

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Симоненко Наталія Анатоліївна

УДК: 615.014.2:615.453.6:615.32:615.22

ДИСЕРТАЦІЯ

**Розробка складу та технології таблеток кардіопротекторної дії на основі
пастернаку посівного трави екстракту густого**

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

_____ Н. А. Симоненко

Науковий керівник: Шпичак Олег Сергійович, доктор фармацевтичних наук,
професор

Харків – 2023

АНОТАЦІЯ

Симоненко Н. А. Розробка складу та технології таблеток кардіопротекторної дії на основі пастернаку посівного трави екстракту густого. – 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, 2023.

Дисертаційна робота присвячена розробці складу та технології таблеток на основі пастернаку посівного трави екстракту густого (ППТЕГ) для лікування серцево-судинних захворювань (ССЗ).

У розділі 1 «Сучасні аспекти створення та дослідження лікарських засобів рослинного походження для застосування в кардіології (огляд літератури)» проаналізовано та систематизовано дані сучасних наукових джерел щодо відомостей про захворюваність і смертність від серцево-судинних патологій в Україні та в світі в цілому, встановлено причини епідеміологічної ситуації щодо виникнення захворювань серцево-судинної системи (ССС), визначено основні клінічні ознаки ішемічної хвороби серця (ІХС), інфаркту міокарда (ІМ), кардіосклерозу та їх наслідки, що провокують утворення й розвиток інших патологічних процесів та їх ускладнень.

Представлено інформацію про місце та роль рослинних лікарських засобів (РЛЗ) у лікуванні ССЗ, зокрема стенокардії, дистонії нейроциркуляторного типу та кардіоневрозів з явищами спазму судин. Наведено результати клінічних експериментальних випробувань, які свідчать про широкий спектр терапевтичної дії та ефективність застосування лікарської рослинної сировини (ЛРС) і рослинних екстрактів в кардіологічній практиці.

Опрацьовано та узагальнено сучасні дані наукових літературних джерел щодо хімічного складу та фармакологічної активності видів роду рослин *Pastinaca*, їх використання в офіційній медицині, фармації та

косметології, теоретично обґрунтовано доцільність створення на основі рослинної сировини пастернаку посівного (*Pastinaca sativa* L.) стандартизованих субстанцій, зокрема «Пастернаку посівного трави екстракту густого» (ППТЕГ) з метою його подальшого використання при розробці складу та технології нового лікарського засобу (ЛЗ) кардіологічної спрямованості дії.

Узагальнено дані щодо фармако-технологічних аспектів створення та оптимізації виробництва твердих лікарських засобів (ТЛЗ) з фітоекстрактами, визначено доцільність пошуку нових перспективних об'єктів рослинного походження та створення на їх основі рослинних екстрактів для лікування захворювань ССС. Розглянуто технологічні аспекти виробництва твердих лікарських форм – таблеток та капсул з рослинними екстрактами, визначено шляхи вибору складників допоміжних речовин (ДР) та особливості обґрунтування та опрацювання їх технологій. Встановлено актуальність впровадження системного підходу щодо модернізації виробничих процесів та забезпечення контролю якості рослинної сировини для виробництва екстрактів та розробки ЛЗ на їх основі.

У розділі 2 «Обґрунтування загальної концепції та методів дослідження» наведено загальний сучасний методологічний підхід до створення фітопрепаратів, представлено алгоритм проведення маркетингових досліджень вітчизняного фармацевтичного ринку ЛЗ для лікування ССЗ та методологію створення твердої лікарської форми – таблеток з рослинною субстанцією ППТЕГ, на основі якої визначено послідовне виконання фізико-хімічних, фармако-технологічних, мікробіологічних та доклінічних фармакологічних досліджень.

Висвітлено покрокові алгоритми пошуку рослинних об'єктів, одержання з ЛРС екстракту густого та досліджень з розробки складу і технології таблеток на основі одержаного екстракту. Виконання запропонованих алгоритмів окреслює фармацевтичну розробку нового ЛЗ на основі екстракту густого у формі таблеток.

Наведено характеристику об'єктів дослідження (рослинної субстанції ППТЕГ, допоміжних речовин (ДР) та препарату порівняння). Представлено методи визначення фармако-технологічних властивостей субстанції ППТЕГ, порошкових мас та тест-зразків таблеток на його основі.

Наведено методики ідентифікації та кількісного визначення біологічно активних речовин (БАР) в екстракті густому та таблетках. Описано методики проведення мікробіологічних досліджень – визначення мікробіологічної чистоти, антимікробної дії та визначення фармакологічної активності як для екстракту густого, так і для таблеток, до складу яких його введено.

У розділі 3 «Маркетингові дослідження вітчизняного фармацевтичного ринку лікарських засобів для лікування серцево-судинних захворювань» проведено аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку та економічної доступності кардіологічних препаратів в Україні у період за 2016-2020 роки, у тому числі й рослинного походження, за результатами якого було виявлено збільшення частки ЛЗ на 7 % за Міжнародними непатентованими назвами (МНН) та одночасно встановлено тенденцію до зниження загальної кількості препаратів із урахуванням їх лікарських форм (ЛФ) на 10 %. Визначено домінування на ринку кардіологічних ЛЗ вітчизняного виробництва, частка яких складає близькл 70 %. Результати проведеного аналізу свідчать про тенденцію до незначного переважання твердих лікарських форм (ТЛФ) у групі кардіологічних препаратів на рівні 54-56 %.

На підставі одержаних результатів проведеного структурного аналізу фармакотерапевтичної групи «C01 E – Інші кардіологічні препарати» встановлено, що на вітчизняному фармацевтичному ринку у період 2016-2020 років найбільша частка препаратів належить ЛЗ фармакологічної групи C01 E B – «Інші кардіологічні препарати», до якої увійшли 172 ЛЗ, що складає понад 70 % даного сегменту ринку, а найменша частка належить ЛЗ групи C01 E A – «Простагландини», яка налічує усього 5 ЛЗ. Питома частка рідких ЛФ у загальній структурі даної групи склала 60 %, з яких близько 70 % складають краплі оральні.

Аналіз ланцюгового середньорічного індексу роздрібних цін у структурі груп кардіологічних препаратів встановив поступове підвищення цін на препарати даної групи, зокрема середньорічний темп росту роздрібних цін за групою C01 склав 9 %. Встановлено, що для усіх фармакотерапевтичних підгруп групи C01 відзначається характерне щорічне зниження показника адекватності платоспроможності, а також незначне зниження показника доступності, зокрема з 2,46 – в 2016 р. до 2,33 – в 2020 р., що склало приблизно 5 %.

За результатами проведених маркетингових досліджень встановлено загальну тенденцію до помірного росту цін, разом з тим розраховані показники доступності дозволили визначити динаміку до поступового росту економічної доступності кардіологічних препаратів, у тому числі й групи C01E X – Різні комбіновані кардіологічні препарати.

У розділі 4 «Розробка складу, технології та дослідження якості таблеток на основі пастернаку посівного трави екстракту густого» на підставі проведених комплексних фізико-хімічних, фармако-технологічних, мікробіологічних та доклінічних фармакологічних досліджень теоретично обґрунтовано та експериментально розроблено склад таблеток на основі рослинної субстанції ППТЕГ під умовною назвою «Пастинокард» для застосування в терапії кардіологічних захворювань, обґрунтовано вміст субстанції ППТЕГ у складі твердих лікарських форм (ТЛФ) та умовноефективну дозу на рівні 280 мг на одну таблетку на моделі «метаболічного міокардиту» за умов ураження серця підвищеними дозами адреналіну.

Проведено дослідження фізико-хімічних властивостей рослинної субстанції ППТЕГ, обґрунтовано вибір допоміжних речовин (ДР) як складових для отримання таблетованої ЛФ на його основі.

З використанням методу математичного планування експерименту (греко-латинський квадрат) вивчено вплив 16 допоміжних речовин (згрупованих у 4 групи) на фармако-технологічні властивості порошкових

мас та таблеток на основі ППТЕГ з подальшим встановленням ранжованих рядів переваг. За результатами проведених фармако-технологічних досліджень порошкових мас визначено лідери серед досліджуваних груп ДР, зокрема: наповнювачів на основі МКЦ найкращі результати встановлено у порошкових мас, до яких введено МКЦ 101; серед розпушувачів – крохмаль картопляний; серед дезінтегрантів – кросповідон (поліплаздон) XL10 та серед антифрикційних речовин – кремнію діоксид колоїдний (аеросил).

За результатами проведених випробувань встановлена можливість одержання таблеток методом вологого гранулювання за умови введення до складу порошкових мас ДР з вологоадсорбуючими властивостями.

Експериментально обґрунтовано та апробовано в умовах фармацевтичного виробництва на ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» (м. Харків) технологію виробництва рослинної субстанції ППТЕГ (акт апробації від 25.09.2020 р.). Вивчено основні показники її якості, запропоновано методику кількісного визначення вмісту фенольних сполук, наявних в екстракті, що включено до специфікації. Досліджено стабільність ППТЕГ за розробленими методами контролю якості (МКЯ), визначено термін його придатності (2 роки) та умови його зберігання (температура від 2 до 8 °C) у щільно закритих банках із скломаси з пластмасовими кришками.

Для встановлення показників якості таблеток порошкової маси таблетували використовуючи метод вологого гранулювання та проводили їх фармако-технологічне вивчення.

За результатами проведених доклінічних фармакологічних та фармако-технологічних досліджень розроблено наступний склад таблеток (на одну таблетку масою 670 мг): пастернаку посівного трави екстракту густого – 0,28 г; целюлози мікрокристалічної – 0,25; крохмалю картопляного – 0,05; кросповідону XL 10 – 0,08; кремнію діоксиду колоїдного (аеросилу) – 0,01 г.

Розроблено промислову технологію виробництва таблеток під умовною назвою «Пастинокард» методом вологого гранулювання, розроблено проєкт технологічного регламенту (ТР), проведено апробацію в умовах

промислового виробництва лікарських засобів на ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» (м. Харків) (акт апробації від 30.06.2021 р.). Досліджено фармако-технологічні параметри одержаних таблеток, встановлено відповідність їх якості вимогам Державної Фармакопеї України (ДФУ).

Розроблено методики ідентифікації суми фенольних сполук та вивчено їх кількісний вміст у перерахунку на кислоту галову (вміст поліфенольних сполук) та (гіперозиду) в таблетках «Пастинокард», що разом з фармако-технологічними параметрами закладено до розробленого проєкту МКЯ.

Досліджено рівень мікробіологічної чистоти таблеток на основі ППТЕГ та встановлено його відповідність за рівнем мікробної контамінації вимогам ДФУ, що висуваються до ЛЗ для внутрішнього (орального) застосування.

Вивчено стабільність таблеток у процесі довгострокового зберігання (27 місяців) та встановлено термін придатності ЛЗ «Пастинокард» протягом 2-х років при температурі 25 ± 2 °C та відносній вологості 60 ± 5 % в чарунковій упаковці із плівки полівінілхлоридної і фольги алюмінієвої.

У розділі 5 «Обговорення результатів мікробіологічних та фармакологічних досліджень пастернаку посівного трави екстракту густого та таблеток «Пастинокард» проаналізовано та узагальнено результати мікробіологічних та доклінічних фармакологічних та досліджень рослинної субстанції ППТЕГ та таблеток «Пастинокард», до складу яких його введено.

Дослідженням гострої токсичності доведено належність ППТЕГ, згідно загальноприйнятої класифікації К. К. Сидорова до V класу токсичності – практично нешкідливих речовин ($LD_{50} > 5000$ мг/кг), що дозволяє використовувати його як безпечний АФІ у складі нового ЛЗ.

Мікробіологічними дослідженнями було встановлено, що досліджувані тест-зразки рослинної субстанції ППТЕГ проявляють виражені антагоністичні властивості відносно до грампозитивних бактерій *S. aureus*, *B. subtilis* (діаметр зон затримки росту – 24-25 мм) та вибірково антибактеріальну здатність по відношенню до мікроорганізмів роду *E. coli*, *P. vulgaris* та *P. aeruginosa* (діаметр зон затримки росту – 18-19 мм). Результати

скринінгу по визначенню чутливості грибів роду *Candida* до досліджуваних зразків субстанції ППТЕГ показали, що референс-культура та клінічні штами грибів роду *C. albicans* виявились чутливими до тест-зразків рослинної субстанції (зона затримки росту варіювала в межах 18-21 мм). При цьому слід також відзначити виражену чутливість до зазначеної субстанції клінічних штамів у порівнянні з референс-культурою та наявність у її зразках помірної фунгіцидної активності. Антимікробну активність таблеток «Пастинокард» підтверджено методом двократних серійних розведень по відношенню до музейних та клінічних штамів мікроорганізмів.

Вперше на моделі гострого адреналінового міокардиту, що викликане дозами адреналіну, встановлено кардіопротекторну дію рослинної субстанції ППТЕГ, що підтверджено вивченням даного виду активності й для таблеток «Пастинокард» за умови адреналінової міокардіодистрофії. За результатами проведених випробувань встановлено, що введення таблеток на основі пастернаку посівного трави екстракту густого у дозах 100 мг/кг і 200 мг/кг покращує функціональний стан міокарду щурів в умовах адреналінової міокардіодистрофії, запобігає зменшенню виразності альтеративних процесів в органі та сприятливо впливає на перебіг метаболічних порушень. Також встановлено, що таблетки «Пастинокард» в умовах адреналінової міокардіодистрофії виявляють антиоксидантні властивості.

Не встановлено достовірних відмінностей у виразності кардіопротекторних властивостей при введенні таблеток з ППТЕГ у дозах 100 мг/кг і 200 мг/кг.

На підставі вищенаведеного, таблетки «Пастинокард» розроблені на основі рослинної субстанції ППТЕГ мають перспективи впровадження та застосування як засобу з кардіопротекторними, протизапальними та спазмолітичними властивостями у комплексній терапії захворювань ССС.

Ключові слова: пастернаку посівного трави екстракт густий, допоміжні речовини, технологія, таблетки, захворювання серцево-судинної системи.

Список публікацій здобувача, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

Статті у наукових фахових виданнях

1. Горяча Л. М., Симоненко Н. А., Галузінська Л. В., Шпичак О. С., Кисличенко В. С. Дослідження кардіопротекторної дії пастернаку посівного трави екстракту густого. *Український біофармацевтичний журнал*. 2020. № 4 (65). С. 46–50. DOI: 10.24959/ubphj.20.294 (*Особистий внесок: виготовлення експериментальних зразків, участь у плануванні та виконанні експериментальних досліджень, узагальнення отриманих результатів та їх статистична обробка, підготовка статті*).
2. Симоненко Н. А., Подгайна М. В., Немченко А. С., Шпичак О. С. Ретроспективний аналіз фармацевтичного ринку кардіологічних препаратів в Україні за 2016–2020 роки. *Фармацевтичний журнал*. 2021. Т. 76. № 3. С. 14–24. DOI: 10.32352/0367-3057.3.21.02 (*Особистий внесок: опрацювання джерел літератури, проведення аналізу вітчизняного ринку ЛЗ кардіологічної спрямованості, участь у підготовці статті*).
3. Симоненко Н. А., Подгайна М. В., Немченко А. С., Шпичак О. С. Аналіз економічної доступності окремих груп кардіологічних препаратів в Україні за 2016–2020 роки. *Фармацевтичний часопис*. 2021. № 2 (58). С. 79–86. DOI: 10.11603/2312-0967.2021.2.12183 (*Особистий внесок: опрацювання джерел літератури, проведення аналізу економічної доступності вітчизняного ринку ЛЗ кардіологічної спрямованості, участь у підготовці статті*).
4. Симоненко Н. А., Шпичак О. С., Сліпченко Г. Д., Рубан О. А. Обґрунтування вибору допоміжних речовин при створенні таблеток на основі пастернаку посівного трави екстракту густого. *Український журнал військової медицини*. 2021. Т. 2, № 4. С. 149-160. DOI: 10.46847/ujmm.2021.4(2)-149 (*Особистий внесок: виготовлення експериментальних зразків, участь у проведенні фармако-технологічних*

досліджень, узагальнення отриманих результатів та їх статистична обробка, підготовка статті).

5. Natalia Symonenko, Oleh Shpychak, Oksana Mishchenko, Viktoriia Kyslychenko, Tamara Shpychak, Svetlana Graschenkova. Antioxidant and anti-cytolytic activity of Parsnip (*Pastinaca sativa* L.) herb thick extract in conditions of catecholamine myocardiodystrophy in rats. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2022. № 1 (35). P. 70–76. (Scopus) DOI: 10.15587/1729-4061.2022.253546 *(Особистий внесок: виготовлення експериментальних зразків, участь у плануванні та виконанні експериментальних досліджень, узагальнення отриманих результатів та їх статистична обробка, підготовка статті).*

6. Симоненко Н. А., Шпичак О. С. Розробка промислової технології рослинної субстанції пастернаку посівного трави екстракту густого. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2022. Т. 15, № 1 (38). С. 52-58. DOI: 10.14739/2409-2932.2022.1.251976 *(Особистий внесок: виготовлення експериментальних зразків, участь у проведенні фармако-технологічних досліджень, узагальнення отриманих результатів та їх статистична обробка, підготовка статті).*

Статті в іноземних спеціалізованих наукових виданнях, що включені до міжнародних наукометричних баз

7. Symonenko N. A., Mishchenko O. Ya., Shpychak O. S., Grashchenkova S. A., Berezniakov A. V., Khalieieva O. L. Cardioprotective properties of tablets with a thick extract of the herb Pasternak in the conditions of adrenaline myocardiodystrophy. *Pharmacologyonline*. 2021. Vol. 3. P. 376–382. (Scopus) *(Особистий внесок: виготовлення експериментальних зразків, участь у плануванні та виконанні експериментальних досліджень, узагальнення отриманих результатів та їх статистична обробка, підготовка статті).*

8. Симоненко Н., Шпичак О. Загальна концепція та методологія створення твердих лікарських засобів з рослинними екстрактами для лікування серцево-судинних захворювань. *SSP Modern Pharmacy and Medicine*. 2021. Vol. 1, № 2. Р. 1-17. DOI: 10.53933/sspmprm.v1i2.33 (*Особистий внесок: проведення літературного пошуку, опрацювання наукових джерел, узагальнення інформації, підготовка статті*).

Статті в інших виданнях

9. Симоненко Н. А., Шпичак О. С. Пастернак посівний – перспективна сировина для застосування в медицині, фармації та косметології. *Косметологія та аромологія: етапи становлення і майбутнє* : зб. наук. пр. матеріалів Міжнар. наук.-практ. конф., Харків, 22-23 лют. 2018 р. Харків : НФаУ, 2018. С. 127–130. (*Особистий внесок: опрацювання наукових джерел, узагальнення інформації, підготовка статті*).

10. Симоненко Н. А., Шпичак О. С. Види, хімічний склад та фармакологічна дія роду рослин *PASTINACA*, що застосовуються в медицині і фармації. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : зб. наук. пр. Харків : НФаУ, 2018. Вип. 4. С. 230–235. (*Особистий внесок: опрацювання наукових джерел, узагальнення інформації, підготовка статті*).

11. Симоненко Н. А., Шпичак О. С., Галузінська Л. В. Вивчення кардіопротекторної активності нової рослинної субстанції пастернаку посівного трави екстракту густого. *Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку* : матеріали III наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 15–16 квіт. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 351–354. (*Особистий внесок: участь у виконанні експериментальних досліджень, узагальнення отриманих результатів, підготовка статті*).

Патент

12. Спосіб одержання фармацевтичної композиції кардіопротекторної, протизапальної та спазмолітичної дії у формі таблеток: пат. № 152131 України: МПК51 (2022.01), А61К 9/20 (2006.01), А61К 36/23 (2006.01), А61К 47/38 (2006.01), А61К 47/36 (2006.01), А61К 31/695 (2006.01), А61Р 9/00, А61Р 29/02 (2006.01), А61Р 1/06 (2006.01). / Симоненко Н. А., Шпичак О. С., Рубан О. А., Сліпченко Г. Д.; № у 202107138; заявл. 10.12.2021; опубл. 02.11.2022. Бюл. № 44. 6 с.

Тези доповідей

13. Симоненко Н. А., Шпичак О. С. Дослідження антибактеріальних та протигрибкових властивостей рослинної субстанції пастернаку посівного трави екстракту густого. *Мікробіологічні та імунологічні дослідження в сучасній медицині* : матеріали наук.-практ. міжнар. дистанційної конф., м. Харків, 26 берез. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 39–41.

14. Горяча Л. М., Кисличенко В. С., Симоненко Н. А., Шпичак О. С. Одержання екстракту з трави пастернаку посівного (*Pastinaca Sativa L.*). *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження* : матеріали III Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 2 квіт. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 77.

15. Symonenko N. A., Podgaina M. V., Nemchenko A. S., Shpychak O. S. Basic tendencies in domestic pharmaceutical market of cardiac medicines. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку* : матеріали XIII наук.-практ. INTERNET-конф., м. Харків, 21 трав. 2021 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2021. С. 45.

16. Симоненко Н. А., Шпичак О. С. До питання проведення оцінки системи управління ризиками для якості процесів виробництва у твердих лікарських формах на етапі фармацевтичної розробки. *Управління якістю в*

фармації : матеріали XV наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 25 трав. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 124–125.

17. Фетісова О. Г., Андрюкова Л. М., Симоненко Н. А., Шпичак О. С., Яковенко В. К., Шевченко В. О. Огляд змін у сучасній нормативній базі щодо забезпечення якості лікарських засобів. *Управління якістю в фармації* : матеріали XV наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 25 трав. 2021 р. / ред. кол.: С.М. Коваленко та ін. Харків : НФаУ, 2021. С. 142–143.

