинку сульфату гептагідрат, що еквівалентно цинку 0,03 мг – 0,14 мг	ПрАТ "Технолог", Україна
66	Кардіоаргінін-Здоров'я	Сироп	7,5 мл препарату містять аргініну аспарагінату 1700 мг, діаргініну сукцинату 1400 мг, магнію аспарагінату 175 мг, калію аспарагінату 175 мг	ТОВ "Фармацевтична компанія "Здоров'я", Україна
67	Кардіоаргінін-Здоров'я	Розчин для ін'єкцій	1 мл розчину містить аргініну аспарагінату 170 мг, діаргініну сукцинату 140 мг, магнію аспарагінату 40 мг, калію аспарагінату 45 мг	ТОВ "Фармацевтична компанія "Здоров'я", Україна
68	Коваргін	Таблетки, вкриті оболонкою	1 таблетка містить рибоксину 100 мг та L-аргініну моногідрохлориду в дозі, еквівалентній 100 мг L-аргініну	ПрАТ "Технолог", Україна
69	Тіваргін-Н	Розчин для інфузій	1 мл містить 42 мг аргініну гідрохлориду (у 100 мл міститься 20 ммоль аргініну та 20 ммоль хлоридів)	ТОВ "Фармасел", Україна
70	Аргінін-Дарниця	Розчин для ін'єкцій	1 мл розчину містить аргініну глютамату 40 мг	ПрАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця", Україна

Додаток Б

**Анкета добровольця щодо аналізу смаку композиції сублінгвальних
таблеток з L-триптофаном, гліцином та півонії екстрактом сухим**

№ складу _____

Дата _____

Час початку _____

Час закінчення _____

Час розпадання таблетки у ротовій порожнині (хвилини та секунди)

1. Оцініть основний смак таблетки:

- ☐ Гіркий
- ☐ Солоний
- ☐ Кислий
- ☐ Солодкий
- ☐ Нейтральний

2. Оцініть інтенсивність смаків, які ви відчуваєте:

(де 1 – «дуже не інтенсивний», 5 – «дуже інтенсивний»)

Інтенсивність	1	2	3	4	5
Смак					
Гіркий					
Солоний					
Кислий					
Солодкий					

Примітка. Можливе використання будь-яких позначок у відповідній графі навпроти цифри та смаку

3. Наявність післясмаку:

- ☐ Відсутній
- ☐ Наявний, який саме (гіркий, солодкий, кислий, солоний) _____

4. У разі наявності післясмаку, він приємний для Вас? (якщо відсутній, то пропустіть цей пункт)

- ☐ Приємний
- ☐ Неприємний

5. Наявність аромату та запаху:

- ☐ Відсутні
- ☐ Наявні, які саме _____

6. У разі наявності аромату/запаху, він приємний для Вас? (якщо відсутній, то пропустіть цей пункт)

- ☐ Приємний
- ☐ Неприємний

7. Чи є дана таблетка приємною за смаковими відчуттями для Вас?

- ☐ Дуже приємна (5)
- ☐ Приємна (4)
- ☐ І приємна, і ні (нейтральна) (3)
- ☐ Неприємна (2)
- ☐ Дуже неприємна (1)

Загальна інформація

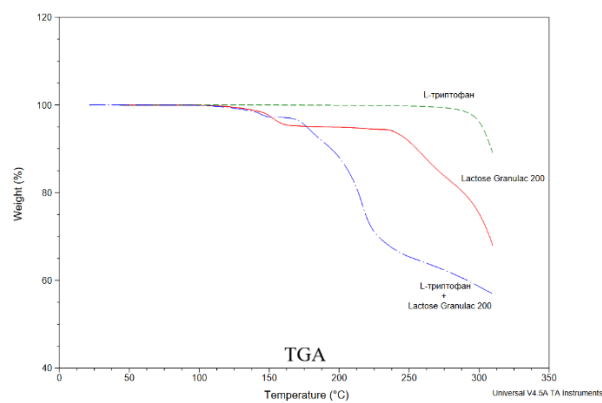
Ваш вік _____

Стать _____

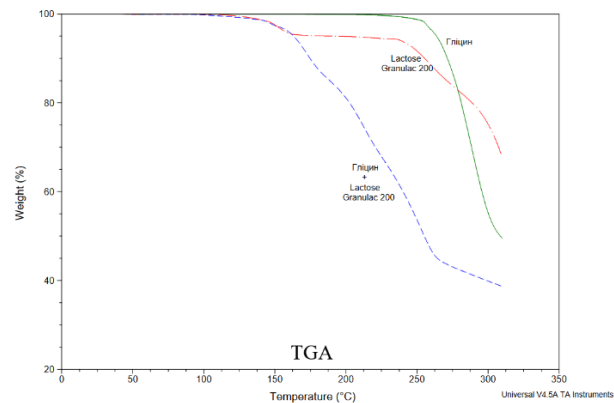
Додаток В

Дослідження сумісності діючих та допоміжних речовин у складі таблеток

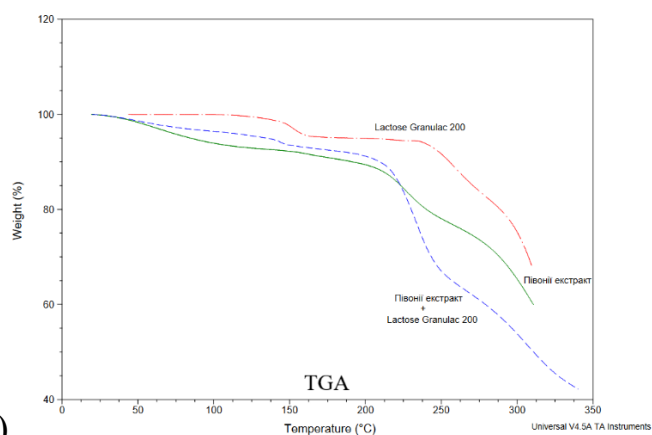
а)



б)

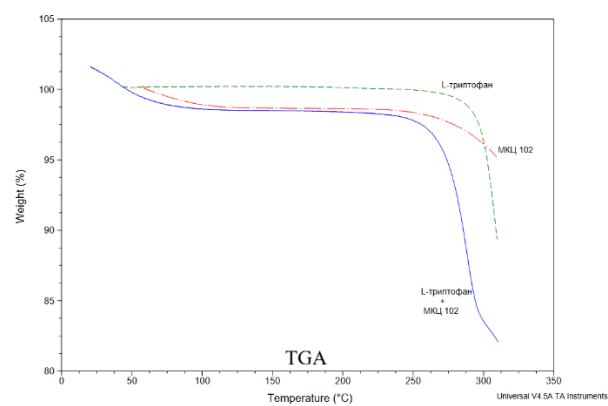


в)

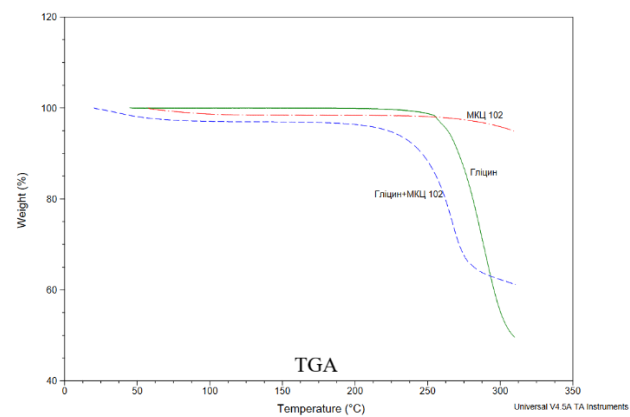


Криві TGA бінарних сумішей 1 : 1: L-триптофану (а), гліцину (б), півонії екстракту сухого (в) з лактозою GranuLac 200

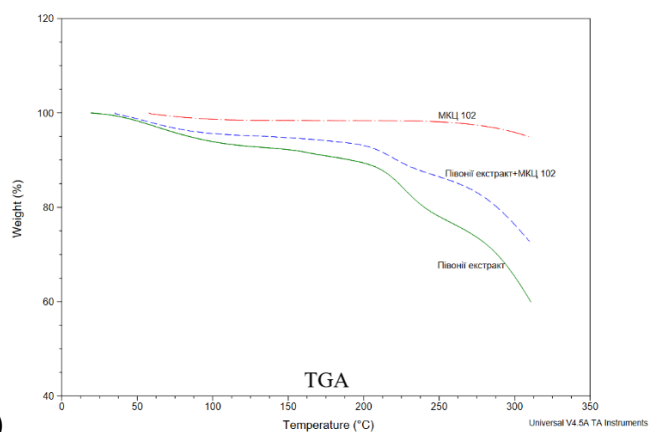
а)



б)

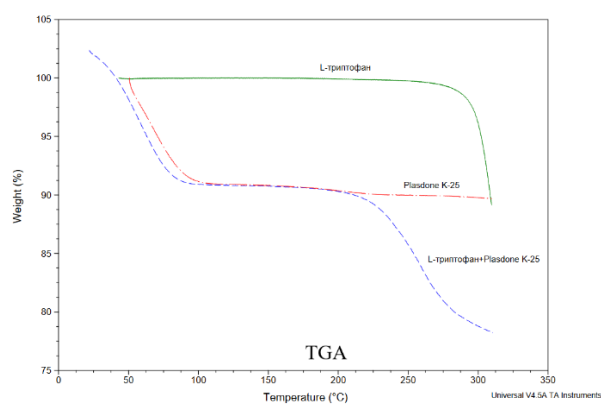


в)

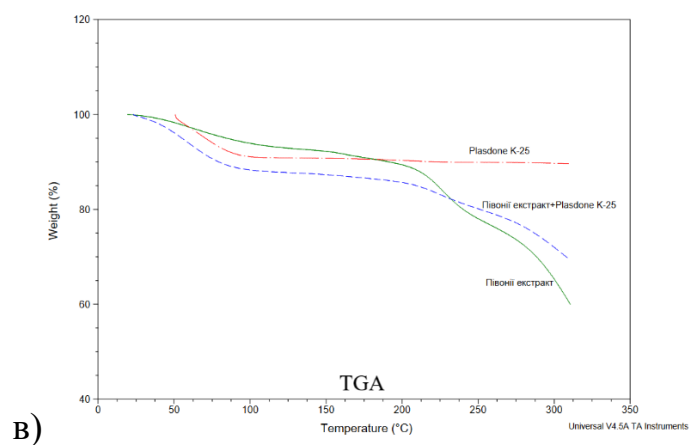
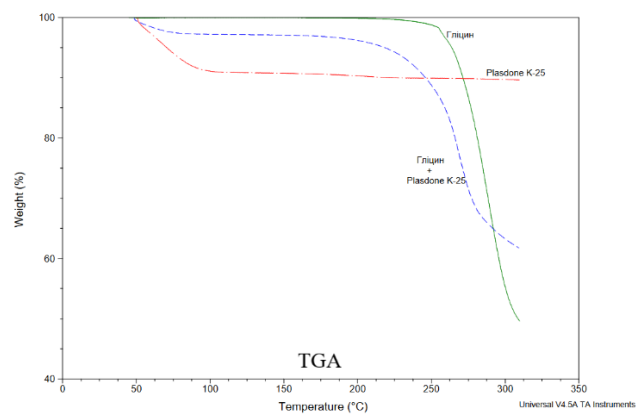