18. Симоненко Н. А., Шпичак О. С. Розробка технології та методів стандартизації рослинної субстанції пастернаку посівного трави екстракту густого. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : матеріали I Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 13 жовт. 2021 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2021. С. 170–172.

19. Шпичак О. С., Андрюкова Л. М., Фетісова О. Г., Симоненко Н. А. Огляд змін щодо державної реєстрації лікарських засобів у нормативних документах в Україні. *Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки та логістики* : матеріали IX наук.-практ. internet-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 28 жовт. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 184–186.

20. Симоненко Н. А., Шпичак О. С., Рубан О. А., Сліпченко Г. Д. Обґрунтування вибору допоміжних речовин при розробці складу таблеток з рослинної субстанції пастернаку посівного трави екстракту густого. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали VI Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 11–12 листоп. 2021 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2021. С. 449–450.

21. Симоненко Н. А., Шпичак О. С., Міщенко О. Я. Дослідження кардіопротекторної дії таблеток «Пастинокард» за умов адреналінової міокардіодистрофії у щурів. *Хімія природних сполук*: матеріали VI Всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнародною участю, м. Тернопіль, 27–28 жовтня 2022 р. Тернопіль : ТНМУ, 2022. С. 136–138.

Методичні рекомендації

22. Андрюкова Л. М., Фетісова О. Г., Шпичак О. С., Яковенко В. К., Сокурєнко І. А., Симоненко Н. А. Дослідження біоеквівалентності лікарських засобів за процедурою біоєйвер на підставі Біофармацевтичної системи класифікації : метод. рек. для сем. і практ. занять та сам. роботи за напрямом «Промислова фармація та економіка» в системі післядипломної освіти спеціалістів фармації. Харків : НФаУ, 2020. 34 с.

23. Андрюкова Л. М., Русанова С. В., Фетісова О. Г., Яковенко В. К., Шпичак О. С., Симоненко Н. А. Загальна оцінка ризиків для якості процедури біоєйвер : метод. рек. для сем. і практ. занять та сам. роботи за напрямом «Промислова фармація та економіка» в системі післядипломної освіти спеціалістів фармації. Харків : НФаУ, 2020. 53 с.

ANNOTATION

Symonenko N. A. Development of the composition and technology of cardioprotective tablets based on cultivated parsnip herb thick extract. – Qualification scientific work with the manuscript copyright.

The thesis for a Doctor of Philosophy degree in specialty 226 «Pharmacy, industrial pharmacy» – National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2023.

The thesis work is devoted to the development of the composition and technology of tablets based on cultivated parsnip herb thick extract (CPHTE) for the treatment of cardiovascular diseases (CVD).

Section 1 «Modern aspects of the creation and research of herbal medicines for use in cardiology (literature review)» analyzes and systematizes the data of modern scientific sources regarding information on morbidity and mortality from cardiovascular pathologies in Ukraine and the world as a whole, the causes of the epidemiological situation of the occurrence of diseases of the cardiovascular system (CVS) have been established; the main clinical signs of coronary heart disease (CHD), myocardial infarction (MI), atherosclerosis and their consequences,

provoking the formation and development of other pathological processes and their complications have been determined.

Information about place and role of herbal medicines (HM) in the treatment of CVD, in particular angina pectoris, neurocirculatory dystonic and cardioneurosis with symptoms of vasospasm has been presented. The results of clinical experimental trials, indicating a wide range of therapeutic action and the effectiveness of the use of medicinal plant raw materials (MPRM) and herbal extracts in cardiologic practice are given.

Modern data of scientific literary sources about chemical composition and pharmacological activity of species of the genus of plants *Pastinaca*, their use in official medicine, pharmacy and cosmetology have been processed and summarized, the feasibility of creating standardized substances on the basis of plant raw materials of parsnip (*Pastinaca sativa* L.), in particular CPHTE, for the purpose of its further use in the development of the composition and technology of a new drug of cardiologic action is theoretically justified.

The data on the pharmaco-technological aspects of the creation and optimization of the production of solid dosage forms (SDF) with phyto-extracts are summarized; the expediency of searching of a new promising objects of plant origin and the creation of plant extracts on their basis for the treatment of CVD is defined. The technological aspects of the production of solid dosage forms, such as tablets and capsules, with plant extracts are considered, the ways of choosing excipients and the features of substantiation and processing of their technologies are determined. The urgency of introducing a systematic approach to modernizing production processes and ensuring quality control of plant raw materials for the production of extracts and the development of drugs based on them has been established.

Section 2 «Substantiation of the general concept and research methods" presents a general modern methodological approach to the creation of phytopreparations, an algorithm for conducting marketing research on the domestic pharmaceutical market of drugs for the treatment of CVD and a methodology for

creating a solid dosage form - tablets with a plant substance CPHTE, based on which the consistent implementation of physical-chemical, pharmaco-technological, microbiological and preclinical pharmacological studies are identified.

Step-by-step algorithms for searching for plant objects, obtaining a thick extract from MPRM, as well as research on the development of the composition and technology of tablets based on the obtained extract are highlighted. The implementation of the proposed algorithms determines the pharmaceutical development of a new drug based on a thick extract in the form of tablets.

The characteristics of the objects of study (plant substance CPHTE, excipients and reference drug) are given. Methods for determining the pharmaco-technological properties of the CPHTE substance, powder masses and test samples of tablets based on it are presented.

Methods of identification and quantitative determination of biologically active substances (BAS) in thick extract and tablets are given. Methods for conducting microbiological studies, such as: the determination of microbiological purity, antimicrobial activity and the determination of pharmacological activity for both thick extract and tablets in which it is introduced are described.

Section 3 «Marketing research of the domestic pharmaceutical market of drugs for the treatment of cardiovascular diseases» analyzes the domestic pharmaceutical market and the economic availability of cardiologic drugs in Ukraine in the period 2016-2020, including those of plant origin, the results of which revealed an increase share of medicines on 7 % by International Nonproprietary Names (INN) and at the same time a trend towards a decrease in the total number of drugs on 10 %, taking into account their dosage forms (DF) has been established. Dominance in the market of cardiologic drugs of domestic production is determined, the share of which is about 70 %. The results of the analysis indicate a trend towards a slight predominance of solid dosage forms (SDF) in the group of cardiac drugs at the level of 54-56 %.

Based on the results of the structural analysis of the pharmacotherapeutic group C01 E «Other cardiologic drugs», it was found that in the domestic pharmaceutical market in the period 2016-2020, the largest share of drugs (172) belongs to drugs of the pharmacological group C01 E B «Other cardiologic drugs», which is more than 70 % of this market segment, and the smallest share belongs to the drugs of the group C01 E A «Prostaglandins», which has only 5 drugs. The specific share of liquid dosage forms in the total structure of this group was 60 %, where about 70 % are oral drops.

An analysis of the chain average annual index of retail price in the structure of groups of cardiologic drugs has established a gradual increase in prices of drugs in this group, including the average annual growth rate of retail prices in the C01 group was 9 %. It has been established that for all pharmacotherapeutic subgroups of the C01 group, there is a characteristic annual decrease in the solvency adequacy indicator, as well as a slight decrease in the affordability indicator, including from 2.46 (in 2016) to 2.33 (in 2020), which amounted to approximately 5 %.

According to the results of marketing research, a general trend towards a moderate increase in prices was established. At the same time, the calculated affordability indicators made it possible to determine the dynamics of a gradual increase in economic availability of cardiologic drugs, including group C01E X «Various combined cardiologic drugs».

In section 4 «Development of the composition, technology and quality studies of tablets based on cultivated parsnip herb thick extract», based on the complex physico-chemical, pharmaco-technological, microbiological and preclinical pharmacological studies, the composition of tablets based on the plant substance CPHTE is theoretically substantiated and experimentally developed the composition of tablets based on the plant substance PP conditional named «Pastinocard» for use in the treatment of cardiac diseases. The content of the CPHTE substance in the composition of solid dosage forms (SDF) and the conditionally effective dose of 280 mg per tablet on the model of «metabolic

myocarditis» in case of heart damage with increased doses of adrenaline have been substantiated.

Studies of the physical-chemical properties of the plant substance of CPHTE have been carried out, the choice of excipients as components for obtaining tableted dosage form based on it is justified.

Using the method of mathematical planning of the experiment (Greek-Latin square) the influence of 16 excipients (grouped into 4 groups) on the pharmaco-technological properties of powder masses and tablets based on CPHTE was studied, followed by the establishment of ranked series of advantages. Based on the results of the pharmaco-technological studies of powder masses, leaders among the studied groups of excipients were identified, in particular: fillers based on MCC – the best results were found in powder masses in which MCC 101 was introduced; among baking powders – potato starch; among disintegrants – crospovidone (polyplazdone) XL10 and among antifriction agents – colloidal silicon dioxide (aerosil).

According to the results of the tests, the possibility of obtaining tablets by wet granulation provided the introduction of excipients into powder masses with moisture-absorbing properties.

The technology for the production of plant substance CPHTE was experimentally substantiated and tested (approval certificate dated September 25, 2020) in the conditions of pharmaceutical production of LLC Pharmaceutical Company «Zdorovye» (Kharkiv). The main indicators of its quality were studied, a method for quantitative determination of the content of phenolic compounds present in the extract was proposed, which is included in the specification. The stability of CPHTE was studied according to the developed quality control methods (QCM), its shelf life (2 years) and its storage conditions (temperature from 2 to 8 °C) in tightly closed glass jars with a plastic lids were determined.

To establish the quality indicators of tablets, powder masses were tableted using the wet granulation method and their pharmaco-technological study was carried out.

According to the results of preclinical pharmacological and pharmaco-technological studies, the following composition of tablets was developed (per one tablet weighing 670 mg): cultivated parsnip herb thick extract – 0.28 g; microcrystalline cellulose – 0.25 g; potato starch – 0.05; crospovidone XL 10 – 0.08 g; colloidal silicon dioxide (aerosil) – 0.01 g.

An industrial technology for the production of tablets with a conditional name «Pastinocard» by wet granulation has been developed, a project of master batch record (MBR) has been developed; approbation in the conditions of industrial production of medicines at LLC Pharmaceutical Company «Zdorovye» (Kharkiv) (approval certificate dated 30.06. 2021) has been carried out. The pharmaco-technological parameters of the obtained tablets were studied, and their quality conformity with the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine (SFU) was established.

Techniques for identifying the amount of phenolic compounds were developed and their quantitative content in terms of halic acid (the content of polyphenolic compounds and hyperoside) in tablets «Pastinocard» was studied, which, together with pharmaco-technological parameters, were included in the developed project of QCM.

The level of microbiological purity of tablets based on CPHTE was studied and its compliance in terms of the level of microbial contamination for internal (oral) drugs, according to requirements of SPhU, was established.

The stability of the tablets during long-term storage (27 months) was studied and the shelf life of the drug «Pastinocard» was established during 2 years at a temperature of 25 ± 2 °C and a relative humidity of 60 ± 5 % in a blister pack of polyvinyl chloride film and aluminum foil.

In section 5 «Discussion of the results of microbiological and pharmacological studies of cultivated parsnip herb thick extract and Pastinocard tablets», the results of microbiological and preclinical pharmacological studies of the plant substance CPHTE and «Pastinocard» tablets, in which it was introduced, have been analyzed and summarized.

According to the generally accepted classification of K.K. Sidorov, the study of acute toxicity proved that CPHTE belongs to the V class of toxicity - practically harmless substances ($LD_{50} > 5000$ mg/kg), which allows it to be used as a safe API in the composition of a new drug.

Microbiological studies have established that the analyzed test samples of the CPHTE plant substance exhibit pronounced antagonistic properties against Gram-positive bacteria *S. aureus*, *B. subtilis* (the diameter of growth inhibition zones is 24-25 mm) and selective antibacterial ability against microorganisms of the genus *E. coli*, *P. vulgaris* and *P. aeruginosa* (the diameter of growth inhibition zones is 18-19 mm). The results of screening to determine the sensitivity of fungi of the genus *Candida* to the studied samples of the CPHTE substance showed that the reference culture and clinical strains of the fungi of the genus *C. albicans* were sensitive to the test samples of the plant substance (the diameter of growth inhibition zone varied within 18-21 mm). At the same time, it should be noted the pronounced sensitivity of clinical strains to the specified substance in comparison with the reference culture and the presence of moderate fungicidal activity in its samples. The antimicrobial activity of «Pastinocard» tablets was confirmed by the method of two-fold serial dilutions in relation to museum and clinical strains of microorganisms.

For the first time, on the model of acute adrenaline myocarditis caused by doses of adrenaline, the cardioprotective effect of the plant substance CPHTE was established, which was confirmed by the study of this type of activity for Pastinocard tablets in adrenaline myocardial dystrophy. According to the results of the tests, it was found that the introduction of tablets based on cultivated parsnip herb thick extract in doses of 100 mg/kg and 200 mg/kg improves the functional state of rat's myocardium in conditions of adrenaline myocardial dystrophy. It was also found that «Pastinocard» tablets in conditions of adrenaline myocardial dystrophy exhibit antioxidant properties.

Significant differences in the severity of cardioprotective properties were not established when tablets with CPHTE were administered at doses of 100 mg/kg and 200 mg/kg.

Based on the foregoing, the tablets «Pastinocard» developed on the basis of the plant substance CPHTE have prospects for implementation and use as a medicine with cardioprotective, anti-inflammatory and antispasmodic properties in the complex therapy of cardiovascular diseases.

Key words: cultivated parsnip herb thick extract, excipients, technology, tablets, diseases of the cardiovascular system.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	25
ВСТУП	26
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ В КАРДІОЛОГІЇ (огляд літератури)	35
1.1 Загальна характеристика фармакотерапії серцево-судинних захворювань. Роль рослинних лікарських засобів при лікуванні стенокардії та кардіоневрозів	35
1.2 Види, хімічний склад та фармакологічна дія роду рослин <i>Pastinaca</i> , що застосовуються в медицині, фармації та косметології	43
1.3 Фармако-технологічні аспекти створення та оптимізації виробництва твердих лікарських засобів з фітоекстрактами	53
Висновки до розділу 1	62
РОЗДІЛ 2 ОБГРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	64
2.1 Обґрунтування загальної методології досліджень	64
2.2 Об'єкти досліджень	72
2.2.1 Характеристика активного фармацевтичного інгредієнту	72
2.2.2 Характеристика допоміжних речовин	72
2.3 Методи дослідження показників якості рослинної субстанції ППТЕГ та таблеток «Пастинокард», розроблених на його основі	79
2.3.1 Методи дослідження фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей АФІ, допоміжних речовин та модельних таблеткових мас	79
Висновки до розділу 2	101

РОЗДІЛ 3	МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ ВІТЧИЗНЯНОГО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ	105
3.1	Ретроспективний аналіз фармацевтичного ринку кардіологічних препаратів в Україні за 2016-2020 роки	105
3.2	Аналіз економічної доступності окремих груп кардіологічних препаратів в Україні за 2016-2020 роки	116
	Висновки до розділу 3	123
РОЗДІЛ 4	РОЗРОБКА СКЛАДУ, ТЕХНОЛОГІЇ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ЯКОСТІ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ ПАСТЕРНАКУ ПОСІВНОГО ТРАВИ ЕКСТРАКТУ ГУСТОГО	126
4.1	Технологія та дослідження показників якості субстанції ППТЕГ	126
4.1.1	Розробка промислової технології рослинної субстанції ППТЕГ	126
4.1.2	Вивчення фізико-хімічних властивостей субстанції ППТЕГ	134
4.1.3	Вивчення макро– та мікроелементного складу рослинної субстанції ППТЕГ	138
4.1.4.	Дослідження стабільності дослідно-промислових зразків ППТЕГ у процесі зберігання	140
4.1.5	Розробка методів контролю якості рослинної субстанції ППТЕГ	146
4.2	Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу таблеток на основі ППТЕГ	153
4.2.1	Обґрунтування вмісту субстанції ППТЕГ у складі твердої лікарської форми за умов ураження серця підвищеними дозами адреналіну	154

	24
4.2.2 Вибір допоміжних речовин як складових для отримання таблеток на основі ППТЕГ	157
4.3 Дослідження з розробки технології таблеток «Пастинокард»	175
4.4 Розробка специфікації та методів контролю якості таблеток на основі пастернаку посівного трави екстракту густого	183
Висновки до розділу 4	188
Розділ 5 ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ МІКРОБІОЛОГІЧНИХ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ПАСТЕРНАКУ ПОСІВНОГО ТРАВИ ЕКСТРАКТУ ГУСТОГО ТА ТАБЛЕТОК «ПАСТИНОКАРД»	193
5.1 Вивчення токсикологічних характеристик субстанції ППТЕГ	193
5.2 Дослідження антибактеріальної та антифунгальної активності субстанції ППТЕГ	195
5.3 Дослідження кардіопротекторних властивостей субстанції ППТЕГ	198
5.4 Дослідження кардіопротекторної дії таблеток «Пастинокард» за умови адреналінової міокардіодистрофії	206
Висновки до розділу 5	210
ВИСНОВКИ	214
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	217
ДОДАТКИ	241

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АТХ – анатомо-терапевтична хімічна класифікація
АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт
БАР – біологічно активні речовини;
ВКЯ – відділ контролю якості;
ГХ – гіпертонічна хвороба;
ДР – допоміжні речовини;
ДФУ – Державна Фармакопея України;
ДУ – Державна установа;
ІК – інтактний контроль;
ІМ – інфаркт міокарда;
ІХС – ішемічна хвороба серця;
ЛЗ – лікарський засіб;
ЛП – лікарський препарат;
ЛР – лікарська рослина;
ЛРС – лікарська рослинна сировина;
ЛФ – лікарська форма;
МКС – масовий коефіцієнт серця;
МКЦ – мікрокристалічна целюлоза;
МКЯ – методи контролю якості;
МНН – міжнародна непатентована торгова назва;
МПЕ – математичне планування експерименту;
МОЗ України – Міністерство охорони здоров'я України;
НД – нормативна документація;
ННІПФ – Навчально-науковий інститут прикладної фармації
ПК – позитивний контроль;
ППТЕГ – пастернаку посівного трави екстракт густий;
РЛЗ – рослинні лікарські засоби
ССЗ – серцево-судинні захворювання;
ССС – серцево-судинна система;
ТЛЗ – твердий лікарський засіб;
ТЛФ – тверда лікарська форма;
ТР – технологічний регламент.

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Розширення асортименту лікарських засобів (ЛЗ), розроблених на основі рослинної сировини та їх стандартизованих субстанцій на сьогоднішній день набуває все більшого актуального значення для фармацевтичного сектору охорони здоров'я України. Широкий спектр терапевтичної дії та відсутність побічних ефектів і алергійних проявів, створюють передумови для подальшого розвитку фітохімічної промисловості та розробки нових високоефективних фітопрепаратів з лікарської рослинної сировини (ЛРС) вітчизняної флори.

У цьому відношенні, все більшої уваги привертають рослини із достатньою сировинною базою, які мають досвід використання в медицині. До таких рослин відноситься пастернак посівний (*Pastinaca sativa* L.) родини Селерові (*Ariaceae*). Сьогодні ця пряно-овочева рослина культивується, перш за все, для потреб харчової промисловості, яка характеризується добрими смаковими якостями, високою врожайністю та стійкістю до вірусів, тому широко культивується у нашій країні. Проведеними фітохімічними дослідженнями у траві пастернаку вітчизняного виробництва було визначено фенольні сполуки, амінокислоти, хлорофіли та каротиноїди, жирні кислоти, полісахариди, леткі та стероїдні сполуки.

Раніше із плодів пастернаку посівного одержували препарати «Бероксан» та «Пастинацин» фотосенсибілізуючої та спазмолітичної дії відповідно, однак, нині на фармацевтичному ринку України вище означені ЛЗ як і інші препарати на основі цієї рослини відсутні, що підкреслює актуальність розробки ЛЗ з даної ЛРС.

Однією з перспективних субстанцій рослинного походження є пастернаку посівного трави екстракт густий (ППТЕГ), розроблений і стандартизований науковцями НФаУ. За рахунок вмісту біологічно активних речовин (БАР), що входять до його складу, зокрема фурукумаринів, гідроксикоричних кислот, ефірних олій, амінокислот, мікроелементів та ін. рослинна субстанція ППТЕГ проявляє кардіопротекторну, антиексудативну

та репаративну активність, що представляє в науковому сенсі інтерес для подальшої розробки на її основі низки лікарських фітопрепаратів відповідної направленості дії.

Не зважаючи на широкий асортимент використання рослинних екстрактів як самостійно, так і у складі лікарських форм (ЛФ), спостерігається обмежена кількість вітчизняних ЛЗ кардіопротекторної та спазмолітичної дії у формі таблеток на основі рослинних екстрактів, а вищенаведене підкреслює актуальність розробки нових вітчизняних високоефективних ЛЗ на основі ППТЕГ у формі таблеток для застосування в кардіологічній практиці при комплексній терапії серцево-судинних захворювань (ССЗ).

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету (НФаУ) за темою «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (номер державної реєстрації № 0114000945).

Мета і завдання дослідження. Мета роботи – наукове обґрунтування складу, розробка технології та дослідження таблеток на основі пастернаку посівного трави екстракту густого (ППТЕГ) для лікування серцево-судинних захворювань.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

➤ узагальнити дані сучасних наукових джерел щодо епідеміологічної ситуації і сучасного стану лікування захворювань серцево-судинної системи, визначити роль фітопрепаратів у комплексній терапії та оцінити перспективи використання пастернаку посівного в кардіологічній практиці;

➤ проаналізувати сегмент кардіологічних препаратів, репрезентованих на вітчизняному фармацевтичному ринку та провести аналіз

їх економічної доступності за період 2016–2020 рр. у розрізі фармакотерапевтичних груп, компаній-виробників, лікарських форм та ін.