Криві TGA бінарних сумішей 1 : 1: L-триптофану (а), гліцину (б), півонії екстракту сухого (в) з МКЦ 102

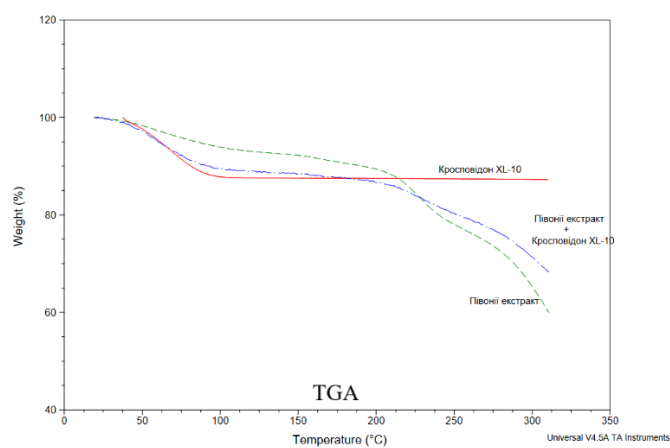
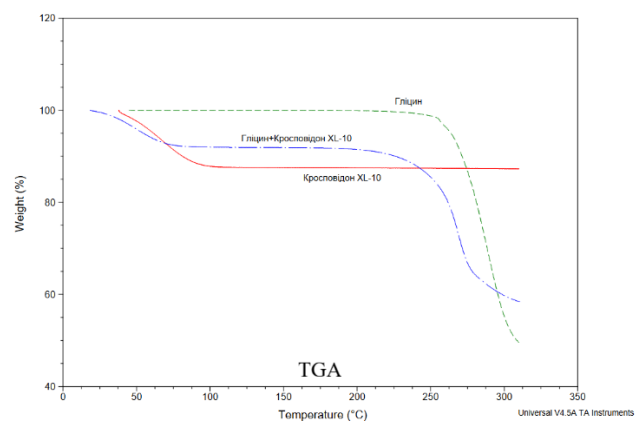
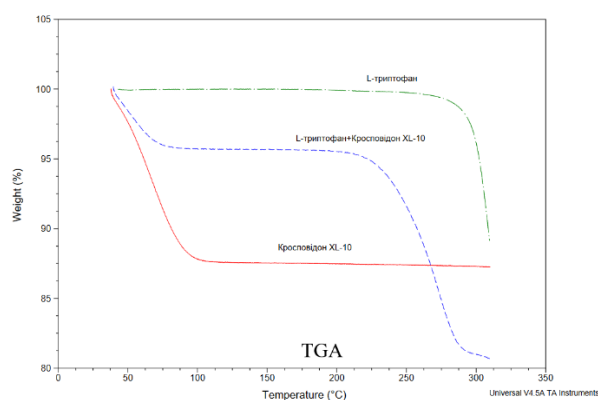
а)



б)



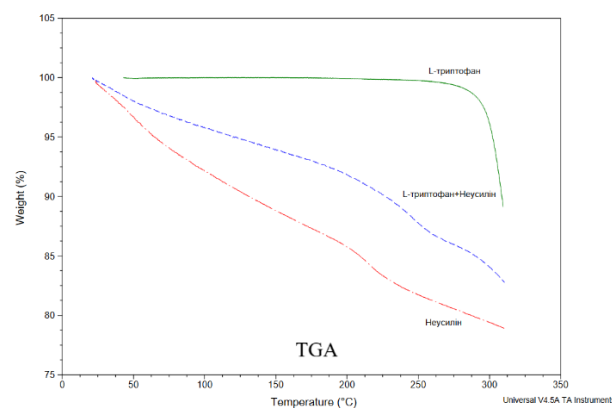
Криві TGA бінарних сумішей 1 : 1: L-триптофану (а), гліцину (б), півонії екстракту сухого (в) з Plasdane K-25



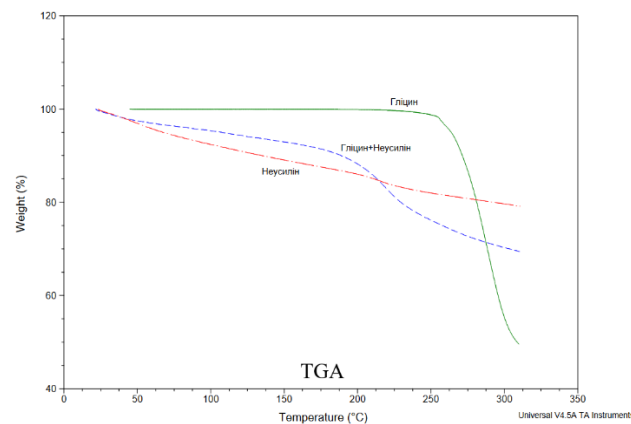
Криві TGA бінарних сумішей 1 : 1: L-триптофану (а), гліцину (б), півонії екстракту сухого (в) з кросповідом XL-10