➤ розглянути фармако-технологічні аспекти створення та оптимізації виробництва твердих ЛЗ на основі рослинних екстрактів, встановити доцільність розробки нового ЛЗ кардіопротекторної дії, теоретично обґрунтувати вибір ЛРС-об'єкту для одержання рослинної субстанції у вигляді густого екстракту;

➤ розробити промислову технологію одержання рослинної субстанції пастернаку посівного трави екстракту густого (ППТЕГ), визначити його оптимальні умови екстрагування та дослідити його фізико-хімічні і фармако-технологічні властивості;

➤ дослідити показники якості та вивчити стабільність ППТЕГ, встановити термін його придатності та умови зберігання; розробити проекти технологічного регламенту (ТР) та методів контролю якості (МКЯ) на рослинну субстанцію ППТЕГ;

➤ здійснити вибір допоміжних речовин (ДР), теоретично обґрунтувати та експериментально розробити раціональний склад та оптимальну технологію одержання таблеток на основі рослинної субстанції ППТЕГ;

➤ дослідити показники якості таблеток, розроблених на основі ППТЕГ; вивчити їх стабільність; встановити термін придатності та умови зберігання; розробити проекти ТР та МКЯ на таблетки з ППТЕГ;

➤ проаналізувати та узагальнити результати мікробіологічних та доклінічних фармакологічних досліджень субстанції ППТЕГ та таблеток, розроблених на її основі.

Об'єкти дослідження: аналіз фармацевтичного ринку та економічної доступності окремих груп кардіологічних препаратів в Україні; фармацевтична розробка науково обґрунтованого складу і технології таблеток кардіопротекторної дії, розроблених на основі ППТЕГ; вивчення специфічної активності та нешкідливості розробленого лікарського засобу.

Предмет дослідження: експериментальне обґрунтування складу, технології та показників якості нового ЛЗ кардіопротекторної дії у формі таблеток на основі ППТЕГ з використанням фізико-хімічних, фармако-технологічних, мікробіологічних та фармакологічних методів дослідження; визначення терміну придатності та умов зберігання ППТЕГ і розроблених на його основі таблеток, розробка проєктів ТР та МКЯ на ППТЕГ та таблетки на основі рослинної субстанції ППТЕГ.

Методи дослідження. Для виконання завдань, поставлених у роботі, нами було використано наступні методи досліджень: загальнонаукові (узагальнення, аналіз, моделювання), органолептичні (зовнішній вигляд), фармако-технологічні (оптична мікроскопія ППТЕГ; форма та розмір часток ППТЕГ; фракційний склад; вологосорбційні властивості; зовнішній вигляд таблеток; середня маса таблеток; розпадання таблеток; однорідність маси для одиниці дозованого ЛЗ; стираність таблеток без оболонки; стійкість таблеток до роздавлювання), фізико-хімічні (визначення вмісту екстрактивних речовин у ЛРС та витяжках; сухого залишку ППТЕГ, втрати в масі при висушуванні ППТЕГ; дослідження стійкості таблеток до вологи, визначення золи загальної та золи, не розчинної у хлористоводневій кислоті; ідентифікація та кількісний вміст біологічно активних речовин (БАР) в ППТЕГ та таблетках (УФ-спектрофотометричний метод), біологічні (вибір умовноефективної дози ППТЕГ, вивчення гострої токсичності ППТЕГ, дослідження фармакологічної активності ППТЕГ та таблеток), мікробіологічні (дослідження мікробіологічної чистоти ППТЕГ та таблеток, антимікробної дії екстракту та таблеток методом дифузії в агар у модифікації «колодязів», серійних розведень), математичні (планування експерименту, статистична обробка отриманих результатів).

Наукова новизна отриманих результатів. Удосконалено науково-методичні підходи до вибору ЛРС-об'єктів при одержанні фітоекстрактів та розробки на їх основі ТЛЗ для застосування в кардіологічній практиці.

На підставі фізико-хімічних, фармако-технологічних, мікробіологічних та доклінічних фармакологічних досліджень теоретично обґрунтовано та експериментально розроблено промислову технологію одержання ППТЕГ, вивчено показники якості та визначено кардіопротекторну, антиоксидантну та антицитолітичну дію.

Використовуючи один з методів математичного планування на основі греко-латинського квадрату, досліджено вплив 16 ДР на фармако-технологічні властивості порошкових мас та таблеток з ППТЕГ, на підставі означеного вперше обґрунтовано раціональний склад таблеток під умовною назвою «Пастинокард», розроблено та апробовано в умовах промислового виробництва технологію їх одержання. Досліджено показники якості таблеток на основі ППТЕГ, встановлено умови та термін їх зберігання, що включено до проєкту МКЯ. Фармакологічними дослідженнями підтверджено кардіопротекторну активність таблеток «Пастинокард», а мікробіологічними дослідженнями доведено антимікробну дію розроблених таблеток щодо референтних та клінічних штамів мікроорганізмів.

Новизна досліджень захищена патентом України на корисну модель № 152131 «Спосіб одержання фармацевтичної композиції кардіопротекторної, протизапальної та спазмолітичної дії у формі таблеток» (№ u202107138 від 02.11.2022 р). та заявкою на отримання патенту України на винахід «Засіб для профілактики та лікування серцево-судинних захворювань у формі таблеток» (№ a202107137 від 10.12.2021 р).

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено і запропоновано для практичної фармації ЛЗ у формі таблеток на основі ППТЕГ з кардіопротекторною, антиоксидантною та антицитолітичною дією.

За результатами проведених досліджень розроблено промислову технологію одержання рослинної субстанції ППТЕГ, проєкти ТР та МКЯ, що апробовано на базі ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків (акт апробації від 25.09.2020 р.).

Розроблено проекти ТР та МКЯ на виробництво таблеток «Пастинокард», що апробовано на базі ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків (акти апробації від 30.06.2021 р.).

Методичні рекомендації «Дослідження біоеквівалентності лікарських засобів за процедурою біоєйвер на підставі Біофармацевтичної системи класифікації» та «Загальна оцінка ризиків для якості процедури біоєйвер» впроваджено в науково-педагогічний процес кафедр закладів вищої освіти України медичного (фармацевтичного) профілю: кафедри військової фармації Української військово-медичної академії; кафедри управління і економіки фармації та фармацевтичної технології Запорізького державного медичного університету; кафедри фармації Буковинського державного медичного університету; кафедри фармації Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова; (акти впровадження від 18.01.2021 р.; 12.04.2020 р.; 23.09.2021 р.; 04.10.2021 р. відповідно).

Основні фрагменти дисертаційної роботи проваджено в науково-педагогічний процес низки профільних кафедр закладів вищої освіти України медичного (фармацевтичного) профілю, а саме: кафедри технології ліків, організації та економіки фармації ДЗ «Луганський державний медичний університет» (акт впровадження від 15.09.2021 р.); кафедри військової фармації Української військово-медичної академії (акт впровадження від 23.09.2021 р.); кафедри фармації Буковинського державного медичного університету (акт впровадження від 23.09.2021 р.); кафедри фармації Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (акт впровадження від 04.10.2021 р.); кафедри фармації та фармакології Донецького Національного медичного університету (акт впровадження від 11.10.2021 р.); кафедри організації та економіки фармації Одеського національного медичного університету (акт впровадження від 23.12.2021 р.); кафедри технологій фармацевтичних препаратів Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 12.01.2022 р.); кафедри

заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 21.01.2022 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійно завершеною науковою працею. Автором особисто проведено аналіз та узагальнено інформацію світових та вітчизняних фахових джерел за питаннями, що досліджувались; проведено патентно-інформаційний пошук; обґрунтовано вибір лікарської форми; запропоновано алгоритми пошуку ЛРС-об'єктів, одержання густих екстрактів та фармацевтичної розробки ЛЗ на їх основі. Проведено фізико-хімічні та фармако-технологічні дослідження рослинної субстанції ППТЕГ, розроблено промислову технологію одержання ППТЕГ. Розроблено проєкт ТР та МКЯ на «Пастернаку посівного трави екстракт густий», встановлено термін придатності і умови зберігання ППТЕГ, проведено напрацювання екстракту у промислових умовах на базі ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків. Проаналізовано результати доклінічних мікробіологічних та фармакологічних досліджень одержаного фітоекстракту.

Експериментально визначено оптимальний склад та обґрунтовано технологію одержання таблеток під умовною назвою «Пастинокард», обґрунтовано вибір ДР як складових для отримання таблеток на основі ППТЕГ, досліджено кінетику вологопоглинання тест-зразків ППТЕГ з досліджуваними носіями. Проведено вивчення фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей розробленого ЛЗ. Обговорено результати кардіопротекторної, антиоксидантної та антицитолітичної дії таблеток «Пастинокард». Розроблено проєкти ТР та МКЯ на «Таблетки з пастернаку посівного трави екстракту густого», що апробовано в умовах промислового виробництва на базі ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків. Систематизовано, узагальнено та статистично оброблено одержані результати експериментальних досліджень.

Розробка методик якісного складу і кількісного вмісту БАР у ППТЕГ та таблетках «Пастинокард» проведена на базі кафедри хімії природних сполук

і нутриціології НФаУ під керівництвом завідувачки кафедри, д. фарм. н., проф. Кисличенко В. С.; вивчення фармако-технологічних властивостей ППТЕГ та таблеток «Пастинокард» проведено на базі кафедри заводської технології ліків НФаУ під керівництвом д. фарм. н., проф. Рубан О. А.; вивчення фармакологічної активності рослинної субстанції ППТЕГ та розроблених на його основі таблеток «Пастинокард» проведено на базі Навчально-наукового інституту прикладної фармації (ННІПФ) НФаУ під керівництвом к. фарм. н., доцента кафедри біологічної хімії Галузінської Л. В. та к. фарм. н., ст. н. спів-ка Гращенкової С. А. відповідно., мікробіологічні дослідження ППТЕГ та таблеток «Пастинокард» здійснено на базі лабораторії біохімії та біотехнології ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова НАМН України» під керівництвом к. біол. н., с.н.с. Осолодченко Т. П.

Постановка мети, завдань дослідження, а також обговорення результатів та узагальнення висновків роботи здійснено за участю наукового керівника.

Дисертантом опубліковано праці разом зі співавторами: Шпичаком О. С., Кисличенко В. С., Горячою Л. М., Галузінською Л. В., Немченко А. С., Подгайною М. В., Рубан О. А., Сліпченко Г. Д., Міщенко О. Я., Гращенковою С. А., Березняковим А. В., Халєєвою О. Л., Шпичак Т. В.

Апробація матеріалів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи викладено та обговорено на науково-практичних заходах різного рівня: Міжнародній науково-практичній конференції «Косметологія та аромологія: етапи становлення і майбутнє» (Харків, 2018); II Міжнародній науково-практичній дистанційній конференції «Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних і косметичних лікарських засобів» (Харків, 2018); III науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку = Pharmaceutical science and practice: problems, achievements, prospects» (Харків, 2021); Науково-практичній

міжнародній дистанційній конференції «Мікробіологічні та імунологічні дослідження в сучасній медицині» (Харків, 2021); III Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження» (Харків, 2021); XIII науково-практичній Internet-конференції «Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку» (Харків, 2021); XV науково-практичній конференції з міжнародною участю «Управління якістю в фармації» (Харків, 2021); I Міжнародній науково-практичній конференції «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» (Харків, 2021); IX міжнародній науково-практичній Internet-конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки та логістики» (Харків, 2021); VI Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2021); VI Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Хімія природних сполук» (Тернопіль, 2022).

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 279 сторінках. Робота складається зі вступу, огляду літератури, експериментальної частини (розділи 2-5), висновків, списку використаних джерел та додатків. Обсяг основного тексту складає 168 сторінок. Робота містить 46 таблиць та 21 рисунок. Список використаних джерел налічує 196 найменувань, з яких 61 іноземних.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ В КАРДІОЛОГІЇ (огляд літератури)

1.1 Загальна характеристика фармакотерапії серцево-судинних захворювань. Роль рослинних лікарських засобів при лікуванні стенокардії та кардіоневрозів

На сьогоднішній день серцево-судинні захворювання (ССЗ) займають одну з лідируючих позицій серед неінфекційних хвороб в усьому світі, що в свою чергу, призводить до інвалідизації та смертності хворих. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) у всьому світі від патології серцевих захворювань передчасно помирає понад 1,5 млн осіб працездатного віку до 75 років [192]. Результати аналізу Global Burden of Disease (GBD) за 2019 рік також свідчать про те, що ССЗ є основними причинами смертності й одними з визначальних факторів інвалідності хворих в усьому світі [152, 172].

Найбільш поширеною причиною смертності вважають ішемічну хворобу серця, на яку припадає 16 % від загального числа смертей в світі [188]. Слід зазначити, що найбільше зростання смертності в період з 2000 р. також припало власне на ішемічну хворобу, а до 2019 р. смертність від цієї недуги зросла більш ніж на 2 млн. випадків і досягла близько 8,9 млн. випадків [152].

В Україні за останні 25 років поширення серцево-судинних патологій серед населення зросло в три рази, а показники їх смертності досягли критичних значень більш ніж у 60 % з числа усіх випадків [88, 108].

За даними наукового центру «Інституту кардіології ім. академіка М. Д. Стражеска» у формуванні сучасних негативних медико-демографічних тенденцій в нашій країні значну роль відіграють саме ССЗ, які істотно

впливають на основні показники здоров'я: захворюваність, смертність, інвалідність, тривалість і якість життя населення [111].

Так, у загальнонаціональному масштабі смертність від ССЗ за останні 29 років зросла майже на 8 %: до 449 376 випадків у 2019 р. і становила 64,3 % від загальної кількості смертей, тоді як у 1990 р. було зафіксовано 350 605 випадків смертей від серцево-судинних патологій, що склало 56,5 % відповідно [87].

Головними причинами смертності від ССЗ як серед чоловіків, так і серед жінок (табл. 1.1) залишаються: ішемічна хвороба серця (ІХС), цереброваскулярні захворювання, кардіоміопатія та міокардит.

Таблиця 1.1

Ранжування смертельних випадків серед чоловіків і жінок усіх вікових категорій, залежно від типу серцево-судинних захворювань
(Дані *Global Burden of Disease* за 2019 рік)

№ п/п	Чоловіки	Жінки
1	Ішемічна хвороба серця	Ішемічна хвороба серця
2	Цереброваскулярні захворювання	Цереброваскулярні захворювання
3	Кардіоміопатія і міокардит	Кардіоміопатія і міокардит
4	Захворювання периферичних судин	Миготлива аритмія
5	Аневризма аорти	Захворювання периферичних судин
6	Миготлива аритмія	Інші серцево-судинні захворювання
7	Інші серцево-судинні захворювання	Гіпертонічна хвороба серця
8	Гіпертонічна хвороба серця	Ревмокардит
9	Ревмокардит	Аневризма аорти
10	Ендокардит	Неревматичні розлади клапанів

Наразі найбільш високі показники смертності в Україні серед захворювань серцево-судинної системи (ССС) зареєстровані від ІХС – 43 %, далі другу позицію займає гіпертонічна хвороба (ГХ) – 37 %, а смертність від інших серцевих патологій досягає близько 20 % [67].

У відповідності з даними Центру медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України (МОЗ України) найбільш поширеними нозологічними формами, що потребують особливої уваги з боку медичних працівників, а інколи й невідкладних дій щодо вчасного їх виявлення, профілактики та лікування також належать ІХС (з ознаками стенокардії та інфаркту міокарда), артеросклероз, інсульт, серцева недостатність (зокрема, пов'язана з високим кров'яним тиском), кардіоневрози, артеріальна гіпертензія, кардіоміопатія, аритмія, вроджені і набуті вади серця, аневризм аорти, хвороби периферійних артерій та ін. [45, 54, 133].

Загальноновизнано, що епідемія хронічних неінфекційних захворювань, у тому числі й серцево-судинних, значною мірою пов'язана зі способом життя і виникненням внаслідок цього фізіологічних факторів ризику. Серед основних причин епідеміологічної ситуації щодо виникнення ССЗ у світі вважають куріння, зловживання алкоголю, психоемоційний стрес, нездорове і незбалансоване харчування та недостатню фізичну активність, що нерідко призводить до підвищення ризику розвитку серцевих патологій у 2-3 рази [149]. Також суттєво підвищується ризик розвитку серцевих захворювань на тлі суттєвих змін, пов'язаних зі способом життя, зокрема тривалою офісною роботою, частим пересуванням в автомобільному транспорті, прийомом, зокрема у жінок, гормональних ЛЗ та ін. чинниками [11]. Їх корекція сприятиме зменшенню індивідуального ризику за рахунок впливу на такі біологічні чинники, як надлишкова маса тіла та ожиріння, артеріальна гіпертензія, порушення жирового і вуглеводного обміну тощо.

Крім комплексу профілактичних заходів (відмова від паління, помірна фізична активність, правильне харчування тощо), зниження рівня смертності від ССЗ можливе за рахунок своєчасної та достатньої терапії, розробки нових підходів та засобів для лікування вказаних патологій. У зв'язку з цим, у реформуванні вітчизняної системи охорони здоров'я все більшої актуальності набуває надання хворим на соціально важливі патології доступної, якісної та ефективної як медичної, так й фармацевтичної допомоги.

Оскільки ССЗ є основною причиною захворюваності та смертності й працездатного населення, то відповідно до положень Державної цільової програми «Розвиток імпортозамінних виробництв в Україні та заміщення імпортованих ЛЗ вітчизняними, у тому числі біотехнологічними препаратами та вакцинами» в найближчі роки, одним із першочергових завдань фармацевтичної науки і практики є розробка, дослідження та впровадження у виробництво нових вітчизняних ЛЗ кардіопротекторної дії, що у свою чергу дозволить суттєво підвищити ефективність терапії захворювань ССС на шляху до вирішення проблеми імпортозаміщення [10].

Медична реформа, яка проводиться в Україні, в основному є орієнтованою на європейський рівень. Основною стратегією сучасної світової медицини, у тому числі й кардіологічної практики є профілактичні заходи, направлені на первинну та вторинну профілактику факторів ризику ССЗ та збереження стану здоров'я суспільства, які проводяться на всіх етапах їх лікування, а ефективна фармакотерапія хворих сприятиме суттєвому зниженню захворюваності населення [192].

В сучасній практичній кардіології наразі застосовують значний арсенал ЛЗ для лікування захворювань ССС, ефективність яких доведена та перевірена часом в клінічній практиці, однак незважаючи на це захворюваність та смертність від серцево-судинної патології залишається надто високою [5].

Патологічний процес, як правило, протікає тривалий час, що потребує більш складного та ґрунтовного аналізу в залежності від класу та анамнезу захворювання. Так, наприклад, міокардит є переважно хворобою серця, атеросклероз здебільшого вражає артерії та вени, а від ГХ страждає в цілому ССС. Зазвичай, чітку межу між патологією серця і захворюванням судин провести дедалі складно, у зв'язку зі схожістю нозологічної симптоматики або ж протіканням її у скритій формі. Атеросклероз, що розвивається у коронарній артерії, нерідко призводить до ішемічної хвороби, яку відносять вже до захворювань серця [13].

Найбільш частими клінічними ознаками ІХС вважаються напади стенокардії, яка зазвичай характеризується болями та обтяжливими відчуттями в ділянці серця, що виникають як правило при навантаженнях, а у складних випадках розвитку патологічного процесу – також і в спокійному стані. Ускладнення ІХС можуть призвести до інфаркту міокарда (ІМ), обумовленого розвитком запалень у серцевому м'язі. За іншим варіантом розвитку ІХС можливе утворення кардіосклерозу, прояви якого іноді можуть призвести до різних змін серцевого ритму (аритмії) та серцевої недостатності. Тому, майже усі ССЗ пов'язані між собою та постійно провокують утворення або ускладнення й інших патологічних процесів [51].

Останнім часом фахівці досить часто стикаються із збільшенням випадків виникнення алергічних реакцій у пацієнтів, внаслідок прийому хіміотерапевтичних лікарських засобів кардіологічного напрямку, що цим самим обмежує можливість призначення лікарями препаратів означеної дії. Тому власне інтерес до можливостей застосування фітопрепаратів у цьому випадку певною мірою обумовлений непередбаченими побічними проявами синтетичних ЛЗ, виникненням супутніх патологій, особливо при їх неконтрольованому застосуванні, що підвищує можливості використання рослинних препаратів у комбінації із сучасними методами кардіологічної практики [5, 17, 111].

Фітотерапія, як супутній метод лікування серцево-судинних патологій, підвищує ефективність та результативність медикаментозної терапії, зокрема салуретиків, інгібіторів АПФ, α - і β -адреноблокаторів та ін. ЛЗ та дозволяє знизити сторонні побічні ефекти. Вважається, що більш ефективним при кардіоневрозах, інфаркті міокарду, атеросклерозі та артеріальній гіпертензії I стадії є застосування багатокомпонентних рослинних лікарських засобів (РЛЗ), а при гіпертензії I-II стадій – доцільно використовувати декілька складних та однокомпонентних фітокомпозицій, які приймають між собою по черзі. При гіпертензії II-III стадій, фітозасоби в основному застосовують у складі допоміжної терапії, що підсилює дію препаратів синтетичного

походження або ж сприяє зменшенню їх дози [52].

Застосування РЛЗ додає впевненість у власних силах, знижує схильність до депресій, сповільнює процеси старіння, покращує травлення, підвищує працездатність, допомагає боротися з розладами сну. Іноді без фітопрепаратів важко подолати наслідки внутрішнього хвилювання і напруги, психічних стресів, підвищеного роздратування, психічної і фізичної астенії тощо.

Роль і місце різних напрямків фармакотерапії та фітотерапії в сучасній системі лікування практичного лікаря завжди визначає їх можливості в декількох аспектах, зокрема лікування гострих захворювань, лікування хронічних захворювань у фазі ремісії (протирецидивна терапія) та профілактика захворювань [111].