Продовження дод. В

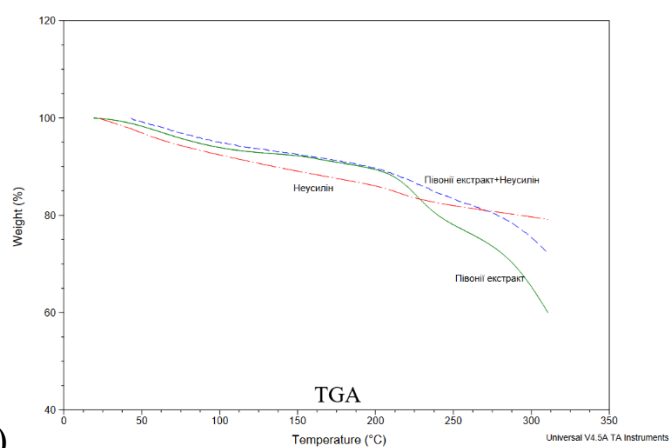
а)



б)

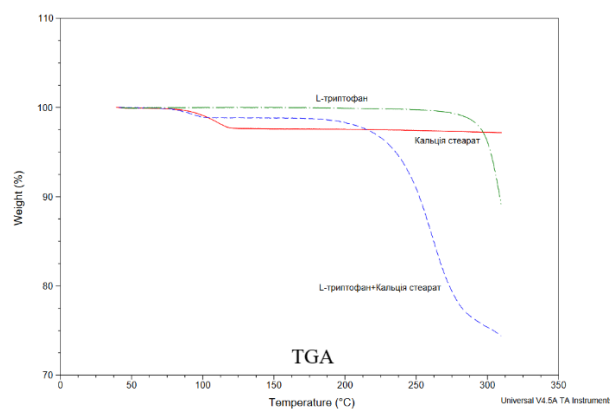


в)

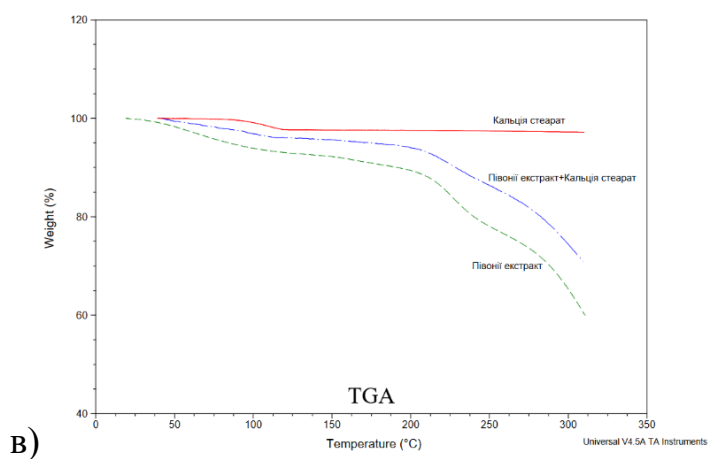
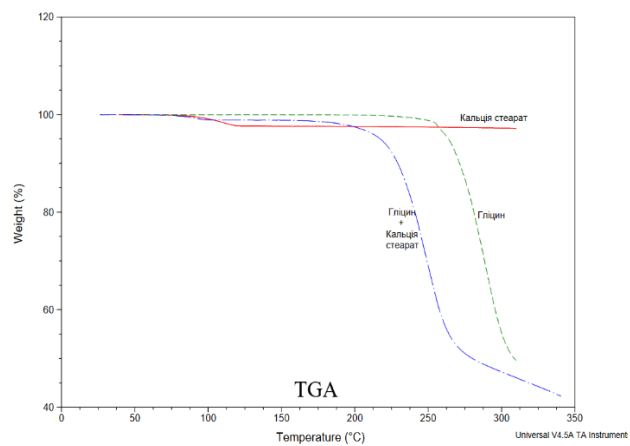


Криві TGA бінарних сумішей 1 : 1: L-триптофану (а), гліцину (б), півонії екстракту сухого (в) з неусиліном

а)



б)



в)

Криві TGA бінарних сумішей 1 : 1: L-триптофану (а), гліцину (б), півонії екстракту сухого (в) з кальцію стеаратом

Додаток Г

Список публікацій здобувача

1. Davydova I. O., Ruban O. A., Herbina N. A. Pharmacological activity of amino acids and prospects for the creation of drugs based on them. *Annals of Mechnikov Institute*. 2022. № 4. P. 11-31. DOI: 10.5281/zenodo.7436701 (Особистий внесок: збір літературних даних, проведення маркетингового дослідження, обробка одержаних даних, написання статті, підготовка статті до друку; Рубан О. А. – формулювання цілей та задач дослідження, обробка та аналіз одержаних даних; Гербіна Н. А. – формулювання цілей та задач дослідження, наукова консультація).
2. Давидова І., Рубан О., Сліпченко Г., Ковалевська І. Дослідження фізико-хімічних та фармакотехнологічних показників L-триптофану, гліцину та сухого екстракту півонії при розробці таблеток сублінгвальних. *Фітотерапія. Часопис*. 2023. № 1. С. 100–106. DOI: 10.32782/2522-9680-2023-1-100 (Особистий внесок: участь у проведенні дослідження, оброблення одержаних даних, написання статті, підготовка статті до друку; Рубан О. А. – формулювання цілей та задач дослідження, наукова консультація; Сліпченко Г. Д. – огляд літературних джерел, підготовка статті до друку; Ковалевська І. В. – проведення частини експериментального дослідження).
3. Vashchenko O. V., Brodskii R. Ye., Davydova I. O., Vashchenko P. V., Ivaniuk O. I., Ruban O. A. Biopharmaceutical studies of a novel sedative sublingual lozenge based on glycine and tryptophan: A rationale for mucoadhesive agent selection. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2024. Vol. 203. P. 114469. ISSN 0939-6411. DOI: 10.1016/j.ejpb.2024.114469 (*Scopus*) (Особистий внесок: участь у проведенні дослідження, оброблення одержаних даних, написання статті).

4. Давидова І. О., Рубан О. А., Сліпченко Г. Д., Зупанець І. В., Іванюк О. І. Обґрунтування складу сублінгвальних таблеток для лікування порушень діяльності ЦНС. *Вісник фармації*. 2024. № 2 (108). С. 37-42. DOI: 10.24959/nphj.24.145 (Особистий внесок: участь у проведенні дослідження, оброблення одержаних даних, написання статті; Рубан О. А. – формулювання цілей та задач дослідження, підготовка статті до друку; Сліпченко Г. Д. – формулювання цілей та задач дослідження; Зупанець І. В. – проведення частини експериментального дослідження; Іванюк О. І. - огляд літературних джерел, підготовка статті до друку).

5. Давидова І. О., Рубан О. А. Аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку препаратів, які містять триптофан. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : матеріали II Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 13 жовт. 2022 р. Харків : НФаУ, 2022. С. 126.

6. Давидова І. О., Рубан О. А., Гербіна Н. А. Актуальність розробки сублінгвальних таблеток на основі сухого екстракту півонії для корекції порушень ЦНС. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали VII Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 24-25 листоп. 2022 р. Харків : НФаУ, 2022. С. 264-265.

7. Казакова П. А., Давидова І. О., Рубан О. А. Використання амінокислот у складі препаратів седативної дії. *Youth Pharmacy Science* : матеріали III Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 7-8 груд. 2022 р. Харків : НФаУ, 2022. С. 104–105.

8. Давидова І. О., Рубан О. А., Сліпченко Г. Д. Використання півонії незвичайної у медицині. *PLANTA+. Наука, практика та освіта* : матеріали IV наук.-практ. конф. з міжнар. участю, до 20-річчя каф. фармакогнозії та ботаніки Нац. мед. ун-ту ім. О. О. Богомольця, м. Київ, 20 лют. 2023 р. Київ, 2023. Т. 1. С. 227–228.

9. Давидова І. О., Рубан О. А., Сліпченко Г. Д. Дослідження мінерального складу сухого екстракту півонії. *Проблеми та досягнення сучасної біотехнології* : матеріали III Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 24 бер. 2023 р. Харків : НФаУ, 2023. С. 157–158.

10. Давидова І. О., Казакова П. А., Рубан О. А. Дослідження фармакотехнологічних та фізико-хімічних властивостей гліцину та L-триптофану. *Актуальні питання медико-біологічних і фармацевтичних наук* : матеріали III Всеукр. студент. наук.-практ. конф., м. Житомир, 30 берез. 2023 р. Житомир, 2023. С. 58–59.

11. Давидова І. О., Казакова П. А., Рубан О. А. Перспективи створення сублінгвальних таблеток седативної дії. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів* : матеріали XXIX Міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів, м. Харків, 19-21 квіт. 2023 р. Харків: НФаУ, 2023. С. 135-136.

12. Vashchenko O., Ruban O., Davydova I., Vashchenko P. Intercomponent biopharmaceutical interactions in a new sedative drug based on glycine and tryptophan. *The 8th International Conference «Nanobiophysics»: fundamental and applied aspects*”, 3-6 October 2023. Kyiv : Institute of Physics of NAS of Ukraine, 2023. P. 95.

13. Vashchenko O. V., Ruban O. A., Lisetsky L. N., Davydova I. O., Vashchenko P. V. Assessment of drug release and permeation in model lipid membranes: a kinetic approach : *IX з'їзд Українського біофізичного товариства*. м. Київ, 30.10–02.11.2023. Київ, 2023. С. 42-44.

14. Давидова І. О., Сліпченко Г. Д., Рубан О. А. Вибір допоміжних речовин для корекції смаку та запаху таблеток сублінгвальних. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : збірник наук. матер. III Міжнар. наук.-практ. конф., присвяченої 100-річчю від Дня народження Д. П. Сала, м. Харків, 24 листоп. 2023 р. Х.: НФаУ, 2023. С. 270-271.

15. Давидова І. О., Рубан О. А. Сучасні методи аналізу смаку при розробці складу лікарських препаратів. *Індустрія 4.0: сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі* : збірник наук. матер. І Міжнар. наук.-практ. конф. з нагоди 95-річчя І. М. Перцева, м. Харків, 16 трав. 2024 р. Х.: НФаУ, 2024. С. 42–43.

16. Vashchenko O. V., Brodskii R. Ye., Davydova I. O., Vashchenko P. V., Ivaniuk O. I., Ruban O. A. Biopharmaceutical studies of a novel sedative drug based on glycine and tryptophan in model membrane medium: revealing of bioavailability and synergistic properties. «*Condensed Matter & Low-Temperature Physics*» : IV International Conference, June 3–7, 2024, Kharkiv. P. 163

Апробація результатів дисертації

1. II Міжнародна науково-практична конференція «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» (Харків, 13 жовтня 2022 р., форма участі – публікація тез).

2. VII Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 24-25 листопада 2022 р., форма участі – публікація тез).

3. III Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Youth Pharmacy Science» (Харків, 7-8 грудня 2022 р., форма участі – публікація тез).