Фітотерапія захворювань ССС переважно ґрунтується на застосуванні лікарських рослин, здатних проявляти широкий спектр терапевтичної дії [111]:

- кардіопротекторна – захищає міокардіоцити при ішемії і запобігає розвитку дисфункції міокарда; сапоніни нормалізують провідникову активність серцевих м'язів, відновлюють ритми скорочення серця; камфен і камфора стимулюють кровообіг, позитивно впливають на обмінні процеси в міокарді;
- гіпотензивна – алкалоїди і глікозиди сприяють покращенню роботи нервово-м'язового апарату серця, розширяють коронарні судини, знижують артеріальний тиск крові, при хронічному порушенні коронарного кровообігу, для профілактики ранніх стадій стенокардії і гіпертензії;
- спазмолітична, болетамувальна – валеріанова і ізовалеріанова кислоти знімають спазми гладенької мускулатури, болі у серці та у ШКТ;
- протизапальна – дитерпеноїди пригнічують запальні реакції шляхом інгібування фактора активації тромбоцитів, запобігаючи їх агрегації;
- кардіотонічна – сапоніни посилюють скорочувальну діяльність

міокарда, зменшують його збудження, нормалізують серцевий ритм, підсилюють кровообіг у судинах серця, головного мозку і всього організму, покращують забезпечення киснем міокарда і нейронів головного мозку;

- антиагрегаційна – жирні кислоти сприяють розрідженню крові, зменшуючи тромбоутворення, підвищують скорочувальну здатність міокарда;
- антиатеросклеротична – холін знижує вміст холестерину в крові та підвищує вміст захисного лецитину, і таким чином, нормалізує холестеринлецитиновий індекс; фітостерини знижують вміст у крові холестерину, перешкоджають накопиченню ліпопротеїдів низької щільності, негативно впливають на стан стінок судин, коронарних артерій, сприяють підвищенню захисних ліпопротеїдів високої щільності;
- капіляророзміцнювальна – рутин захищає судини, покращує кровообіг, знімає набряки;
- антиоксидантна – каротин, перетворюючись в організмі у вітамін А, пригнічує процеси окислення, знижує ризик серцево-судинних захворювань;
- нормалізуюча серцево-судинну систему – сапоніни, фітостерини, алкалоїди та панаксова кислота стимулюють ССС, регулюють артеріальний тиск, збільшують силу та знижують частоту серцевих скорочень; ментол рефлексорно розширює коронарні судини, сприяє усуненню болю в серці, знижує артеріальний тиск.

Використання РЛЗ при лікуванні ССЗ також визначає їх вплив на продукцію холестерину в печінці, що перешкоджає застою жовчі, поліпшення обміну речовин, усунення стресових ситуацій за рахунок прийому седативних фітопрепаратів, розширення судини, покращення роботи серцевого м'яза тощо [52, 103, 111].

У фармакотерапії серцевих аритмій зазвичай використовуються

рослини, здатні проявляти судинорозширювальну, кардіотонічну, седативну та антиаритмічну дію. З урахуванням особливостей ССЗ до таких рослин належать: арніка гірська, аронія чорноплідна, астрагал шерстистоквітковий, барвінок трав'янистий, гінкго дволопатеве, глід криваво-червоний, кропива дводомна, липа серцелиста, наперстянка пурпурова, собача кропива звичайна, хвощ польовий та ін.

При лікуванні стабільних форм стенокардії та ІХС оправданим є використання лікарських рослин, що одночасно можуть проявляти протизапальні та антиагрегантні властивості, зокрема: буркун лікарський, кора верби, конюшина лугова, а також рослин антигіпоксантної дії: глід криваво-червоний, нагідки лікарські, береза біла, кропива дводомна, синюха блакитна, хвощ польовий, яглиця звичайна, меліса лікарська та ін. Зазвичай використовують складні збори, які складаються з 8-10 та більшої кількості рослин [65].

При різних патологічних станах системи кровообігу виникають порушення ритму серця (аритмії), які можуть спричиняти зміну серцевого м'язу та його складників, які відповідають за скорочення імпульсів і їх проведення від передсердь до шлуночків, а також нестабільність нервової системи, що призводить до зниження роботи серця, його збудження, внаслідок чого суттєво змінюється ритм серцевих скорочень [107]. Деякі види порушень ритму серця, зокрема рідкісну шлуночкову екстрасистолію, помірну синусову тахікардію, миготливу аритмію, яка протікає без особливих ознак недостатності кровообігу можливо усунути лише за рахунок застосування фітотерапії після ретельного електрокардіографічного обстеження хворих.

Таким чином, в останні роки експериментальні дослідження та клінічна практика, що застосовуються вченими усього світу, свідчать про високу цінність РЛЗ при лікуванні значної кількості захворювань, у тому числі й хронічних, особливо у тому випадку, коли пацієнт потребує тривалого застосування фітопрепаратів, а іноді й протягом усього його життя [74, 84].

Це свідчить про те, що незважаючи на значний сегмент ринку сучасних оригінальних синтетичних ЛЗ, фітопрепарати набувають свого актуального значення в практичній медицині, інтерес до яких відроджується на новому науково-практичному рівні за рахунок поглибленого вивчення різних груп біологічно активних природних сполук, що проявляють широкий спектр терапевтичної активності, в якому чітко просліджується тенденція до впровадження методів доказової медицини в загальну оцінку ефективності застосування ЛРС та розроблених на її основі фітопрепаратів різної направленості дії [12, 113, 137].

1.2 Види, хімічний склад та фармакологічна дія роду рослин *Pastinaca*, що застосовуються в медицині, фармації та косметології

Пастернак посівний (*Pastinaca sativa* L.) представляє собою культивовану дворічну холодостійку, вологолюбну і світлолюбну трав'янисту коренеплідну рослину, про цілющі властивості якої в народній та традиційній медицині було відомо ще з давніх часів [44]. Вперше пастернак, як рослина згадується у I столітті до нашої ери в папірусах іменитих римських вчених Плінія і Діоскорида, які відзначали його надзвичайно корисні властивості і використовували при депресіях, кардіоневрозах, стенокардії, простатиті, ларингіті та ін. захворюваннях. Пізніше, в процесі розкопок поселень епохи неоліту, були знайдені залишки коренеплідів і насіння цієї рослини [91].

Лікарську рослину вважають однією із 15 видів Євразії, яка належить до роду дворічних і багаторічних рослин (*Pastinaca*), родини Зонтичні (*Umbelliferae*) або Селерові (*Apiaceae*) із порядку аралієцвітих (*Apiales*) класу дводольних [146].

Коренева система – стрижнева, утворює коренеплід. Стебло гіллясте, висотою до 150 см. Кожна гілка закінчується суцвіттям «складна парасолька». На першому році життя суцвіття розвиває розетку листя та

коренеплід, на другому – квітконосні стебла і насіння. Цвіте в основному у липні та серпні, а плоди дозрівають у вересні [44].

За зовнішніми ознаками плоди пастернаку посівного утворюють округло-овальні, сочевицеподібно сплюснуті вислоплідники, що зазвичай розпадаються на два напівплодики (мерикарпії). Напівплодики є плоскими, з невеликою округлою виїмкою біля основи, довжиною 4–7 мм і шириною 3–6 мм. Спинна сторона злегка опукла з 5 реберцями, з яких 3 – вузьких, тонких, ниткоподібних і 2 – крайніх, перехідних у плоску, дещо потовщену облямівку. Черевна сторона містить повздовжню спайку. Забарвлення плодів світло-брунатно-солом'яне. Запах слабкий, своєрідний; смак пряний, злегка пекучий [75].

Хімічний склад пастернаку є досить багатограним і включає значну кількість біологічно активних сполук, які визначають широкий спектр його біологічних властивостей, здатних ефективно впливати на різні органи і системи організму та підтримувати їх здоров'я [142, 144, 145, 154, 156, 158, 165, 188]. Слід відзначити, що склад коренів пастернаку є специфічним у порівнянні з багатьма іншими коренеплодами. Наприклад, вміст кальцію і натрію на відміну від коренів моркви та селери є незначним, але він містить велику кількість сірки, фосфору, калію, хлору та кремнію, що може позитивно вплинути на відновлення кісткової і хрящової тканини. Крім того, висока концентрація сірки і кремнію у складі цієї рослини сприяє захисту нігтів від ламкості, вміст калію здатний активно підвищувати мозкову діяльність, а наявність хлору і фосфору представляють неповторну користь для людей, схильних до захворювань легень та дихальних шляхів. В коренях пастернаку також містяться натуральні вуглеводи – фруктоза і сахароза, що дає можливість його використовувати хворим на цукровий діабет [143].

Завдяки багатокомпонентному і унікальному хімічному складу біологічно активних сполук терпеноїдної природи, рослина має терпкий пряний аромат та проявляє властивості афродизіаку. Висока концентрація ефірних олій та інших активних компонентів сприяє активізації роботи залоз

внутрішньої секреції ендокринної системи, стимулює вироблення в організмі окремих гормонів та ферментів. Тому в народній медицині пастернак вважають овочевою культурою, яка ефективно підтримує життєвий тонус та підвищує статеву активність, підсилює потенцію у чоловіків і лібідо у жінок, зміцнює серцевий м'яз, а також є ефективним засобом при набряках.

В сучасних умовах види роду рослин *Pastinaca* широко використовуються в різних галузях. У народній медицині, пастернак широко застосовують як болезаспокійливий засіб при шлункових, печінкових і ниркових коліках, захворюваннях органів дихальної системи, як діуретичний і спазмолітичний засіб при сечокам'яній хворобі, як тонізуючий засіб в реабілітації після затяжних захворювань, при лихоманці, водянці, а також як засіб, що збуджує апетит і статеву функцію [121].

Дослідженнями сучасної наукової і народної медицини підтверджена наявність у даної рослини лікувально-дієтичних властивостей з вираженою капілярозміцнювальною, болезаспокійливою, тонізуючою, відхаркувальною, гепатопротекторною, антиоксидантною дією [39, 159, 163, 180].

За результатами вивчення нектаропродуктивності рослин суходольного луку в умовах передгір'їв Алтаю, встановлена біологічна нектаропродуктивність пастернаку посівного на рівні 0,4 кг цукру з 1-го гектару землі та визначено добову норму цукру, що міститься в нектарі однієї квітки, яка складає 0,01 мг/добу [114]. Це дає підставу вважати, що пастернак відноситься до числа медоносних рослин.

На території України пастернак посівний культивується досить широко і в основному використовується, як харчова культура в сільському господарстві [121]. Через приємний запах пастернак здавна використовують як пряний засіб, оскільки практично всі його частини містять у своєму складі ефірні олії [44].

В медичній практиці, фармації та косметології переважно використовують як надземні, так і підземні частини рослини – листя, плоди (насіння), а також корені [74, 95, 161, 168]. Значну частину плодів, що

використовують як лікарську рослинну сировину, в основному заготовляють з рослин, що відносяться до родин: Розоцвіті, Селерові, Вересові, Жимолостні, Жостерові, Кипарисові, Березові, Маслинкові, Бобові, Айстрові. Однак необхідно відзначити, що за даними ботанічного класифікатора, найбільша кількість за чисельністю в рослинному світі належить плодам лікарських рослин, які відносяться до родин Розоцвітих та селерових [153, 187]. Вміст плодів родини Селерових (Аріасеае) в таких рослинах як плоди кмину, фенхелю, анісу, коріандру, кропу городнього, аммі великої, і в тому числі й пастернаку посівного становить близько 25% [86].

Найбільш відомими та розповсюдженими видами даної рослини на території країн пострадянського простору вважають пастернак посівний – *Pastinaca sativa* L. та пастернак лісовий (дикий) – *Pastinaca sylvestris* Mill., [39, 196], які здебільшого поширені в європейській частині, в Західному і Східному Сибірі, на Алтаї, в Башкортостані та ін. [44]. На відміну від пастернаку посівного, який скоріше за все використовується як коренеплідна рослина, пастернак лісовий має набагато менший корінь за розміром, у зв'язку з чим, як сировину в основному використовують його насіння [39].

Крім того, існує ще декілька видів пастернаку, зокрема пастернак вірменський (*Pastinaca armena*) та пастернак тіньовий (*Pastinaca umbrosa*), які найчастіше проростають серед чагарників уздовж доріг та біля жилих приміщень, на відкритих трав'янистих та щебенистих схилах, полях, лугах, лісових галявинах, а також у верхньому гірному поясі Кавказу [44, 81].

З фітохімічної точки зору найбільш цінними діючими речовинами пастернаку посівного (*Pastinaca sativa* L.) є фурукумарини та ефірні олії [148, 170, 171, 185]. Так, на сьогоднішній день виділено та ідентифіковано 8 основних фурукумаринів, серед яких найбільш фотодинамічноактивними є бергаптен, ксантотоксин, імператорин, ізопімпінілін, а також остхол. До складу ефірної олії входять 6 переважно домінуючих сполук, таких як: октил-бутират, октил-ацетат, октанол, гексил-бутират, октил-капроат та бутил-бутират, що дає можливість розглядати пастернак посівний як ефіроолійний

продуцент [122]. В коренеплодах пастернаку посівного міститься до 10 % легкозасвоюваних вуглеводів, близько 30 мг/% вітаміну С, 0,11 мг/% вітаміну В₁; 0,07 мг/% вітаміну В₂; ефірні олії [44].

Фармакологічний ефект пастернаку посівного обумовлений наявністю суми фенольних сполук, зокрема гідроксикоричних кислот. За результатами дослідження якісного складу гідроксикоричних кислот коренеплодів пастернаку посівного методом паперової хроматографії в системі розчинників: 2 % кислота оцтова і 15 % кислота оцтова та вивчення хроматограм в УФ-світлі до та після їх обробки 3 % розчином заліза (III) хлориду, були ідентифіковані *n*-кумарова, кофейна, ферулова, хлорогенова та неохлорогенова кислоти [121].

Експериментальним шляхом було встановлено [129], що УФ-спектр поглинання витяжки із коренеплодів пастернаку посівного, яку екстрагували із ліпофільної фракції петролейним ефіром у концентрації 40-70 % з подальшим фільтруванням та промиванням розчином натрію гідроксидом 3 % і висушеною спирто-ефірною сумішшю з подальшою перегонкою, має один виражений максимум поглинання при довжині хвилі 240 нм, який за літературними даними відповідає поліацетиленовим сполукам, зокрема поліінам, етанольні розчини яких в УФ-спектрах утворюють смуги поглинання у ділянці 230-340 нм [85].

За експериментальними даними щодо вивчення макро- і мікроелементного складу коренеплодів та плодів пастернаку посівного (*Pastinaca sativa* L.) сорту «Петрик», яке проводилось методом атомноemisійної спектроскопії з фотографічною реєстрацією в Науково-технологічному комплексі «Інститут монокристалів» НАН України (м. Харків), було встановлено наявність у них не менше 19 елементів. В коренеплодах у найбільшій кількості містяться калій (2010,00 мг/100 г), кальцій (435,00 мг/100 г), магній (300,00 мг/100 г), натрій (270,00 мг/100 г), фосфор (235,00 мг/100 г), а у плодах переважає калій (1510,00 мг/кг). Також в

коренеплодах пастернаку посівного виявлено достатньо високий вміст цинку (13,40 мг/100 г). Вміст інших елементів становить менше 0,1 мг/100 г. [125].

В олійних екстрактах надземних органів (трави) пастернаку посівного методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) в системі розчинників гексан *P* – ізопропіловий спирт *P* – водний розчин натрію карбонату *P* (50 : 5 : 0,25) були виявлені плями хлорофілів, феофітину та каротиноїдів: хлорофіл а – синьо-зелена пляма ($R_f = 0,2$); хлорофіл b – жовто-зелена пляма ($R_f = 0,16$); феофітин – сіра пляма ($R_f = 0,3$); β -каротин – темно-жовта пляма ($R_f = 0,71$) [14].

Показники якості пастернаку посівного за ФС 42-2548-88 складають: сума фурукумаринів – не менше 1 %; втрата в масі при висушуванні – не більше 10 %; золи загальної – не більше 6 %; органічних домішок – не більше 10 %; мінеральних домішок – не більше 1 %. Термін придатності – 4 роки. Фармакологічна дія – фотосенсибілізуюча, спазмолітична [75, 189].

В коренях та плодах пастернаку лісового (*Pastinaca sylvestris* Mill.) переважно містяться кумарини: бергаптен, імператорин, ізопімпінелін; крім того в коренях – пеуцеданин; в плодах – ксантотоксин, сфондин. У суцвіттях містяться флавоноїди: кверцетин, ізорамнетин. Ефірні олії в плодах складають до 1 % [81].

З використанням методу хромато-мас-спектрометрії, з насіння та коренів пастернаку лісового (*Pastinaca sylvestris* Mill.), вирощеного на околицях м. Красноярська (Російська Федерація), деякими авторами [39] було досліджено компонентний склад ефірної олії, отриманої методом вичерпної гідропародистиляції з використанням цільнометалевого пристрою, описаного в [131] з насадкою Клевенджера. За результатами експерименту в електронних спектрах спиртового розчину ефірної олії коренів пастернаку в УФ- і видимій області спектру були визначені інтенсивні смуги поглинання при 314 і 253 нм, характерні для монотерпенових компонентів олії [39].

Проведений аналіз складу ефірної олії коренів пастернаку лісового свідчив про те, що основним компонентом олії є мурістицин ($C_{11}H_{12}O_3$),

концентрація якого досягає близько 68,7 % від цільної олії. Також до складу олії входять усі три ізомери азарону ($C_{12}H_{16}O_3$), мас-спектри яких практично не розрізняються, проте помітно різняться їх лінійні індекси утримування, які відповідно складають 1576, 1625 та 1684 для γ -азарону, (Z)-азарону і (E)-азарону. Сумарний вміст 3-х ізомерів азарону становить більш ніж 11 % від загальної кількості цільної олії. Результати експерименту також показали, що в помітних кількостях присутній (Z)-фалькаринол ($C_{17}H_{24}O$), який є представником ацетиленових вуглеводнів, що досить рідко зустрічається у складі ефірних олій дикорослих рослин [39].

За даними літературних джерел спиртовий екстракт плодів проявляє антиоксидантні властивості [157].

Кумарини коренів пастернаку лісового проявляють протипухлинну дію по відношенню до клітин асцитного раку Ерліха, ефірні олії плодів – антифунгальні властивості [81].

Ефірні олії плодів пастернаку вірменського (*Pastinaca armena* Fisch. Et C. A. Mey.) проявляють антифунгальну активність. В плодах також містяться кумарини, зокрема сфондин, бергаптен, ксантотоксин, імператорин, ізопімпінілін та ін. [81].

В плодах пастернаку тіньового (*Pastinaca umbrosa* Steven ex DC) містяться кумарини до 1 % – ангеліцин, бергаптен, ксантотоксин, ізопімпінілін, сфондин, імператорин, феллоптерин. В листях виявлено флавоноїди: кверцетин, 3-глюкозид і 3-рамнозилглюкозид кверцетину, ізорамнетин, 3-глюкозидо-7-рамнозид ізорамнетину. Плоди містять у своєму складі вищі жирні кислоти, зокрема петрозелінова, а також ефірні олії до 1,7 %, та жирні олії – до 29 % [81].

Настої з коренів застосовують при спазмах різного характеру (шлункових та ниркових коліках, полегшують менструальні болі, стан хворих при гострому пієлонефриті, очищають жовчні шляхи, нирки та сечовивідні шляхи), запобігають відкладенню холестеринових бляшок. Відвари з листя і кореневищ пастернаку призначають при запаленнях

дихальних шляхів з метою полегшення відходження мокрот, водянці, для підвищення імунітету, поліпшення кровообігу, зміцнення судин, виведення каменів і піску та ін. [126].

Фурукумарини, що входять до складу коренів пастернаку підвищують сприйнятливість дерми до ультрафіолету. На основі витяжки фурукумаринів (ксантоксину та бергаптену) із пастернаку посівного розроблено лікарський препарат «Бероксан» фотосенсибілізуючої дії, який стимулює утворення меланіну при опромінюванні УФ-променями, сенсибілізує дерму до дії світла, сприяє відновленню пігментації шкіри, росту волосся при алопеції, а також набуває особливої популярності в дерматології для лікування псоріазу, мікозу та грибкових ураженнях. Зовнішньо використовують 0,25 % розчин, який рівномірно втирають в осередках ураження з подальшим опроміненням ртутно-кварцовою лампою. Внутрішньо «Бероксан» вживають по 0,02 г 1–4 рази на добу за 3–4 години до сеансу довгохвильового опромінення ультрафіолетовими променями. Курс лікування складає біля 5 циклів опромінення, між якими необхідно витримувати 20-добову перерву. Сумарна доза для дорослих складає біля 6,0 г. [126].

Іншим лікарським препаратом є «Пастинацин», що проявляє спазмолітичну дію. Його використовують при проблемах з тонусом судин і м'язової дистрофії, а також призначають при неврозах та ішемії. «Пастинацин» розслаблює спазми мускулатури кишечника, коронарних судин, проявляє заспокійливу дію. Лікарський засіб є ефективним при лікуванні ішемічної хвороби серця, неврозів, різних форм коронарної недостатності (коронарокардіосклерозі, коронароневрозі), попереджає напади стенокардії. Препарат застосовують внутрішньо перед прийомом їжі по 1 таблетці (0,02 г) 3 рази на добу протягом 2–4 тижнів [73].

В літературних наукових джерелах є також відомості про використання підземних та наземних частин пастернаку в косметології як перспективного та невичерпного джерела у складі лікувально-профілактичних та косметичних засобів. Слід відзначити, що багатий мінеральний комплекс та

наявність у хімічному складі кислоти аскорбінової, обумовлює той факт, що сучасна косметологія практично неможлива без використання коренів та трави пастернаку у тому чи іншому вигляді. Так, ефірні олії, що містяться у коренеплодах пастернаку з успіхом використовуються при лікуванні целюліту, вугрової хвороби, усуненні зморшок та інших запаленнях шкірних покривів, зміцнюють нігті та волосся, а також з метою розгладжування дрібних зморшок [109].