4. IV Науково-практична конференція з міжнародною участю, до 20-річчя кафедри фармакогнозії та ботаніки Національного медичного університету імені О. О. Богомольця «PLANTA+. Наука, практика та освіта» (Київ, 20 лютого 2023 р., форма участі – публікація тез).

5. III Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Проблеми та досягнення сучасної біотехнології» (Харків, 24 березня 2023 р., форма участі – публікація тез).

6. III Всеукраїнська студентська науково-практична конференція «Актуальні питання медико-біологічних і фармацевтичних наук» (Житомир, 30 березня 2023 р., форма участі – публікація тез).

7. XXIX Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (Харків, 19-21 квітня 2023 р., форма участі – публікація тез).

8. The 8th International Conference «Nanobiophysics: fundamental and applied aspects» (Київ, 3-6 жовтня 2023 р., форма участі – публікація тез).

9. IX з'їзд Українського біофізичного товариства (Київ, 30 жовтня – 02 листопада 2023 р., форма участі – публікація тез).

10. III Міжнародна науково-практична конференція, присвячена 100-річчю від Дня народження Д. П. Сала «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» (Харків, 24 листопада 2023 р., форма участі – публікація тез).

11. I Міжнародна науково-практична конференція з нагоди 95-річчя І. М. Перцева «Індустрія 4.0: сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі» (Харків, 16 травня 2024 р., форма участі – публікація тез).

12. IV International Conference «Condensed Matter & Low-Temperature Physics» (Харків, 3-7 червня 2024 р., форма участі – публікація тез).

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

№149

Цим засвідчується, що
 This is to certify that

Давидова І. О.

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**

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

Ректор НФаУ,
 проф.
 Rector of NUPH,
 prof.



Алла КОТВИЦЬКА
 Alla KOTVITSKA



Додаток Е

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА НОРМАЛЬНОЇ ТА ПАТОЛОГІЧНОЇ ФІЗІОЛОГІЇ

СЕРТИФІКАТ

Учасник IV науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю

**«ВІД ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ТА КЛІНІЧНОЇ ПАТОФІЗІОЛОГІЇ
ДО ДОСЯГНЕНЬ СУЧАСНОЇ МЕДИЦИНИ І ФАРМАЦІЇ»**

Ресстраційне посвідчення № 583 Державної наукової установи «Національний інститут науково-технічної експертизи та інформації» від 02.08.2021 р.

Ректор Національного фармацевтичного університету, доктор фармацевтичних наук, професор, Заслужений діяч науки і техніки України

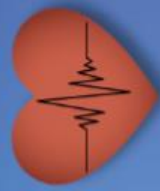
Проректор з науково-педагогічної роботи, доктор фармацевтичних наук, професор

Алла КОТВИЦЬКА

Інна ВЛАДИМИРОВА

19 травня 2022 року, м. Харків







Благотворна організація
**Промислова Спільнота
України**



№ 250502 - 028

СЕРТИФІКАТ

підтверджує, що

Ірина Давидова

прослухав(-ла) цикл лекцій «Фармацевтичне виробництво.
Біотехнологія. Контроль якості»

30.06.2022 р.

Дата

Віталій Слюсаренко,
директор БО «БФ «Промислова
спільнота України»

Додаток К



Додаток Л

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 department
 Кафедра технології ліків
 Technology of Drugs department



СЕРТИФІКАТ

CERTIFICATE

№ 97

Цим засвідчується, що
 This is to certify that

Давидова І.О.

брав(ла) участь у роботі VII Міжнародної
 науково-практичної Інтернет-конференції
 participated in the VII 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

24-25 листопада 2022 року, м. Харків
 November 24-25, 2022, Kharkiv

Ректор НФаУ,
 проф.
 Rector of NPhU,
 prof.



Алла КОТВИЦЬКА
 Alla KOTVITSKA



Додаток М



Міністерство
охорони здоров'я
України

Національний
фармацевтичний
університет

СЕРТИФІКАТ



Цим засвідчується, що

**Казакова П. А.,
Давидова І. О.
Науковий керівник:
Рубан О. А.**

брав(ла) участь у роботі III Всеукраїнської
науково-практичної конференції
з міжнародною участю

**YOUTH
PHARMACY
SCIENCE**



Ректор НФаУ,
д. фарм. н., проф.

Алла КОТВИЦЬКА

7-8 грудня 2022 р.
м. Харків
Україна



Додаток П



Bio

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

КАФЕДРА БІОТЕХНОЛОГІЇ

СЕРТИФІКАТ
учасника
№178

Цим засвідчується, що

Давидова І. О.

брав(ла) участь у роботі III Міжнародної
науково-практичної інтернет-конференції
**«ПРОБЛЕМИ ТА ДОСЯГНЕННЯ
СУЧАСНОЇ БІОТЕХНОЛОГІЇ»**
(тривалість - 8 год)
24 березня 2023 р., м. Харків, Україна

В.о. ректора НФаУ,
д. фарм. н., проф. 

Проректор з НР,
д. фарм. н., проф. 

Завідувачка кафедри
біотехнології НФаУ,
д. фарм. н., проф. 

Алла КОТВИЦЬКА

Інна ВЛАДИМИРОВА

Наталя ХОХЛЕНКОВА



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЖИТОМИРСЬКИЙ БАЗОВИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАХОВИЙ КОЛЕДЖ

СЕРТИФІКАТ № 8/2023

засвідчує, що

ДАВИДОВА ІРИНА

під науковим керівництвом О.А. Рубан

брала участь у III Всеукраїнській студентській науково-практичній конференції

**«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ МЕДИКО-БІОЛОГІЧНИХ
І ФАРМАЦЕВТИЧНИХ НАУК»**

30 березня 2023 року, м. Житомир

Голова
організаційного комітету



Ірина БОЙЧУК

Додаток С

Міністерство охорони здоров'я України
Національний фармацевтичний університет
Кафедра аптечної технології ліків
Кафедра заводської технології ліків

Сертифікат №189

Даний сертифікат засвідчує, що

Давидова І.О.

брав(ла) участь у III Міжнародній науково-практичній конференції
"ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ТА ПРИКЛАДНІ ДОСЛІДЖЕННЯ У ГАЛУЗІ
ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ", ПРИСВЯЧЕНІЙ 100-РІЧЧЮ З ДНЯ
НАРОДЖЕННЯ Д. П. САЛА

24 листопада 2023 р., м. Харків, Україна

Проректор з науково-педагогічної
роботи НФаУ, проф.

Інна ВЛАДИМИРОВА







Додаток Т

Міністерство охорони здоров'я України
Національний фармацевтичний університет

Кафедра заводської технології ліків Кафедра аптечної технології ліків

СЕРТИФІКАТ

Даний сертифікат засвідчує, що

Давидова І.О.

брав(ла) участь у I Міжнародній науково-практичній конференції
**“ІНДУСТРІЯ 4.0: СУЧАСНІ НАПРЯМИ РОЗВИТКУ
 ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ, З НАГОДИ 95-РІЧЧЯ І. М. ПЕРЦЕВА**

16 травня 2024 р., м. Харків, Україна

Проректор з науково-педагогічної
роботи НФаУ, проф.

Інна ВЛАДИМИРОВА







Додаток У

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 сублінгвальних з L-триптофаном та гліцином

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

3. Джерела інформації:

1. Давидова І., Рубан О., Сліпченко Г., Ковалевська І. (2023). Дослідження фізико-хімічних та фармакотехнологічних показників L-триптофану, гліцину та сухого екстракту півонії при розробці таблеток сублінгвальних. Фітотерапія. Часопис, 1, 100–106, doi: 10.32782/2522-9680-2023-1-100

2. O.V. Vashchenko, R. Ye. Brodskii, I.O. Davydova, P.V. Vashchenko, O.I. Ivaniuk, O.A. Ruban, Biopharmaceutical studies of a novel sedative sublingual lozenge based on glycine and tryptophan: A rationale for mucoadhesive agent selection, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, Volume 203, 2024, 114469, ISSN 0939-6411, <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2024.114469>.

3. Давидова І. О., Рубан О. А., Сліпченко Г. Д., Зупанець І. В., Іванюк О. І. Обґрунтування складу сублінгвальних таблеток для лікування порушень діяльності ЦНС. Вісник фармації. 2024. № 2 (108). С. 37-42. DOI: 10.24959/nphj.24.145.

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 Ф

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Перший проректор
 з науково-педагогічної роботи
 Львівського національного
 медичного університету
 імені Данила Галицького
 доц. Ірина СОЛОНІНКО
 «28» січня 2025р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Розробка складу та технології таблеток сублінгвальних з L-триптофаном та гліцином.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національний фармацевтичний університет, кафедра Промислової технології ліків та косметичних засобів, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.; асп. І. О. Давидова, д.фарм.н., проф. О. А. Рубан.

3. Джерела інформації:

- Давидова І., Рубан О., Сліпченко Г., Ковалевська І. (2023). Дослідження фізико-хімічних та фармакотехнологічних показників L-триптофану, гліцину та сухого екстракту півонії при розробці таблеток сублінгвальних. Фітотерапія. Часопис, 1, 100–106, doi: 10.32782/2522-9680-2023-1-100
- Vashchenko O.V., Brodskii R. Ye., Davydova I.O., Vashchenko P.V., Ivaniuk O.I., Ruban O.A. (2024). Biopharmaceutical studies of a novel sedative sublingual lozenge based on glycine and tryptophan: A rationale for mucoadhesive agent selection, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, Vol. 203, 114469, ISSN 0939-6411 <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2024.114469>.
- Давидова І. О., Рубан О. А., Сліпченко Г. Д., Зупанець І. В., Іванюк О. І. (2024). Обґрунтування складу сублінгвальних таблеток для лікування порушень діяльності ЦНС. Вісник фармації. № 2 (108). С. 37-42. DOI: 10.24959/nphj.24.145.

4. Впроваджено: В освітній процес кафедри технології ліків і біофармації у лекційний курс дисципліни «Технологія лікарських засобів» при вивченні технології таблетованих лікарських засобів та вибіркової дисципліни «Методологія наукових досліджень за темою магістерської роботи (технологія ліків)».

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

6. Ефективність впровадження: Розробка складу і технології таблеток сублінгвальних з L-триптофаном та гліцином дозволить розширити асортимент вітчизняних твердих лікарських засобів. Результати наукових досліджень впроваджено з метою вдосконалення та оптимізації навчального процесу, зокрема розширення інформації про розробку нових лікарських засобів у формі сублінгвальних таблеток.

Завідувач кафедри
 технології ліків і біофармації
 ЛНМУ імені Данила Галицького,
 д. фарм. н., професор



Світлана БІЛОУС

Додаток Х

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Національного фармацевтичного
університету

д. фарм. н.,

професор Інна ВЛАДИМИРОВА

« 15 » 01 2025 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва пропозиції для впровадження: Розробка складу та технології таблеток сублінгвальних з L-триптофаном та гліцином

Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, вул. Григорія Сковороди, 53.