Листя рослини застосовуються для лікування «вітіліго» з метою гальмування поширення знебарвлюючих плям, а лікувально-профілактичні засоби з пастернаку найчастіше використовуються для припинення дифузного облісіння, широко розповсюдженого серед жінок. Для лікування випадіння волосся також використовують й інші частини рослини: насіння, стебла, коріння, листя. Сік «білої моркви» втирають в коріння волосся для зміцнення фолікул, а антиоксидантні властивості коренів пастернаку ефективно дозволяють використовувати його екстракт для лікування дерматологічних захворювань [41].

На даний час з цією метою також широкого застосування набуває використання гідролату коренів пастернаку, який подібно до морквяного, стимулює вироблення меланіну в шкірі, й тому ідеально підходить як засіб для загару, який покращує колір обличчя та рівномірно його розподіляє на шкірі. Лікувально-профілактичний засіб використовується для лікування псоріазу та вітіліго, стимулює ріст волосся, запобігає облісінню тощо [41].

Крім того, найбільш поширеним у цьому відношенні є застосування коренів, трави та плодів пастернаку у складі основ для виготовлення косметологічних кремів та масок. Подібні засоби характеризуються неймовірним відбілюючим ефектом, а також зволожують суху шкіру. Рецептура масок є різною. Наприклад, до складу маски проти зморшок входить корінь пастернаку, рослинна олія, яєчний жовток, мед, вода очищена та інші речовини. Попередньо подрібнені корені пастернаку змішують з рослинною олією, жовтком і медом. Після приготування маски її

підігривають, а потім залишають на деякий час для охолодження та за необхідністю додають ефірну олію. Далі маску наносять на обличчя ретельними круговими рухами і залишають на 20 хвилин, після чого змивають теплою водою.

Маска протизапальної дії містить корінь пастернаку, листя м'яти, мед, рослинну олію та ін. Корінь пастернаку та листя м'яти попередньо подрібнюють та ретельно змішують, після чого, видаляють сок з отриманої суміші. Далі додають мед та рослинну олію, косметичний засіб наносять на обличчя круговими рухами і витримують 10-15 хвилин, після чого змивають міцелярною водою [41].

При боротьбі з облісінням особливої популярності набуває застосування настойки пастернаку посівного або сухих чи густих екстрактів на його основі, які рівномірно втирають в шкірний покрив голови. Попередньо, перед проведенням даної процедури шкіру необхідно ретельно розпарити з метою легкого проникнення біологічно активних речовин в пори шкіри. Маску рівномірно розподіляють по всій поверхні шкіри голови та волосся, залишаючи на 15 хвилин, після чого ополіскують її теплою водою. Як результат, використання таких масок допомагає не тільки підсилити ріст волосся, але й надати їм густий та об'ємний вигляд. Але необхідно взяти до уваги й той факт, що тривалий контакт шкіри з біологічно активними речовинами пастернаку може значно підвищити її чутливість до різних факторів. Тому, слід дотримуватись особливих правил нанесення косметичних масок, до складу яких входять листя та корені пастернаку.

Для виготовлення лікувально-профілактичних лікарських та косметичних засобів, коренеплоди пастернаку застосовують як у свіжому, так і у висушеному вигляді. Зазвичай, їх заготовляють пізно восени за умов сухої погоди. Надземну частину обрізають, а коріння висушують. Траву пастернаку (стебла і листя) заготовляють під час його цвітіння. Зрізані стебла акуратно розкладають тонким шаром на аркуші паперу або щільної тканини і висушують на відкритому повітрі з періодичним перемішуванням. Заготівлю

плодів (насіння) пастернаку проводять після досягнення повної їх зрілості, шляхом ретельного очищення від попередньо висушених парасольок та зберігають у сухій скляній тарі протягом 3-х років.

Таким чином, вищевикладене дозволяє зробити висновок про перспективи використання як підземних, так і наземних частин пастернаку посівного (*Pastinaca sativa L.*) для застосування в медицині, фармації та косметології з метою створення лікарських та лікувально-профілактичних і косметичних засобів та впровадження їх в аптечне виготовлення, промислове виробництво та медичну практику.

1.3. Фармако-технологічні аспекти створення та оптимізації виробництва твердих лікарських засобів з фітоекстрактами

В сучасних умовах екстракти з ЛРС набувають особливого значення та широкого використання у різних галузях: фармацевтичній, медичній, косметологічній, харчовій промисловостях та ін. Завдяки їх збалансованому хімічному складу промислові підприємства-виробники створюють продукти різного функціонального призначення та підвищеної харчової цінності, постійно розвиваючи та розширюючи асортимент продукції природного походження [61].

В сучасній фармацевтичній промисловості основна більшість РЛЗ виробляється у вигляді водних витяжок, настоек та екстрактів. Водні витяжки з ЛРС є досить нетривалими при зберіганні, а настойки та екстракти є спиртовмісними ЛФ, які обмежують їх застосування для значного сегменту пацієнтів [2].

У зв'язку з цим, розробка вискоєфективних, безпечних та стабільних ЛЗ рослинного походження на сьогоднішній день є актуальною проблемою сучасної фармацевтичної науки і практики.

Слід відзначити, що виробництво фітоекстрактів в умовах сьогодення набуває стрімкого розвитку як в Україні, так і далеко за її межами, про що

свідчить значна кількість наукових публікацій з інноваційними розробками щодо способів екстрагування ЛРС та одержання на їх основі рослинних екстрактів, різновидів апаратурного оснащення для процесу екстрагування, база яких щорічно поповнюється [22, 32, 91, 151, 173, 174].

Процес екстракції вважають розділенням, при якому біологічно активні речовини рослинного матеріалу зазвичай відокремлюють від інших метаболітів та нерозчинних клітинних сполук, використовуючи розчинники, які мають назву екстрагенти [22, 194]. Одержаний при цьому рослинний ЛЗ може бути як готовим до медичного застосування, так і напівпродуктом з метою його подальшого введення до складу різних ЛФ, таких як таблетки, капсули мазі, гелі, супозиторії та ін. [191].

Екстракція представляє собою досить складний процес внутрішнього масообміну клітин рослинного матеріалу, який складається з окремих стадій, тісно пов'язаних між собою: осмосу речовин, дифузії, розчинення, діалізу, десорбції тощо. Процес екстрагування з ЛРС починається з проникнення екстрагенту в клітини, змочуванням речовин рослинного матеріалу, розміщених всередині клітин, подальшим їх розчиненням та десорбцією, дифузією крізь отвори клітинних оболонок та масообміном речовин між поверхнею матеріалу і розчином [136].

При екстрагуванні рослинної сировини перш за все слід звертати увагу на природу та вид екстрагенту, співвідношення: сировина – екстрагент, розмір часток висушеної сировини, тривалість екстрагування, температуру, гідродинамічні умови тощо [151, 173].

Також загальновідомим є той факт, що ефективність процесу екстракції безпосередньо залежить від низки основних факторів, зокрема умов проведення екстрагування, фармако-технологічних властивостей рослинної сировини, її здрібненості, вологості, насипна густини до і після усадки, коефіцієнту набухання і поглинання та ін. [181, 193].

Основним завданням виготовлення екстракційних препаратів є максимальне вилучення БАР з клітин рослинної сировини при мінімальному

вмісті в готовому екстракті баластних речовин, що власне досягається за рахунок дослідження умов екстрагування і, як наслідок, вдалим вибором екстрагенту та методом екстракції [194], що дозволяє одержати за короткий проміжок часу з раціональною кількістю екстрагента, оптимальний вміст готового продукту, зменшити енергозатрати та мінімізувати будь-які ризики потенційного зменшення вмісту активних речовин [135, 162].

У фармацевтичній технології визначальними для якості кінцевого продукту і вибору оптимальної технології в ході проведення виробничого процесу є вивчення фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей вихідного матеріалу [138], від яких залежить подальший постадійний процес виробництва для технологічної та вибір технологічного обладнання для апаратурної схем виробництва, обґрунтування вибору методів одержання ЛЗ, режимів проведення технологічного процесу, валідації аналітичних методик та ін. [176, 177]. Вченими постійно висвітлюються актуальні питання щодо обґрунтування вибору параметрів екстрагування ЛРС (виду екстрагента, співвідношення сировина – екстрагент, розмірів часток висушеної ЛРС, температури, тривалості процесу екстрагування, гідродинамічних умов тощо), основних факторів ефективності процесу екстракції (фармако-технологічних властивостей ЛРС – вологості, подрібненості сировини, насипної густини до та після усадки, визначення коефіцієнтів набухання та поглинання; природи екстрагенту, умов проведення процесу екстрагування та ін.) [181, 193].

Технологія виробництва АФІ з ЛРС в певній мірі залежить від форми кінцевого продукту (настойка, рідкий, густий або сухий екстракт). Так, наприклад, для настоек загальна технологічна схема включає мінімальний набір основних стадій: підготовку сировини, екстрагування, відстоювання, фільтрування, пакування. Для густих екстрактів, у даному технологічному ланцюжку додається стадія упарювання витяжки. Термічні процеси, що супроводжують видалення екстрагентів з витяжок, що піддаються випарюванню, призводять до деструкції БАР, тому зазначений процес у

фітохімічному виробництві як правило проводять в умовах вакууму. Виробництво сухих екстрактів має найбільш повний набір із переліку технологічних стадій, що застосовуються у виробництві РЛЗ [166, 167, 178].

Важливої уваги також потребують питання, що стосуються сушки рослинних екстрактів. При цьому, слід враховувати термолабільну природу більшості БАР, що входять до складу рослинної сировини, у зв'язку з чим досить швидко необхідно провести розпилювальну сушку, або ж при оптимальних температурних режимах – ліофілну та вакуумну сушку. Вибір способу сушіння є надзвичайно важливим етапом при розробці технології фітосубстанції, адже від обраного способу залежать не тільки кількісні характеристики готового продукту, але й показники його фармако-технологічних властивостей. Власне кристалічний або аморфний стан порошку є фактором впливу на текучість, гігроскопічність, розчинність та пресування сухого екстракту [179, 195].

Враховуючи вищезазначене, вибір раціональної технології одержання АФІ з рослинної сировини обумовлює пошук нових обґрунтованих підходів до розробки ЛЗ рослинного походження, при створенні яких питомий відсоток досліджень займає не лише вибір рослинних складових БАР, які відповідають за очікувану фармакологічну дію, а й обґрунтування вибору ЛФ та ДР для майбутнього фітопрепарату, що значно може вплинути на швидкість вивільнення АФІ і настання терапевтичного ефекту.

Загально відомо, що у фармацевтичній галузі ЛФ розглядається як засіб доставки ЛР в організм, при якому значна перевага надається природному шляху її введення, зручності транспортування, зберігання та відпуску. Таблетовані ЛФ є однією з найбільш поширених форм ЛЗ, у зв'язку з чим, вони складають близько 50 % препаратів від загальної кількості сегменту готових ЛЗ [49]. Таблетки є твердою ЛФ, яку отримують шляхом обробки та пресування АФІ і ДР, та яка призначена для внутрішнього, зовнішнього, імплантаційного, сублінгвального або парентерального застосування [34].

До переваг таблеток як ЛФ також слід віднести й зручність прийому для пацієнтів (власне пероральним шляхом вводиться 70-80 % усіх ЛЗ), точність дозування, повну механізацію процесу їх виготовлення, локалізацію дії ЛР, можливість коригування смаку та запаху АФІ тощо. Крім того, широке використання таблетованих ЛФ пояснюється й наявністю позитивних факторів їх впливу на ефективність АФІ, визначаючи ступінь його абсорбції та концентрації в біологічних рідинах, що надає перевагу у порівнянні з іншими ЛФ.

Як відомо, на біодоступність і якість таблеток впливають біофармацевтичні фактори, до яких належать склад ДР та технологічний процес [46]. Тому, слід приділяти важливу увагу раціональному підбору технології таблетованих ЛФ з фітоекстрактами, при якому маса для таблетування притягувала б мінімальну кількість вологи, завдяки чому легко піддавалася б пресуванню без ознак налипання, а одержаний ЛЗ мав здатність бути стійким до роздавлювання та однорідним. До того ж, при виробництві таблетованих ЛФ важливу роль відіграють ДР, асортимент яких постійно оновлюється та доповнюється багатофункціональними сумішами [21]. Зазвичай вони виконують функції наповнення, зв'язування, ковзання розпушування, стабілізування та дезінтегрування. Враховуючи, що специфічна структурна організація, технологічні властивості та складний хімічний вміст БАР ЛРС значним чином впливає на фізико-хімічні та технологічні властивості ЛФ [34], необхідно підбирати сучасні ДР, за допомогою яких можливо отримати готовий ЛЗ, який відповідатиме попередньо заданим параметрам, а саме: точному дозуванню, задовільним органолептичним показникам та мінімально можливим побічним ефектам, що сприятиме формуванню високої прихильності пацієнтів до їх застосування [120].

При розробці технології таблетованої ЛФ, до складу якої входять екстракти густі, необхідно враховувати їх фармако-технологічні властивості. В залежності від технології виробництва, способу застосування таблеток,

фізико-хімічних властивостей діючих речовин, їх дозування, швидкості і характеру вивільнення, застосовують різні ДР відповідно до їх функціонального призначення [6, 23]. У зв'язку з цим, нами було проаналізовано та узагальнено низку опублікованих праць вітчизняних науковців за останні роки щодо технологічних аспектів створення оптимальних складів і технології таблетованих ЛФ з рослинними густими екстрактами. Так, наприклад, повідомляється про вивчення впливу п'яти кількісних факторів на властивості таблеток-ядер, отриманих з використанням методу вологої грануляції, що містять у складі екстракти густі валеріани та хмелю. При виборі ДР та розробці раціональної технології авторами було враховано вологопоглинаючі властивості та встановлено, що найбільш оптимальним цим параметром є магнію карбонат основний.

Технологія одержання таблеток заснована на додаванні його відваженої кількості до суміші густих екстрактів валеріани та хмелю; перемішуванням до утворення гомогенної маси з додаванням структуроутворювальних речовин, МКЦ, розпушувачів та етерів целюлози; протиранням отриманої суміш крізь сито з діаметром отворів 3 мм та сушки одержаних гранул при температурі 40 °С з подальшим регранулюванням крізь сито з діаметром отворів 1 мм; опудрюванням гранул ковзними та змащувальними ДР та пресуванням двоопуклих таблеток на машині ударного типу. За допомогою рівнянь регресії другого порядку встановлено взаємозв'язок між 5-ма кількісними факторами і основними відгуками (параметрами оптимізації) таблеток на основі екстракту валеріани і хмелю [60].

На основі матриці планування експерименту встановлено залежність фармако-технологічних властивостей порошкових сумішей та показників якості таблеток екстракту шкірки лимона від різних типів ДР [48]. В таблетках, одержаних методом вологої грануляції було встановлено вплив вмісту ДР у складі таблетмаси та таблеток екстракту шкірки лимона на їх властивості з подальшим встановленням оптимального співвідношення ДР і доцільності введення магнію карбонату основного та натрію кроскармелози

на верхньому рівні, неуселіну – на основному та тальку – на нижньому. Такий підхід дозволив отримати таблетки з необхідними фармако-технологічними властивостями для пресування одержаної таблетмаси, якості поверхні одержаних таблеток та стійкості їх до роздавлювання [47].

При розробці складу таблеток з екстрактом листя тополі китайської науковці керувалися фізико-хімічними властивостями ДР, зокрема зосередили свій вибір на речовинах, здатних покращити плинність, спресованість таблеткової маси та дозволити одержати таблетки методом прямого пресування. Досліджено вплив 25 ДР на фармако-технологічні показники їх якості [25]. За допомогою методу випадкового балансу встановлено вплив 6-ти кількісних фармацевтичних факторів (маси таблеток і кількості досліджуваних ДР) на основні фармако-технологічні характеристики таблеток [24]. Методом регресивного аналізу досліджено вплив МКЦ марки 12, поліплаздону XL 10, цукру компрі О та неусіліну US2 на фармако-технологічні властивості таблеток-ядер екстракту листя тополі китайської, що дало можливість оптимізувати їх склад [26].

Для терапії гострих та хронічних захворювань гепатобіліарної системи розроблено ЛЗ у формі таблеток екстракту цикорію та кукурудзи. Вивчено вплив шести кількісних факторів на фармако-технологічні властивості та деякі інші показники їх якості. Встановлено оптимальне співвідношення ДР у складі таблеток, одержаних методом вологої грануляції, досліджено вплив їх вмісту на властивості грануляту, показники стираності, стійкості до роздавлювання, зовнішній вигляд, однорідність маси, процес пресування, що дозволило отримати оптимальний склад таблеток на основі екстракту цикорію та кукурудзи [36].

На підставі проведеного вивчення фармако-технологічних властивостей порошкових мас та таблеток обґрунтовано оптимальний склад ДР для подальших випробувань з метою отримання таблеток на основі екстрактів валеріани, меліси та гліцину – повідон К 17, неусилін, просолв 50, таблетоза-80, натрію кроскармелоза, натрію лаурилсульфат. З цією метою,

при вивченні впливу шести груп ДР на властивості маси для таблетування та основні показники таблеток, за допомогою методу математичного планування з використанням гіпер-греко-латинського квадрату 4-го порядку експериментально встановлено залежність між складом таблеток та їх основними показниками якості [57].

При створенні таблеток з екстрактом насіння соняшника методом прямого пресування вивчено вплив на фармако-технологічні показники 27-ми ДР за різним складом та функціональним призначенням. Для подальшої оптимізації складу таблетованої ЛФ обрано власне ті ДР, що забезпечують оптимальні фармако-технологічні властивості таблеток екстракту насіння соняшника, а саме: просолв 90, натрію карбоксиметилкрохмаль (або натрію кроскармелоза), аеросил і натрію стеарилфумарат [62].

Проведені дослідження з вивчення впливу ДР на основні показники таблеток «Седавіт» анксиолітичної та седативної дії, до складу яких входить комплексний густий екстракт кореневищ з коренями валеріани, плодів глоду, трави звіробою, листя м'яти перцевої та шишок хмелю. Вивчено вплив (4-х якісних фактори на 4-х рівнях за допомогою греко-латинського квадрату) на фармако-технологічні властивості таблеток «Седавіт», одержаних методом вологої грануляції, з різним складом і співвідношенням ДР за показниками однорідності маси таблеток, часу розпадання, стійкості до роздавлювання та стираності. З метою досягнення таблеток відповідним показникам якості напрацьовано оптимальний склад ДР: гранулак 70, МКЦ 102, натрій кроскармелоза, крохмаль картопляний, 2 % крохмальний клейстер або вода очищена [118, 119].

Аналіз сучасного стану щодо створення, дослідження та оптимізації виробництва таблетованих ЛП також було розглянуто в тематичних оглядових фахових публікаціях [8, 9, 58, 71].

Деякі фармацевтичні розробки науковців присвячені капсулам (різновид твердої ЛФ) з густими екстрактами. Так, проведено комплексне дослідження з розробки та стандартизації твердих капсул, які містять густий

екстракт чебрецю повзучого й ефірну олію чебрецю звичайного. Препарат призначений для фармакотерапії захворювань верхніх дихальних шляхів. Оскільки даний вид ЛРС є ефірноолійним, цей аспект було враховано авторами при виборі ДР, здатних адсорбувати та утримувати сполуки ефірної олії, а після змішування з екстрактом – зберігати порошкоподібний стан. До складу маси для капсулювання вводили ДР, що сприяли гомогенізації маси, а також забезпечували отримання гранул відповідної міцності, їх належний насипний об'єм та насипну густину. В результаті вивчення фармако-технологічних властивостей було обрано оптимальний склад ДР: неуселін УФЛ 2, натрій кроскармелоза, МКЦ 101 [38].

Досліджена можливість створення твердої ЛФ, до складу якої входить значна кількість ефірних олій [115] та вивчено вплив 25 ексципієнтів та різних їх комбінацій на фармако-технологічні властивості маси для капсулювання з комплексним густим екстрактом шишок хмелю, трави материнки, плодів моркви дикої та ефірними оліями ялиці сибірської та м'яти перцевої при створенні твердих желатинових капсул для лікування сечокам'яної хвороби. В якості носія-адсорбента ефірних олій, які складають вагому частину ЛЗ, обрано аеросил, що обумовило ввести до складу препарату комбіновані ДР, здатні одночасно виконувати роль розпушувача, наповнювача та адсорбента. При вивченні впливу ДР на фармако-технологічні властивості порошкових мас використовували греко-латинський квадрат 4×4 з метою подальшого визначення співвідношення аеросилу, крохмалю, аеросилу з полівінілпіролідом (або аеросилу з гідроксипропілметилцелюлозою), модифікованого крохмалю-2 та Vitasel-90 для проведення кількісного визначення встановлених ДР [115].

Таким чином, в даному огляді наведено результати сучасних досліджень вітчизняних науковців, що розкривають фармако-технологічні аспекти створення та оптимізації промислового виробництва твердих ЛЗ на основі густих екстрактів, які демонструють та підтверджують залежність терапевтичної дії, фізико-хімічних властивостей та стабільності таблеток на

основі екстрактів густих від фармако-технологічних властивостей екстрактів, виду та кількості ДР та способу таблетування.