Автори: асп. Давидова І.О., професор Рубан О.А.

Джерело інформації.

Давидова І., Рубан О., Сліпченко Г., Ковалевська І. (2023). Дослідження фізико-хімічних та фармакотехнологічних показників L-триптофану, гліцину та сухого екстракту півонії при розробці таблеток сублінгвальних. Фітотерапія. Часопис, 1, 100–106, doi: 10.32782/2522-9680-2023-1-100

O.V. Vashchenko, R. Ye. Brodskii, I.O. Davydova, P.V. Vashchenko, O.I. Ivaniuk, O.A. Ruban, Biopharmaceutical studies of a novel sedative sublingual lozenge based on glycine and tryptophan: A rationale for mucoadhesive agent selection, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, Volume 203, 2024, 114469, ISSN 0939-6411, <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2024.114469>.

Давидова І. О., Рубан О. А., Сліпченко Г. Д., Зупанець І. В., Іванюк О. І. Обґрунтування складу сублінгвальних таблеток для лікування порушень діяльності ЦНС. Вісник фармації. 2024. № 2 (108). С. 37-42. DOI: 10.24959/nphj.24.145.

Впроваджено: У навчальний процес кафедри аптечної технології ліків при вивченні теми з аптечної технології ліків «Порошки» згідно протоколу № 5 засідання кафедри від « 5 » 12 2024р.

Термін впровадження: 2024-25 н.рік.

Ефективність впровадження: Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати наукових досліджень включено в навчальний процес кафедри.

Завідувачка кафедри аптечної технології ліків
Національного фармацевтичного
університету, д. фарм. н., професор

Лілія ВИШНЕВСЬКА

Додаток Ц

«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: Розробка складу та технології таблеток сублінгвальних з L-триптофаном та гліцином

2. Установа, її адреса, виконавці: Національний фармацевтичний університет, кафедра Промислової технології ліків та косметичних засобів, 61002, м. Харків, вул. Григорія Сковороди, 53. Виконавець: асп. Давидова І.О., д.фарм.н., проф. Рубан О.А.

3. Джерела інформації:

1) Давидова І., Рубан О., Сліпченко Г., Ковалевська І. (2023). Дослідження фізико-хімічних та фармакотехнологічних показників L-триптофану, гліцину та сухого екстракту півонії при розробці таблеток сублінгвальних. Фітотерапія. Часопис, 1, 100–106, doi: 10.32782/2522-9680-2023-1-100

2) O.V. Vashchenko, R. Ye. Brodskii, I.O. Davydova, P.V. Vashchenko, O.I. Ivaniuk, O.A. Ruban, Biopharmaceutical studies of a novel sedative sublingual lozenge based on glycine and tryptophan: A rationale for mucoadhesive agent selection, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, Volume 203, 2024, 114469, ISSN 0939-6411, <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2024.114469>.

3) Давидова І. О., Рубан О. А., Сліпченко Г. Д., Зупанець І. В., Іванюк О. І. Обґрунтування складу сублінгвальних таблеток для лікування порушень діяльності ЦНС. Вісник фармації. 2024. № 2 (108). С. 37-42. DOI: 10.24959/nphj.24.145.

4. Ким і коли впроваджено:

Кафедра аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця з грудня 2024р.

5. Форма впровадження:

У навчальний процес кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (лекційний курс), при вивченні теми «Тверді лікарські форми».

6. Ефективність впровадження:

Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри
Протокол № 7 від 06.12.2024 р.

Завідувачка кафедри аптечної та
промислової технології ліків
Національного медичного університету
ім. О.О. Богомольця
д. фарм. н., проф.

Жанна ПОЛОВА

Додаток Ш

«ЗАТВЕРДЖЕНО»

ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», Україна

Ігор ТРУТАЄВ



«5» листопада 2024 р.

АКТ

АПРОБАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЇ

В УМОВАХ ПРОМИСЛОВОГО ВИРОБНИЦТВА

Даний акт складено в тому, що в умовах ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», Україна (м. Харків) було опрацьовано технологію виробництва таблеток сублінгвальних з L-триптофаном, гліцином та півонією екстрактом сухим під умовною назвою «Гліцифан», який було одержано у результаті виконання дисертації на здобуття ступеня доктора філософії «Розробка складу та технології таблеток сублінгвальних з L-триптофаном та гліцином» здобувачем кафедри промислової технології ліків та косметичних засобів Національного фармацевтичного університету І. О. Давидової.

Висновок: дана технологія відтворюється в умовах промислового виробництва ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», Україна.

Директор з виробництва

Г. О. Кропивка

Продовження дод. Ц

ПРОЄКТ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка»

Трутаєв І.В.

5 листопада 2024 р.**ТЕХНОЛОГІЧНИЙ ПРОМИСЛОВИЙ РЕГЛАМЕНТ**

на виробництво «Гліцифан»,
таблеток сублінгвальних з L-триптофаном,
гліцином та півонією екстрактом сухим
для лікування та профілактики тривожних розладів
№30 у пачці по 3 блістера по 10 таблеток у блістерній упаковці

ТПР 64-00481241-122-23

(Чинний разом з ДВД 64-00481241-06)

Термін дії до « 5 » листопада 2024 р.

Регламент є власністю

ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка»

і не може бути повністю або частково

відтворений, поширений без дозволу

ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка»

м. Харків _____ 2024 р.