Висновки до розділу 1

1. Проаналізовано та систематизовано дані сучасних наукових джерел щодо відомостей про захворюваність і смертність від серцево-судинних патологій в Україні та в світі в цілому, встановлено причини епідеміологічної ситуації щодо виникнення серцево-судинних захворювань, визначено основні клінічні ознаки ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда, стенокардії, дистонії нейро-циркуляторного типу та кардіоневрозів з явищами спазму судин та їх наслідки, що провокують утворення й розвиток інших патологічних процесів та їх ускладнень.

2. Визначено місце та роль рослинних лікарських засобів при лікуванні захворювань серцево-судинної системи, наведено результати клінічних експериментальних випробувань, які свідчать про широкий спектр терапевтичної дії та ефективність застосування лікарської рослинної сировини і рослинних екстрактів в кардіологічній практиці.

3. Узагальнено дані сучасних літературних джерел щодо видів, хімічного складу та фармакологічної дії рослин роду *Pastinaca*, визначено перспективи використання пастернаку посівного (*Pastinaca sativa* L.) в комплексній переробці сировини і створення на його основі фітопрепаратів широкого спектру фармакологічної активності, зокрема кардіопротекторної дії, основними БАР яких є фурокумарини, флавоноїди, гідроксикоричні кислоти, ефірні та жирні олії, вітаміни, мікроелементи та ін.

4. Опрацьовано та узагальнено наукові дані джерел літератури щодо сучасного стану фармако-технологічних аспектів створення і оптимізації виробництва твердих ЛЗ на основі рослинних екстрактів, визначено шляхи вибору складників ДР та особливості опрацювання їх технологій. Встановлено актуальність впровадження системного підходу щодо

модернізації виробничих процесів та забезпечення контролю якості рослинної сировини для виробництва екстрактів та розробки ЛЗ на їх основі.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Симоненко Н. А., Шпичак О. С. Пастернак посівний – перспективна сировина для застосування в медицині, фармації та косметології. *Косметологія та ароматологія: етапи становлення і майбутнє* : зб. наук. пр. матеріалів Міжнар. наук.-практ. конф., Харків, 22-23 лют. 2018 р. Харків : НФаУ, 2018. С. 127–130. (*Особистий внесок: опрацювання наукових джерел, узагальнення інформації, підготовка статті*).

2. Симоненко Н. А., Шпичак О. С. Види, хімічний склад та фармакологічна дія роду рослин *PASTINACA*, що застосовуються в медицині і фармації. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : зб. наук. пр. Харків : НФаУ, 2018. Вип. 4. С. 230–235. (*Особистий внесок: опрацювання наукових джерел, узагальнення інформації, підготовка статті*).

3. Фетісова О. Г., Андрюкова Л. М., Симоненко Н. А., Шпичак О. С., Яковенко В. К., Шевченко В. О. Огляд змін у сучасній нормативній базі щодо забезпечення якості лікарських засобів. *Управління якістю в фармації* : матеріали XV наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 25 трав. 2021 р. / ред. кол.: С.М. Коваленко та ін. Харків : НФаУ, 2021. С. 142–143.

4. Шпичак О. С., Андрюкова Л. М., Фетісова О. Г., Симоненко Н. А. Огляд змін щодо державної реєстрації лікарських засобів у нормативних документах в Україні. *Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки та логістики* : матеріали IX наук.-практ. internet-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 28 жовт. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 184–186.

РОЗДІЛ 2

ОБГРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ МЕТОДОЛОГІЇ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Обґрунтування загальної методології досліджень

В сучасних умовах створення та виробництва твердих ЛЗ оптимізація наукових досліджень, як правило, проводиться з урахуванням методологічного підходу до фармацевтичної розробки, який ґрунтується на загальних принципах, наведених в частині II Настанови СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8)», основною концепцією якої є принцип «Якість шляхом розробки» [56].

Методологічний підхід до фармацевтичної розробки нового ЛЗ, як оригінального, так і генеричного, базується на комплексному дослідженні його фізико-хімічних, фармако-технологічних, біофармацевтичних, мікробіологічних та доклінічних фармакологічних властивостей [3, 7, 92].

На сьогоднішній день Україна здебільшого відноситься до держав з перевагами у більшості випадків для генеричних ЛЗ, виробництво яких зменшує залежність вітчизняного фармацевтичного ринку від імпортованих ліків та дозволяє забезпечити потреби широких верств населення доступними, якісними, ефективними та безпечними препаратами [4, 128].

Доведений рівень біоеквівалентності генеричного ЛЗ сприяє суттєвому розширенню можливості отримання пацієнтом необхідного лікування, що в цілому має істотне значення для суспільства, значущість якого визначена в державних документах, зокрема, в Концепції розвитку фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я України на 2011-2020 рр. (із змінами та доповненнями) [78, 110].

Наразі вимоги до реєстрації генериків в Україні є значно наближеними до сучасних світових вимог, в яких чітко зазначені вимоги щодо необхідності доведення їх біоеквівалентності з оригінальними ЛЗ. Проте не всі

zareestrowani v Ukraini generiki e bioekvivalentnimi originalnim preparatam, a nenedannya do shirokogo dostupu virobnikami LZ v Ukraini vlasnih rezul'tatuv z vivchennia bioekvivalentnosti LZ zavdae znachni pereshkodi dlia spozhivachiv pri vibori yakisnih generikiv [4]. Ce, v svoju chergu, vidkryvae shiroki mozhливості для пошуку, розробки, стандартизації та впровадження у виробництво та фармацевтичну і медичну практику нових оригінальних вітчизняних субстанцій, у тому числі й на основі ЛРС з доведеними терапевтичною ефективністю, безпечністю та достатньою сировинною базою на території нашої держави.

На сьогодні асортимент LZ рослинного походження, що застосовуються в сучасній медицині, складає понад 40 % від загальної кількості препаратів, представлених на фармацевтичному ринку України. Використання ЛРС у складі РЛЗ наразі спостерігається як фармацевтичними виробниками, так і споживачами ЛП, які надають перевагу здебільшого засобам з доведеними фармакологічними властивостями, до складу яких входять відомі для широкого кола користувачів лікарські рослини: евкаліпт, валеріана, ромашка, гіркокаштан, півонія та ін. [30, 64].

Вибір оптимальної технології виділення та одержання АФІ з рослинної сировини із забезпеченням максимального виходу БАР та урахуванням мінімізації витрат на його виробництво обумовлює пошук та удосконалення нових підходів до розробки препаратів на основі ЛРС [127].

При розробці складу РЛЗ у формі таблеток, як правило випробування доцільно починати з обґрунтування вибору ЛРС-об'єкту, та одержання на його основі стандартизованої рослинної субстанції, найчастіше у вигляді екстрактів (Рис. 2.1). Далі, за результатами проведених доклінічних фармакологічних досліджень необхідно встановити оптимальну дозу виділеної фітосубстанції та провести випробування щодо вибору ДР. На завершальному етапі доцільно провести дослідження щодо обґрунтування введення ДР з метою оптимізації фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей розробленого LZ.

МЕТА:

Встановити пріоритети в асортименті ЛП для фармакотерапії серцево-судинних захворювань; сформувати та дослідити товарний ряд препаратів-аналогів за складом і фармакологічною дією

I БЛОК МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- вивчення сучасних підходів до лікування захворювань ССС
- аналіз асортименту зареєстрованих препаратів-аналогів за складом та фармакологічною групою, що вивчається
- оцінка ступеня заповнення та привабливості ринку для розробки нових лікарських фітопрепаратів

- прийняття рішення про розробку
- вибір об'єктів дослідження ЛРС
- вибір стратегії розробки та визначення цільового профілю якості фітопрепаратів, що плануються до розробки

МЕТА:

Розробити РЛЗ відповідної якості та очікуваної фармакологічної дії, встановити й удосконалити процес його виробництва для випуску продукції із заданими функціональними характеристиками

II БЛОК ФАРМАЦЕВТИЧНА РОЗРОБКА ЛІКАРСЬКОГО ФІТОПРЕПАРАТУ

- вибір АФІ та допоміжних речовин, оцінка їх сумісності
- обґрунтування вибору ЛФ
- розробка складу ЛЗ
- дослідження фізико-хімічних властивостей розробленого ЛЗ
- розробка технології
- фармако-технологічні дослідження
- дослідження специфічної активності та безпечності препарату
- оцінка стабільності та стандартизація розробленого препарату
- масштабування технології
- прогноз конкурентоспроможності

- встановлення критичних показників якості та параметрів технологічного процесу
- встановлення простору проектних параметрів
- валідація аналітичних методик
- розробка специфікацій, технологічного регламенту та методик контролю якості на розроблений препарат;
- валідація технологічного процесу

Рис. 2.1 Загальний методологічний підхід до створення фітопрепаратів

Власне такий підхід дозволить більш раціонально провести комплекс запланованих експериментальних досліджень з розробки складу таблетованої ЛФ та простежити за можливою взаємодією між рослинним екстрактом (АФІ) та ДР, а також визначити їх вплив на терапевтичну дію та споживчі характеристики досліджуваного фітопрепарату.

При розробці ЛЗ для терапії ССЗ слід враховувати дані інформаційно-пошукових досліджень, серед яких, на першому плані проводиться робота з науковими джерелами інформації і електронними базами даних та інформаційно-пошукових систем ЛЗ (Державний реєстр лікарських засобів України, Компендіум *on-line*, інформаційно-пошукова програма «Моріон», енциклопедії, довідники, атласи, електронні ресурси, наукові фахові публікації тощо) (рис. 2.2-2.4) [30, 49, 105].

З метою формування сегменту РЛЗ, що містять у своєму складі екстракти з ЛРС, репрезентованих на вітчизняному фармацевтичному ринку, слід також враховувати аналіз та характеристику ЛЗ для лікування захворювань ССС та визначитись з об'єктом ЛРС і дослідити наявність чи відсутність з на його основі зареєстрованих АФІ у вигляді фітоекстрактів кардіологічного напрямку, що дасть змогу підтвердити чи спростувати доцільність проведення фармацевтичної розробки нового ЛЗ, а також дозволить спрямувати подальшу пошукову роботу з визначення ЛРС-об'єкту (використання власне існуючих на ринку екстрактів чи пошуку інших об'єктів ЛРС).

Не менш важливим напрямком досліджень є визначення групи захворювань ССС (ІХС, стенокардія, інфаркт тіокарду, атеро- і кардіосклероз, інсульт, кардіоневрози та ін.), їх етіопатогенетичних факторів та клінічних проявів, що значно допоможе означити бажаний спектр очікуваної терапевтичної активності (кардіопротекторної, антиоксидантної, антицитолітичної, протизапальної, спазмолітичної, антимікробної, антифунгальної, знеболювальної) нового ЛЗ для застосування в кардіологічній практиці, який передбачено розробити.

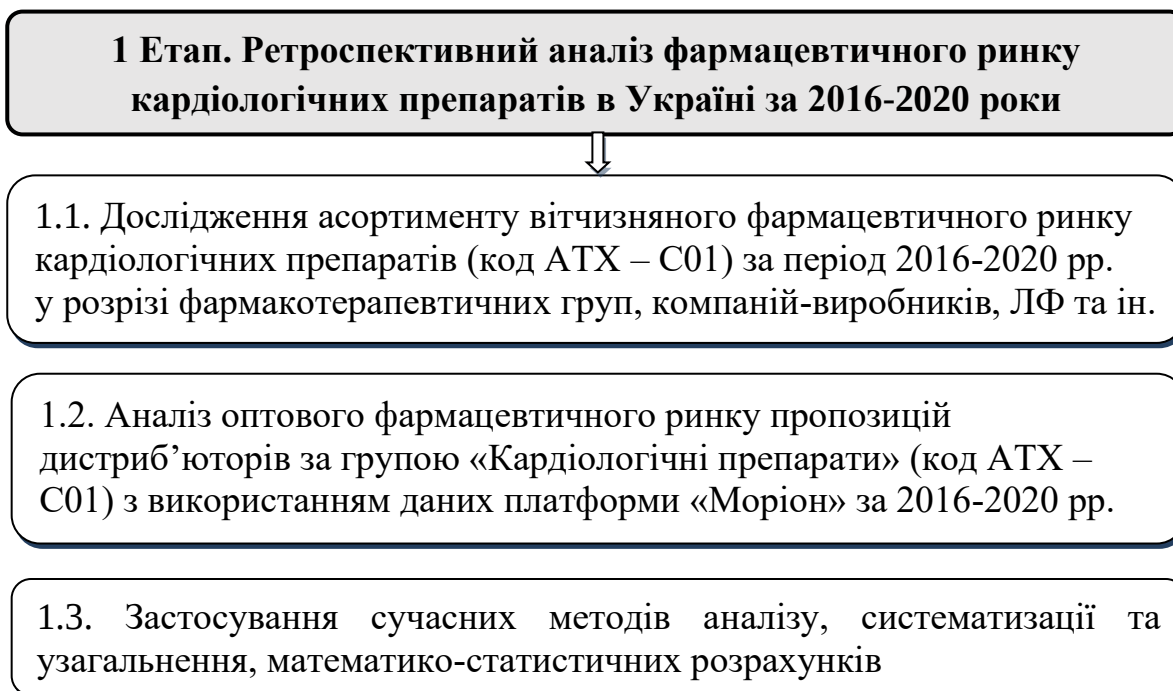


Рис. 2.2. Алгоритм проведення маркетингових досліджень вітчизняного фармацевтичного ринку ЛЗ для лікування ССЗ (1 Етап)



Рис. 2.3 Алгоритм проведення маркетингових досліджень вітчизняного фармацевтичного ринку ЛЗ для лікування ССЗ (2 Етап)

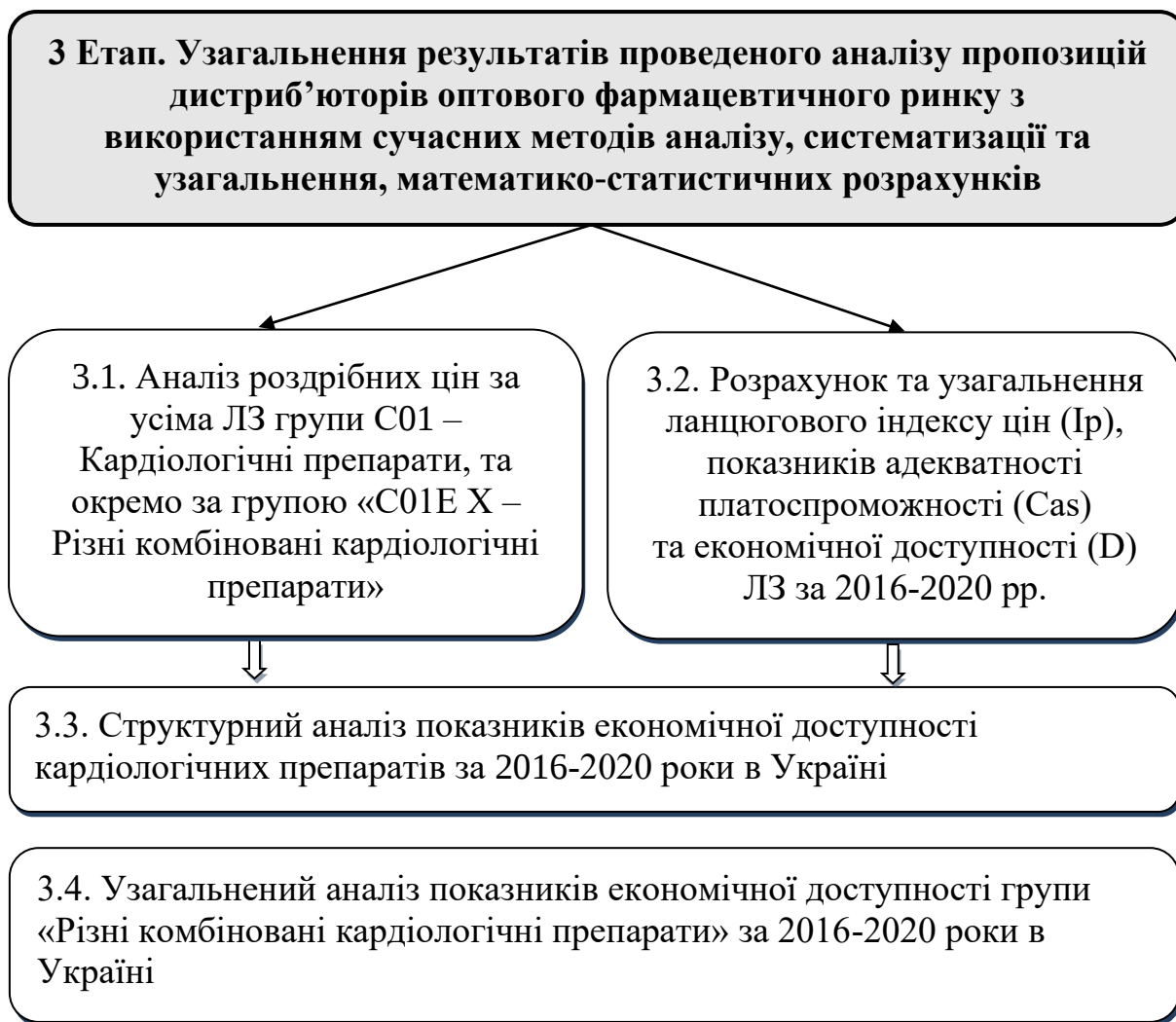


Рис. 2.4 Алгоритм проведення маркетингових досліджень вітчизняного фармацевтичного ринку ЛЗ для лікування ССЗ (3 Етап)

Крім того, доцільним є визначення ботаніко-анатомічних частини ЛРС з якої буде одержано фітосубстанцію, дослідження її хімічного складу та встановлення залежності БАР від фармакологічної дії та співставлення її з очікуваним спектром кардіологічної спрямованості дії.

Далі, наступним етапом досліджень є виділення та одержання з обраного ЛРС-об'єкту екстракту густого, на основі якого буде заплановано та здійснено розробку ТЛФ у вигляді таблеток. Реалізація вищезначених дій потребує проведення низки різнопланових випробувань (рис. 2.5), зокрема: фізико-хімічних та фармако-технологічних (визначення розчинності, вмісту золи, важких металів, сухого залишку та втрати в масі при висушуванні екстракту, оптична мікроскопія, дослідження розміру часток, проведення

ідентифікації та визначення кількісного вмісту БАР), дослідження мікробіологічної чистоти та доклінічних фармакологічних випробувань [180].



Рис. 2.5 Алгоритм дій щодо одержання та дослідження екстракту густого

Дослідження щодо розробки складу та технології таблеток з ППТЕГ (рис. 2.6), складається з таких стадій: обґрунтування вмісту екстракту густого у складі ТЛФ (визначення умовно ефективної дози), вибір ДР як складових для отримання таблеток (застосування методів математичного планування експерименту), проведення фармако-технологічних випробувань, обґрунтування технології таблеток методом вологого гранулювання [99, 100]. Одержані таблетки з ППТЕГ піддають фармако-технологічним (однорідність маси, стиранисть, стійкість таблеток до роздавлювання, час розпадання, дослідження стійкості до вологи) та фізико-хімічним (ідентифікація та визначення кількісного вмісту БАР) випробуванням. Досліджують мікробіологічну чистоту та фармакологічну активність.



Рис. 2.6 Алгоритм проведення випробувань з розробки складу та технології таблеток на основі екстракту густого

Виконання запланованого дослідження за вищенаведеним алгоритмом [101], дозволить одержати ефективний ЛЗ, розроблений на основі екстракту густого для застосування у кардіологічній практиці.

З метою створення нового вітчизняного лікарського препарату на основі ППТЕГ, необхідно було розробити раціональний склад та оптимальну технологію таблеток методом вологої грануляції і дослідити їх показники якості та безпечності.

2.2 Об'єкти досліджень

2.2.1 Характеристика активного фармацевтичного інгредієнту

Пастернаку посівного трави екстракт густий (Pastinacae sativae herbae extractum spissum) (ППТЕГ) (Проект методик контролю якості) [124]) – в'язка маса коричневого кольору з ароматним запахом. Екстракт виробляють підходящим методом із ЛРС, використовуючи етанол (70 %, об/об) Р.

Ідентифікація: Тонкошарова хроматографія (п. 2.2.27) (гіперозид, кислота хлорогенова). *Втрата в масі при висушуванні (ДФУ 1.2, п. 2.8.17)* – не більше 25,0 %. *Кількісне визначення* – метод УФ–спектрофотометрії; *поліфенольні сполуки* – не менше 8,0 %. *Зберігання:* у сухому, захищеному від світла місці. *Термін придатності* – 2 роки.

2.2.2 Характеристика допоміжних речовин

При розробці складу та технології таблеток на основі рослинної субстанції ППТЕГ, нами було використано такі допоміжні речовини: наповнювачі на основі вуглеводів та мікрокристалічної целюлози, розпушувачі, ковзні та змащувальні речовини, що відповідають вимогам

ДФУ, ЄФ, нормативно-технічній документації та дозволені до медичного використання [28, 80, 150].

Целюлоза мікрокристалічна (КМЦ) (молекулярна формула $C_{6n}H_{10n+2}O_{5n+1}$) – очищена, частково деполімеризована целюлоза, що за фізико-хімічними властивостями являє собою білий, без запаху і смаку кристалічний порошок, який складається з пористих частинок. Комерційно доступні марки целюлози мікрокристалічної відрізняються за розміром частинок та вмістом води, що обумовлює їх властивості й застосування. Целюлоза мікрокристалічна марки Avicel PH-101 проявляє такі властивості: номінальний розмір частинок – 50 мкм; вологовміст – 3,0–5,0 %; насипна густина – 0,26–0,31 г/см³. Целюлоза мікрокристалічна практично є нерозчинною сполукою у воді, розбавлених кислотах та в більшості органічних розчинників; гігроскопічна. У фармацевтичній промисловості її головним чином застосовують як розпушувач (5–15 %) або зв'язувальну речовину / наповнювач (20–90 %) в таблетках і капсулах при вологій грануляції та прямому пресуванню.

Neosorb – гексагідридний спирт, споріднений з маназою, що проявляє ізомерні властивості з манітом. Дана сполука являє собою кристалічний або аморфний, гігроскопічний порошок білого кольору або майже без кольору та без запаху.

У фармацевтичній технології **Neosorb** використовують як зволожувач, пластифікатор, наповнювач для таблеток і капсул, коригент (солодка речовина); широко використовується в косметичних і харчових продуктах. Сполука застосовується як наповнювач у таблетованих ЛП, виготовлених методом вологої грануляції або прямим пресуванням.

Fujicalin® – безводний двоосновний фосфат кальцію (DCPA), призначений для роботи як допоміжна речовина прямого стиснення. Сполука має виняткові характеристики текучості та стиснення, зберігаючи здатність до швидкого розпаду. За рахунок високоспеціалізованого і запатентованого

виробничого процесу з використанням сполуки Fujicalin® утворюються унікальні первинні частинки.

Клептоза (β -Циклодекстрин) – органічна речовина, що входить до групи циклодекстринів – вуглеводів, які отримують з крохмалю методом ферментації. Найчастіше застосування клептози пов'язане з виробництвом таблеток та капсул. Структура молекули клептози у першому наближенні є порожнистим усіченим конусом. Внутрішня порожнина клептози здатна утворювати комплекси включення з молекулами речовин органічної та неорганічної природи. Здатністю утворювати сполуки включення пояснюються такі властивості β -циклодекстину, як стабілізація лабільних сполук. Клептоза відноситься до типу стабілізаторів, які призначені для підтримки однорідної дисперсії інгредієнтів, що не змішуються, а також сприяє збереженню в'язкої текстури продукту.

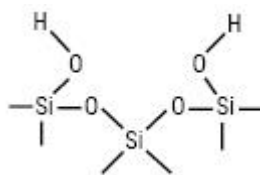
Кросповідон XL 10 – відповідно до вимог USP-23 кросповідон являє собою нерозчинний у воді синтетичний зшитий гомополімер *N-вініл-2-піролідинон*, від білого до світло-кремового кольору, тонко подрібнений, сипкий, практично без запаху та смаку гігроскопічний порошок. Точне визначення молекулярної маси наразі не встановлено через його нерозчинність.

Кросповідон є нерозчинним у воді таблетковим дезінтегрантом та розпушувачем, який використовують у концентрації 2–5 %, при виготовленні таблеток прямим пресуванням або методами сухої та вологої грануляції. Сполука швидко проявляє високу капілярну активність і має здатність до гідратації з невеликою тенденцією утворювати і формувати гелі. Деякі дані свідчать про те, що величина часток кросповідону надто впливає на процес розпадання таблеток з анальгезивними речовинами. Частки більшого розміру забезпечують швидше розпадання таблеток; сполука також може використовуватися з метою поліпшення розчинності малорозчинних речовин. Діюча речовина адсорбується на частках кросповідону за наявності підходящого розчинника з наступним випаровуванням останнього, що

приводить до збільшення швидкості розчинення. Кросповідон розглядають також як супердезінтеграційну речовину. Здатність сполуки до набряку була досліджена при безпосередньому використанні методу електронної мікроскопії. Також досліджено вплив кросповідону на розчинення малорозчинних речовин в таблетках. Кросповідон є сумісним з більшістю органічних та неорганічних АФІ. При наявності значної кількості води кросповідон XL 10 може утворювати молекулярні сполуки з деякими матеріалами подібно до повідону.

Пласдон S 630 (*Plasdone S-630*) – сполука, яка має переважно сферичну структуру та частинки неправильної форми, що надає йому сипкості, плинності при використанні як сухої речовини у виробництві ЛЗ у формі таблеток і гранул. Відзначається, що у твердих терапевтичних системах *Plasdone S-630* може змінювати температуру плавлення естрадіолу та інших гормонів. Є відомості про використання *Plasdone S-630* при виробництві таблетованої форми парацетамолу методом прямого пресування, що дозволило отримати таблетки більш міцні порівняно з використанням мікрокристалічної целюлози. *Plasdone S-630* є менш гігроскопічним, ніж повідон та має кращу пластичність.

Аеросил (лат. Aërosilum), оксил (лат. Oxylum) кремнію діоксид колоїдний, Colloidal silicon dioxide (USP), Silica colloidalis anhydrica (Ph Eur), Colloidal anhydrous silica (BP), Silica (CAS № 7631-86-9) – аморфний діоксид кремнію безводний, що належить до групи синтетичних активних високодисперсних мінеральних наповнювачів. У фармації дана сполука використовується як ДР, гелеутворювач, стабілізатор, адсорбент, що поліпшує плинність таблетованих, гелевих, мазевих та інших сумішей. Іноді використовується як АФІ (проявляє бактерицидні властивості).



Отримують шляхом гідролізу парів кремнію тетраклориду в полум'ї водню при температурі $>1000\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($1100\text{--}1400\text{ }^{\circ}\text{C}$). Отриманий продукт – білий, непористий, аморфний, індиферентний порошок, що розпорошується, містить 99,3 % SiO_2 ; проявляє високу дисперсність (діаметр частинок 4–40 мкм, що мають сферичну або майже сферичну форму), питома адсорбційна поверхня становить 50–450 $\text{м}^2/\text{г}$; насипний об'єм знаходиться в межах 50 г/л, густина – 2,36 $\text{г}/\text{см}^3$; показник заломлення $n_D^{20}=1,46$; рН водної суспензії – 4,0.

Аеросил не розчиняється у воді, розбавлених лугах і кислотах. При концентрації аеросилу у воді у кількості 10–12 % утворюється слабов'язка плинна суспензія, при 17 % – напівтверда маса, при 20 % – крупчаста, яка при розтиранні перетворюється на гомогенну мазеподібну масу. У зв'язку зі значною спорідненістю до води аеросил відносять до гідрофільних речовин. Натомість аеросил марки R972 проявляє гідрофобні властивості.

Існує декілька торгових марок аеросилу, які в основному розрізняють за величиною питомої поверхні, ступенем гідрофобності або гідрофільності, а також сполученням з іншими сполуками–наповнювачами. У відповідності з визначенням Номенклатурної комісії Фармакологічного Комітету МОЗ України аморфний діоксид кремнію одержав назву оксиду. Калузьким хіміко-металургійним комбінатом (Івано-Франківська область) за ліцензією фірми «Degussa» виробляється немодифікований стандартний аеросил марок 175; 300; 380 з гідрофільною поверхнею; метилаеросил АМ-1/175 та АМ-1/300, модифікований диметилдихлорсиланом; ефіроорганосил марок АДЕГ-175 і АДЕГ-300, модифікованих етиленгліколем та діетиленгліколем, та АМ-2, модифікований аміноспиртами.

У США виробляють модифікований аеросил – органосил та кебосил (виробництва фірми «Cabot»), у РФ – бутосил, аеросил-К, який є поєднанням 85 % діоксиду кремнію і 15 % крохмалю, аеросил марки СОК-84, який є коагулянт 85 % діоксиду кремнію й 14 % оксиду амонію.

У Німеччині фірма «Degussa» виробляє гідратовані марки аеросилу, що містять зв'язану воду (вулкасин, дуросил, ультрасил, сифлокс та ін.), які відрізняються вмістом SiO_2 , густиною, діаметром частинок та властивостями); аеросил у вигляді суспензій (К-314, містить 14 % аеросилу, К-328, містить 28 % аеросилу).

У Японії виробляється носил і мікросил, у Франції – франсил, в Англії – маносил. Для косметичної промисловості аеросил може вироблятися у вигляді пасти. Нещодавно дану сполуку було внесено до фармакопей різних країн (Данії, Угорщини, Австрії та ін.). У США аеросил застосовується також як добавка до харчових продуктів у кількості до 2 %.

Кремнію діоксид колоїдний відносять до теоретично «чистих» сполук, які вивільняють активні фармацевтичні інгредієнти без витрат енергії. За результатами електронно-мікроскопічних досліджень було встановлено, що кожна основна частинка аеросилу складається з 4-х окремих шарів. Ядро цієї частинки є тримірним полімером, що складається з елементів SiO_2 . Оскільки на його поверхні містяться частинки силанових Si-OH та силоксанових Si-O-Si груп, за рахунок водневих зв'язків аеросил здатний створювати чарункоподібний каркас, що дозволяє обмежувати температурне розширення загущеної рідини. Силанові й силоксанові групи в аеросилі є функціональними, а зв'язок кремній (Si) – кисень (O) характеризується високою щільністю на рівні 372,5 Дж/моль, що пояснюється його полярністю, завдяки якій ковалентний зв'язок наближається до іонного.

Силанолові групи розташовані нерівномірно. Розрізняють поверхневі силанові групи, які можуть бути вільними або з'єднані водневими містками, та силанолові групи усереднені молекули, які також можуть бути з'єднаними між собою водневими містками, внаслідок чого створюється розгалужена об'ємна структура. У зв'язку з цим, аеросил відносять до неорганічних полімерів. Силоксанові групи проявляють гідрофобні властивості, вони є стабільними (– OH силанолової групи відщеплюються при температурі $>300^\circ\text{C}$) та обумовлюють кислу реакцію; мають гідроксильні групи як на

поверхні, так і всередині молекули аеросилу. При рівномірному розподілі кожний другий атом кремнію має гідроксильну групу на поверхні, що й зумовлює 3 основні види взаємодії аеросилу: фізичну адсорбцію, хімічну адсорбцію (утворення водневих містків групами силанолу з водою, спиртами, кислотами та іншими речовинами) та хімічні реакції на поверхні молекули. Так, групи силанолу взаємодіють зі спиртами, утворюючи етери.

Слід також відзначити, що аеросил проявляє високі сорбційні властивості, поглинає від 15 до 60 % різних рідин в залежності від їх природи, не змінюючи зовнішнього вигляду й текучості порошку. Перший шар води адсорбується аеросилом за рахунок утворення водневих містків (хімічна адсорбція), а подальші шари – за рахунок фізичної адсорбції. Фізично адсорбована вода вивільняється при температурі 25–150 °С, тоді як хімічно адсорбована – при 800 °С.

Аеросил, який використовується для виробництва ЛЗ, повинен мати високу чистоту. Відмінність хімічного складу різних торгових марок аеросилу визначає певні домішки, що утворюються при виробничих процесах, наприклад, наявність слідів кислоти хлоридної, яка обумовлює рН 4 % водної суспензії полімеру на рівні 3,6–4,3, у зв'язку з чим аеросил поводить себе як слабка кислота.

У виробництві таблеток кремнію діоксид колоїдний (аеросил) застосовується в концентраціях 0,1–0,5 % як ковзна та розпушувальна (на рівні концентрації 0,1–2,0 %) речовина, яка здатна скорочувати час їх розпадання, значно полегшує процес грануляції та поліпшує плинність таблетованої маси. Адсорбційні властивості аеросилу використовують при виробництві порошків, екстрактів та інших фармацевтичних ЛФ.

Численними фармакологічними, токсикологічними та біофармацевтичними дослідженнями підтверджено, що аеросил при внутрішньому застосуванні є індиферентною сполукою, яка добре переноситься хворими, проявляє лікувальні властивості при захворюваннях шлунково-кишкового тракту та інших запальних процесах, а також може

бути джерелом постачання кремнію в організм. Є також відомості про те, що аеросил може сприяти скороченню гладких м'язів і судин, а також проявляє бактерицидні властивості.

Препарат порівняння

ТРИКАРДИН серцеві краплі (*Реєстраційне посвідчення UA/8447/01/01, Наказ МОЗ України від 10.12.2020 р. №2854, заявник і виробник: ТОВ "Тернофарм", Україна*) – краплі оральні по 25 мл у скляному флаконі-крапельниці або у флаконі полімерному з пробкою-крапельницею, по 1 флакону в пачці; по 25 мл у скляному флаконі з пробкою-крапельницею, по 1 флакону в пачці; по 50 мл у флаконах скляних або у флаконах полімерних з пробкою-крапельницею, по 1 флакону в пачці; по 50 мл у скляному флаконі з пробкою-крапельницею, по 1 флакону в пачці [30].

Склад діючих речовин: 1 мл крапель містить: валеріани настойки (tinctura Valerianae) (1:5) (екстрагент – етанол 70 %) – 0,34 мл, глоду настойки (tinctura Crataegi) (1:10) (екстрагент – етанол 70 %) – 0,33 мл, пустирника настойки (tinctura Leonuri) (1:5) (екстрагент – етанол 70 %) – 0,33 мл [42].

2.3 Методи дослідження показників якості рослинної субстанції ППТЕГ та таблеток «Пастинокард», розроблених на його основі

2.3.1 Методи дослідження фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей АФІ, допоміжних речовин та модельних таблеткових мас

З метою розробки складу та технології таблеток на основі ППТЕГ було використано сучасні фізико-хімічні, фармако-технологічні, статистичні, мікробіологічні та доклінічні фармакологічні методи дослідження.

Фармако-технологічні методи дослідження

Вивчення форми та розміру часток АФІ здійснювали мікроскопічним методом за допомогою лабораторного мікроскопа «Konus-Academy» з окуляром-камерою ScopeTek DCM510.

Визначення макро– та мікроелементного складу

Дослідження макро– та мікроелементного складу рослинної субстанції ППТЕГ проводили методом атомно-абсорбційної спектроскопії, використовуючи прилад КАС–120 в умовах ДНУ НТК «Інститут монокристалів» НАН України, м. Харків. Даний метод базується на випаровуванні золи об'єктів у дуговому розряді, фотографічній реєстрації розкладеного у спектр випромінювання та вимірюванні інтенсивності спектральних ліній елементів.

Проби аналізованих об'єктів піддавали обережному обвуглюванню в муфельній печі при температурі не більше 500 °С з попередньою їх обробкою, розведеною кислотою сірчаною. Далі проводили випарювання проб із кратерів графітових електродів у розряді дуги змінного струму силою 16 А при експозиції 60 с (джерело збудження спектрів типу ІВС–28).

Одержання та реєстрацію спектрів на фотоплівці здійснювали за допомогою спектрографа ДФС-8 з дифракційними ґратами 600 штр/мм та трилінзовою системою освітлення щілини. Вимірювання інтенсивності ліній у спектрах аналізованих проб і градуйованих зразків виконували за допомогою мікрофотометру МФ–1. При фотографуванні спектрів дотримувалися певних умов: фаза підпалювання – 60 °С; частота підпалювальних імпульсів – 100 розрядів за одну секунду; аналітичний проміжок – 2 мм, ширина щілини спектрографа – 0,015 мм. Спектри знімали в ділянці за довжини хвилі 230–347 нм.

За допомогою стандартних проб розчинів солей металів (ІСОПМ–23–27) в інтервалі вимірюваних концентрацій будували градуйовальні графіки, за якими відносно до кожного елемента визначали його вміст у золі.

Термогравіметрія. Термогравіметричний аналіз проводили на дериватографі Q–1000 системи Ф. Паулік, І. Паулік, Л. Ефдей (з платиновородієвою термопарою при нагріванні досліджуваних зразків у платинових тиглях від 18 °С до 250 °С на повітрі зі швидкістю нагрівання 10°/хв. (ДФУ, 1.1, п. 2.2.34) [27].

Фіксували криві Т (зміни температури), ТГ (зміни ваги), ДТА (диференційовану криву зміни теплових ефектів), ДТГ (диференційовану криву зміни ваги). Як еталон було використано порошок з оксидом алюмінію (інертна речовина). Вага кожного зразка складала – 200 мг.

Чутливість зйомки складала:

- ТГ крива $\approx 0,377$ мг/мм;
- ДТА–крива ≈ 1 μ kV/мм;
- температура (Т) = 1°/мм.

Різницю температур зразка і еталону визначали за допомогою диференціальної термопар. Вміщуючи вказану термопару в досліджуваний зразок та еталонну речовину при їх одночасному нагріванні отримували диференціальну термогравіметричну криву; на осі ординат відмічали різницю температур, а на осі абсцис – час експозиції.

Фракційний (гранулометричний) склад визначали за допомогою ситового аналізу, який проводили шляхом просіювання зразку порошкоподібного матеріалу через набір сит з діаметром отворів 3,0, 2,0, 1,0, 0,5 та 0,2 мм. Для цього наважку матеріалу поміщали на найбільше (верхнє) сито та струшували весь комплект сит протягом 5 хв, після чого знаходили масу кожної фракції та її процентний вміст (ДФУ, вид. 2, п. 2.9.12 [29]).

Вологосорбційні властивості АФІ визначали за динамікою зміни маси наважки при витримуванні в ексикаторі над насиченими розчинами калію карбонату, натрію хлориду та водою очищеною, над якими тиск насиченої пари при температурі 20°C відповідає відповідно 44 %, 75 % та 100 % відносної вологості. При цьому встановлення вихідного вологовмісту АФІ проводили за допомогою вологоміру на основі торсійних вагів типу ВТ 500.

Насипну густину та густину після усадки визначали згідно методики ДФУ, вид. 2, п. 2.9.34 [29] за допомогою тестеру утруски моделі ETD-1020 (фірми “Electrolab India Pvt. Ltd.”, Індія). Використовуючи одержані дані насипних об’ємів, розраховували індекс Карра та коефіцієнт Гауснера за формулами 2.1 та 2.2:

$$\text{Індекс Карра} = \frac{100(V_0 - V_f)}{V_0} \quad (2.1)$$

$$\text{Коефіцієнт Гауснера} = \frac{V_0}{V_f} \quad (2.2)$$

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

V_f – кінцевий об'єм після усадки, мл.

Текучість порошкоподібних зразків визначали згідно методики ДФУ, вид. 2, п. 2.9.36 за допомогою приладу марки ВП-12А (Маріупольський завод технологічного обладнання, м. Маріуполь) методом нерухомої лійки та лійки з вібропристроєм [29]. Одержані значення виражали у с/100 г.

Показник стисливості та коефіцієнт Гауснера розраховували відповідно до методик ДФУ 2 вид., п. 2.9.36 [29].

Кут природного укусу визначали з використанням методу нерухомої лійки. Таблеткову масу пропускали крізь лійку, зафіксовану на такій постійній висоті, щоб домогтися утворення симетричного конусу висипаного порошку. Вимірювали діаметр основи і висоту конусу та обчислювали тангенс кута природного укусу ($\tan \alpha$) за рівнянням (2.3):

$$\tan \alpha = \frac{\text{висота конусу}}{0,5 \times \text{основа конусу}} \quad (2.3)$$

Спресовуваність порошків визначали шляхом встановлення стійкості до роздавлювання таблетки діаметром 11 мм, спресованої на лабораторному таблетковому пресі з наважки досліджуваного порошку масою 0,5 г при тиску пресування 120 МПа.

Розчинність АФІ вивчали згідно ДФУ, вид. 2, Т. 1, п. 5.1 [29].

Зовнішній вигляд таблеток оцінювали згідно загальної статті на лікарську форму «Таблетки» (ДФУ, вид. 2, Т. 1 [29]) шляхом візуального огляду 20 таблеток кожної серії при денному освітленні, розглядаючи їх на білому фоні. Серія таблеток вважалася відповідною за даним показником, якщо в жодній з 20 таблеток не було виявлено наступних дефектів: виступів (поверхня у виступах, прилиплих частинках порошку); заглиблень (лунок,

викришених частинок таблеток); сколів (відшарування або сколи на поверхні таблеток, зменшення товщини); розкришення; деформації (порушення округлості форми); подряпин на поверхні таблеток. Допускалися мармуровість і вкраплення на поверхні таблеток.

Середню масу та однорідність маси таблеток для одиниці дозованого лікарського засобу визначали відповідно до вимог ДФУ, вид. 2, Т. 1, п. 2.9.5 [29]. Серія таблеток вважалася відповідною за даним показником, якщо з досліджуваних 20 таблеток не більше двох мали відхилення від середньої маси більше $\pm 5 \%$, та жодна з індивідуальних мас не відхилялася від середньої маси таблетки більше ніж $\pm 10\%$ (враховуючи що маса таблетки 670 мг).

Випробування на стиранність таблеток проводили згідно вимог ДФУ, вид. 2, Т. 1, п. 2.9.7 [29] з використанням тестеру стиранності моделі EF-2 (фірми “Electrolab India Pvt. Ltd.”, Індія). Серія таблеток вважалася відповідною за даним показником, якщо втрата в масі таблеток після випробування не перевищувала 1 %.

Стійкість таблеток до роздавлювання встановлювали за методикою ДФУ, вид. 2, Т. 1, п. 2.9.8 [29] за допомогою тестеру міцності таблеток моделі РТВ 311Е (фірми “Pharma Test”, Німеччина). Таблетку ставили на ребро та поміщали між затискачами. Стійкість до роздавлювання (Н) таблеток діаметром 11 мм повинна бути не нижче 40 Н.

Розпадання таблеток. Випробовування проводили відповідно до вимог ДФУ 2.0, п. 2.9.1. Таблетки не покриті оболонкою витримували випробовування, якщо 6 таблеток, що перевірялися розпадалися за час, що не перевищував 15 хв [29].

Фізико-хімічні методи дослідження

Визначення сухого залишку екстрактів (ДФУ 2.0, п. 2.8.16) 5,0 мл рідкої витяжки поміщали у заздалегідь зважений бюкс, випаровували на водяній бані та сушили при температурі 100-105 °С протягом 3 год. Потім бюкс охолоджували в ексікаторі протягом 30 хв та зважували [29].

Вміст сухого залишку ω (%) розраховували за формулою:

$$\omega = \frac{m \times 100}{V}, \quad (2.4)$$

де: m – маса сухого залишку після висушування досліджуваного зразку, г;
 V – об'єм аліквоти зразку, мл.

Визначення вмісту екстрактивних речовин. 1,0 г подрібненої трави пастернаку, просіяних крізь сито 1 мм, поміщали у конічну колбу 250 мл, додаючи 50 мл розчинника. Колбу закривали кришкою, звішували та залишали на 1 год. З'єднували колбу зі зворотнім холодильником, нагрівали, 2 год підтримуючи слабе кипіння. Після охолодження колбу з вмістом знову закривали тією ж кришкою, звішували та втрату у масі доповнювали розчинником. Вміст колби струшували та фільтрували крізь сухий паперовий фільтр у суху колбу на 200 мл. Одержаний фільтрат 25 мл піпеткою переносили у попередньо висушену (температура 100-105°C) до постійної маси (точно звішену) фарфорову чашу діаметром 7-9 см та випарювали на водяній бані досуха. Чашку із залишком висушували до постійної маси (температура 100-105°C), охолоджували в ексикаторі (протягом 30 хв) з безводним хлоридом кальцію та одразу зважували [29].

Вміст екстрактивних речовин розраховували за формулою:

$$X = \frac{m \times 200 \times 100}{m_1 \times (100 - W)}, \quad (2.5)$$

де: m – маса сухого залишку, г;
 m_1 – маса наважки ЛРС, г;
 W – втрата у масі при висушуванні, %.

Визначення втрати в масі при висушуванні екстракту (ДФУ 2.0, п. 2.8.17) 0,5 г екстракту густого ППТЕГ поміщали у плоскодонну чашку або бюкс діаметром близько 50 мм і заввишки близько 30 мм і сушили у сушильній шафі при температурі 100-105 °C протягом 3 год. Охолоджували в ексикаторі над фосфору (V) оксидом P або силікагелем безводним P і

зважували [29]. Результат виражали у вагових відсотках. Втрата в масі при висушуванні не повинна перевищувати 25,0 %.

Дослідження стійкості таблеток до вологи. Таблетки зважували і поміщали в ексікатор за відносної вологості повітря 45 % та 75 % і температурі 25 °С. Досліджувані тест-зразки відбирали кожну годину протягом 5 год, далі – через 24 год, оцінювали зовнішній вигляд. За встановленою різницею в масі визначали здатність досліджуваних зразків таблеток вбирати вологу, що виражали у відсотках.

Визначення золи загальної проводили відповідно до методики ДФУ 2.0, п. 2.4.16 [29].

Визначення золи, не розчинної у хлористоводневій кислоті – залишок, одержаний після обробки сульфатної або загальної золи хлористоводневою кислотою, у перерахунку на 100,0 г ЛРС [29]. Випробування проводили відповідно до методики ДФУ 2.0, Том 1, п. 2.8.1.

Якісне та кількісне визначення ППТЕГ

ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Тонкошарова хроматографія (2.2.27).

Випробовуваний розчин. До 0,1 г одержаного екстракту додавали 10 мл етанолу Р, обробляли ультразвуком протягом 5 хв і фільтрували.

Розчин порівняння. 1,0 мг ФСЗ ДФУ кислоти хлорогенової Р і 1,0 мг ФСЗ ДФУ гіперозиду Р розчиняли у 10 мл етанолу Р.

Пластинка: ТШХ пластинка із шаром силікагелю Р.

Рухома фаза: етилацетат Р – оцтова кислота Р – мурашина кислота Р – вода Р (100:11:11:25).

Об'єм проб: 5 мкл, смугами.

Відстань, що має пройти рухома фаза: 10 см від лінії старту.

Висушування: у потоці теплого повітря.

Виявлення: обприскували розчином 10 г/л дифенілборної кислоти аміноетилового ефіру *P* у метанолі *P*, потім розчином 50 г/л макрогону 400 *P* у метанолі *P*, переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм через 30 хв.

Результати: на хроматограмі розчину порівняння мають проявлятися флуоресціююча жовто-коричнева ділянка, яка відповідає гіперозиду, та блакитна флуоресціююча ділянка, яка відповідає кислоті хлорогеновій. На хроматограмі випробовуваного розчину мають проявлятися дві ділянки (кислоти хлорогенової, гіперозиду) на рівні ділянок на хроматограмі розчину порівняння, відповідні їм за флуоресценцією. На хроматограмі випробовуваного розчину можуть виявлятися також інші флуоресціюючі ділянки.

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Визначення кількісного вмісту поліфенолів

Кількісне визначення вмісту суми поліфенольних сполук у перерахуванні на кислоту галову визначали УФ-спектрофотометричним методом [43, 134].

Вихідний розчин. 0,100 г екстракту розчиняли в етанолі (70 %, об/об) *P*, доводили об'єм розчином етанолу (70 %, об/об) *P* до 100,0 мл.

Випробовуваний розчин. 1,0 мл вихідного розчину доводили розчином етанолу (70 %, об/об) *P* до об'єму 25,0 мл.

Компенсаційний розчин. Розчин етанолу (70 %, об/об) *P*.

Відразу вимірювали оптичну густину (2.2.25) випробовуваного розчину за довжини хвилі 270 нм у кюветі із товщиною шару 10 мм, використовуючи як розчин порівняння компенсаційний розчин. Вміст суми поліфенольних сполук, у перерахунку на кислоту галову, у відсотках, обчислювали за формулою:

$$X = \frac{A \cdot 100 \cdot 25 \cdot 100}{E_{1\text{см}}^{1\%} \cdot m \cdot 10 \cdot (100 - W)} \quad (2.6)$$

де: A – оптична густина випробовуваного розчину за довжини хвилі 270 нм;

$E_{1\text{см}}^{1\%}$ – питомий показник поглинання кислоти галової, що дорівнює 527;

m – маса наважки екстракту, г;

W – втрата в масі при висушуванні екстракту.

Вміст поліфенольних сполук має бути не менше 8,0 %.

Дослідження фенольних сполук методом ВЕРХ

Випробування проводили на хроматографі Agilent Technologies 1200 Infinity за таких умов:

- рухома фаза (А) – 1 % водний розчин мурашиної кислоти;
- рухома фаза (В) – етанол у лінійному градієнтному режимі подачі (табл. 2.1);
- хроматографічна колонка – Supelco Ascentis express C 18 2,7 мкм $\times$ 100 мм $\times$ 4,6 мм;
- швидкість рухомої фази – 0,5 мл/хв;
- температура хроматографічної колонки – +35° С;
- об'єм зразка – 1 мкл.

Витяжки для аналізу одержували методом мацерації сировини. Як екстрагент був використаний етанол 70 % (об/об) у співвідношенні – 1:5 протягом 24 год [40].

Таблиця 2.1

Умови градієнтного елюювання

Час хроматографування, хв	Рухома фаза А, %	Рухома фаза В, %
0	90	10
10	80	20
20	70	30
30	50	50
40	10	90

Ідентифікацію сполук визначали за часом утримування та відповідності одержаних УФ-спектрів відповідно до речовин-стандартів.

Математичне планування експерименту (МПЕ) та обробка результатів досліджень

При розробці рецептури таблеток з ППТЕГ було використано метод МПЕ, що дозволяє оперативно вирішити завдання щодо пошуку оптимального складу ЛЗ та отримати достовірні результати. З метою вибору оптимальних ДР таблеток з ППТЕГ нами було використано один з методів дисперсійного аналізу, а саме чотирифакторний експеримент на основі 4×4 греко-латинського з двома повторними дослідями. За умови перевищення експериментальних значень критерію Фішера над табличними, відмічали значущість фактору, що вивчався. Одержані результати піддавали дисперсійному аналізу [23, 52].

Для обробки результатів використовували комп'ютерний редактор Microsoft Excel, за допомогою якого проводили обчислення вивчених показників для досліджуваних груп ДР та похибку експерименту відповідно до ДФУ 2.0, Т. 1. п. 5.3 та п. 5.3.N.1 [53, 59].

Мікробіологічні методи досліджень

Мікробіологічні випробування рослинної субстанції ППТЕГ та таблеток «Пастинокард» проводили на базі лабораторії біохімії та біотехнології ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова НАМН України» під керівництвом к. біол. н., с.н.с. Осолодченко Т. П.

Вивчення антимікробної активності ППТЕГ методом дифузії в агар в модифікації «колодязів».

Розроблену рослинну субстанцію ППТЕГ піддавали випробуванням на антимікробну та протигрибкову активність [93].

Для дослідження тест-зразків рослинної субстанції ППТЕГ в роботі були використані еталонні тест-культури грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, які належать до різних таксономічних груп: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Bacillus subtilis* ATCC6633, *Proteus vulgaris* ATCC 4636.

Протигрибкову дію зразків ППТЕГ було досліджено з використанням референтного штаму *Candida albicans* ATCC 885-653. Слід відзначити, що зазначений набір тест-штамів є загальноприйнятим при первинному визначенні протимікробної дії.

Оптична густина мікробної суспензії перелічених мікроорганізмів відповідала за шкалою McFarland 0,5 одиниць [79].

Оцінку антимікробної активності здійснювали шляхом вимірювання за допомогою лінійки діаметру зони затримки росту мікроорганізмів навколо лунки з кожним об'єктом і обчислювали одержаних значень.

В роботі були використані наступні клінічні штами мікроорганізмів:

***Staphylococcus aureus* № 29** – клінічний штам, виділений від хворої С. 77 років із слизової носових пазух, діагноз – хронічний гайморит. Штам чутливий до цефтриаксону, фортуму, цефеперазону, цефепиму, азитроміцину, гатифлоксацину, левофлоксацину, слабочутливий до амоксиклаву, цефалоспоринів 1-2 покоління, хлорофіліпту. Сильноадгезивний. Лецитиназопозитивний, коагулазопозитивний.

***Staphylococcus aureus* № 62** – клінічний штам виділений від хворого І. 59 років із слизової носових пазух, діагноз – хронічний гайморит. Штам чутливий до цефтриаксону, фортуму, цефеперазону, цефепиму, азитроміцину, гатифлоксацину, левофлоксацину, слабочутливий до амоксиклаву, цефалоспоринів 1-2 покоління, хлорофіліпту. Сильноадгезивний. Лецитиназопозитивний, коагулазопозитивний.

***Escherichia coli* № 41** – клінічний штам, виділений від хворої Л. 68 років із слухових проходів, діагноз – гострий отит. Штам чутливий до цефтриаксону, фортуму, цефеперазону, цефепиму, гатифлоксацину, левофлоксацину, ципрофлоксацину, фосфоміцину, фурамагу, слабочутливий до цефалоспоринів 1-2 покоління, офлоксацину, фуразолідону, нітроксоліну. Середньоадгезивний.

***Enterobacter cloacae* № 52** – клінічний штам виділений від хворого А. 38 років із слизової ротової порожнини (мигдалин), діагноз – фолікулярна

ангіна. Штам чутливий до цефтриаксону, фортуму, цефалперазону, цефепиму, азитроміцину, гатифлоксацину, левофлоксацину, слабочутливий до цефалоспоринів 1-2 покоління. Середньоадгезивний.

Klebsiella pneumonia № 17 – клінічний штам виділений від хворого В. 77 років із сечі, діагноз – хронічний цистит та пієлонефрит у стадії загострення. Штам чутливий до цефтриаксону, цефалперазону, цефепиму, гатифлоксацину, левофлоксацину, фосфоміцину, фурамагу, слабочутливий до амоксиклаву, цефалоспоринів 1-2 покоління, ципрофлоксацину, офлоксацину, фуразолідону, нітроксоліну. Середньоадгезивний.

Pseudomonas aeruginosa № 93 – клінічний штам, виділений від хворої Д. 69 років із ранового вмісту шкіри, діагноз – травма руки з глибоким порізom м'яких тканин. Штам чутливий до цефалперазону, гатифлоксацину, не чутливий до цефалоспоринів та фторхінолонів 1-2 покоління, гентаміцину, фуразолідону, нітроксоліну. Сильноадгезивний. Висока здатність до плівкоутворення.

Candida albicans № 78 – клінічний штам, виділений від хворої Д. 22 роки із вагінального секрету, діагноз – бактеріальний вагініт. Штам чутливий до флуконазолу, орунгалу, слабочутливий до нізоралу, ністатину. Середньоадгезивний.

Candida albicans № 83 – клінічний штам виділений від хворого Т. 17 років із ротової порожнини, діагноз – стоматит. Штам чутливий до флуконазолу, ністатину, орунгалу, пімафуцину. Середньоадгезивний.

Aspergillus niger № 37 – клінічний штам виділений від хворого В. 79 років із мокротиння, діагноз – хронічна пневмонія. Штам чутливий до інтраконазолу, слабочутливий до флуконазолу, клотримазолу. Середньоадгезивний.

Candida krusei № 46 – клінічний штам, виділений від хворої Б. 55 років із мокроти, діагноз – хронічна пневмонія. Штам чутливий до клотримазолу, інтраконазолу, слабочутливий до флуконазолу, ністатину. Середньоадгезивний.

Candida glabrata № 104 – клінічний штам виділений від хворого М. 62 років із мокроти, діагноз – хронічний обструктивний бронхіт легень у стадії загострення. Штам чутливий до інтраконазолу, флуконазолу, клотримазолу, слабочутливий до ністатину, пімафуцину, нізоралу. Середньоадгезивний.

Epidermophyton sp № 95 – клінічний штам виділений від хворого Ш. 85 років із нігтьової пластини, діагноз – діабет, ураження нігтів, діагноз встановлюється. Штам чутливий до інтраконазолу, слабочутливий до клотримазолу. Середньоадгезивний.

Використані в роботі тест-культури було одержано в умовах лабораторії медичної мікробіології з Музеєм мікроорганізмів ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова НАМН України», м. Харків. Середовища для культивування застосовували відповідно до виду мікроорганізмів згідно з існуючими методичними розробками і рекомендаціями.

Приготування суспензій мікроорганізмів із визначеною концентрацією мікробних клітин (оптична густина) проводили за допомогою стандарту каламутності (0,5 од. за шкалою McFarland). В ході експерименту використовували прилад Densi-La-Meter (виробництва PLIVA-Lachema, Чехія; довжина хвилі $\lambda=540$ нм). Суспензію готували згідно з інструкцією до приладу та інформаційного листа про нововведення в системі охорони здоров'я № 163-2006 «Стандартизація приготування мікробних суспензій», м. Київ. Синхронізацію культур проводили за допомогою низької температури (4 °C).

Визначення чутливості штамів мікроорганізмів до рослинної субстанції ППТЕГ, одержаної на 70 % етанолі проводили у відповідності до методичних рекомендацій «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» (Наказ МОЗ України від 05.04.2007 р. № 167) методом дифузії в агар (метод «колодязів») на середовищі Мюллера-Хінтона (агар та поживний бульйон) («HI Media Laboratories Pvt. Ltd India») [79].

Середовище готували відповідно до інструкції виробника. Чутливість грибів визначали на середовищі Сабуро-декстрозного агару.

Визначення чутливості дослідних речовин проводили на двох шарах поживного середовища, які розливали у чашки Петрі. Нижній шар складався з агар-агару (10 мл), після охолодження якого на ньому на рівній відстані один від одного та від краю чашки встановлювали 3–6 тонкостінних металевих стерильних циліндрів із внутрішнім діаметром $8,0 \pm 0,1$ мм та висотою $10,0 \pm 0,1$ мм. Навколо циліндрів заливали верхній шар – 14,0 мл розтопленого та охолодженого до 45-48 °С поживного середовища з додаванням 1,0 мл мікробного розчину (0,5 од. за шкалою Mc Farland), який складався з поживного агаризованого середовища з відповідним стандартом добової культури мікроорганізму. Після охолодження та застигання агару циліндри виймали стерильним пінцетом і в отримані лунки вносили досліджувану субстанцію ППТЕГ у кількості по 0,3 мл.

Обробку результатів проводили через 24 год. шляхом вимірювання зони пригнічення росту, включаючи діаметр лунок. Вимірювання проводили з точністю до 1,0 мм, орієнтуючись на повну відсутність видимого росту. Оцінку антибактеріальної активності дослідних зразків проводили за діаметром зон затримки росту, використовуючи такі критерії:

- діаметр зони до 10 мм оцінювали як відсутність антимікробного ефекту (мікроорганізм не є чутливим до досліджуваної речовини);
- діаметр зони 10-14 мм оцінювали як незначний антимікробний ефект (мікроорганізм є слабочутливим до досліджуваної речовини);
- діаметр зони 15-25 мм оцінювали як помірно виражений антимікробний ефект (мікроорганізм є чутливим до досліджуваної речовини);
- діаметр зони у 25 мм і більше оцінювали як високий антимікробний ефект (мікроорганізм є високочутливим до досліджуваної речовини).

Статистичну обробку отриманих даних проводили за загальноприйнятими методами статистики із використанням Excel (MS Office 2019) та програми Statistica 8,0 (StatSoftInc., США).

Отримані дані аналізували з використанням методів варіаційної статистики. Прийнятний рівень значущості $p < 0,05$.

Вивчення мікробіологічної чистоти рослинної субстанції ППТЕГ (ДФУ 2.0, п. 2.6.12, 2.6.31, 5.1.8) [29].

У рослинній субстанції допускається загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) – не більше 10^4 КУО в 1 г; загальне число дріжджових і плісневих грибів (ТУМС) – не більше 10^2 КУО в 1 г; не більше 10^2 толерантних до жовчі грамнегативних бактерій в 1 г. ППТЕГ не повинен містити *Salmonella* в 25 г та *Escherichia coli* в 1 г.

Вивчення мікробіологічної чистоти таблеток «Пастинокард», розроблених на основі ППТЕГ (ДФУ 2.0, п. 2.6.12, 2.6.31, 5.1.8) [29].

Критерії прийнятності мікробіологічної чистоти ЛЗ для орального застосування до складу яких входить ЛРС наступні: загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) – 10^4 КУО/г; загальне число дріжджових і плісневих грибів (ТУМС) – не більше 10^2 КУО/г; толерантних до жовчі грамнегативних бактерій – 10^2 КУО/г; відсутність *Salmonella* в 25 г; відсутність *E. coli* в 1 г.

Дослідження антибактеріальних та антикандидозних властивостей субстанції ППТЕГ

Дослідження антибактеріальної та антифунгальної активності субстанції ППТЕГ проводили методом двократних серійних розведень та методом дифузії в агар.

Визначення протимікробної та антикандидозної дії субстанції ППТЕГ проводили стандартним методом двократних серійних розведень у поживному бульйоні (макрометод). Тестування проводилось в об'ємі 1 мл

кожного розведення речовин з кінцевою концентрацією досліджуваного мікроорганізму приблизно 5×10^5 КУО/мл.

Після інкубації протягом доби або 48-72 годин для культур *Candida spp.*, пробірки з посівами переглядали у промінному світлі з метою визначення наявності росту мікроорганізму. Мінімальна інгібуюча концентрація (МІК) встановлювалась за найменшою концентрацією досліджуваної речовини, яка пригнічувала видимий ріст культури.

Для визначення мінімальної бактерицидної концентрації (МБЦК) проводили дозовані висіви на тверде поживне середовище (агар Мюллер-Хінтона) культуральної рідини з усіх пробірок, у яких не спостерігали росту мікроорганізму. За МБЦК вважали найнижчу концентрацію, яка викликала загибель не менше 99,9 % бактерій. При постановці дослідів додатково проводили контролю росту культури в середовищі без досліджуваних речовин, у розчиннику; контролю чистоти суспензії мікроорганізму (шляхом висіву на неселективні середовища) та стерильності середовища.

Приготування суспензій мікроорганізмів із визначеною концентрацією мікробних клітин (оптична густина) проводили за допомогою стандарту каламутності (0,5 од. за шкалою Mc Farland). Використовували прилад Densi-La-Meter (виробництва PLIVA-Lachema, Чехія; довжина хвилі $\lambda = 540$ нм). Суспензію готували згідно з інструкцією до приладу та інформаційного листа про нововведення в системі охорони здоров'я № 163-2006 «Стандартизація приготування мікробних суспензій», м. Київ. Синхронізацію культур проводили за допомогою низької температури (4 °C).

Визначення чутливості штамів мікроорганізмів до досліджуваної рослинної субстанції ППТЕГ проводили із застосуванням середовища Мюллера-Хінтона («HI Media Laboratories Pvt. Ltd India») в умовах ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова НАМН України», м. Харків під керівництвом завідувача лабораторії біохімії та біотехнології к.б.н., с.н.с. Т. П. Осолодченко.

З метою визначення антимікробної активності досліджуваних зразків ППТЕГ методом дифузії в агар, густе живильне середовище розплавляли, охолоджували до температури 45 °С і контамінували суспензіями тест-культур. Мікробне навантаження розплавленого живильного середовища складало 1×10^7 КУО/мл. По 20 мл контамінованого мікроорганізмами середовища вміщували в чашки Петрі, і залишали до загуснення середовища. У шарі живильного середовища за допомогою стерильного пробійника утворювали лунки діаметром 8 мм. Випробувані зразки ППТЕГ вносили по 0,2 мл у лунки за допомогою стерильних одноразових шприців. Після внесення препаратів чашки Петрі витримували при кімнатній температурі протягом однієї години, а потім поміщали в термостат та інкубували протягом 18-24 годин при температурі 35 °С. По закінченню терміну інкубації вимірювали діаметр зони відсутності росту навколо лунок із екстрактом густим. Кожний зразок піддавали випробуванням шість разів.

Фармакологічні методи дослідження субстанції ППТЕГ та таблеток «Пастинокард»

Фармакологічні дослідження субстанції ППТЕГ та розроблених на його основі таблеток «Пастинокард» проводили на базі Навчально-наукового інституту прикладної фармації (ННПФ) НФаУ під керівництвом к. фарм. н., доцента кафедри біологічної хімії Галузінської Л. В. та ст. н. спів-ка Гращенкої С. А.

Дослідження гострої токсичності субстанції ППТЕГ було проведено при внутрішньошлунковому та внутрішньо очеревинному введенні.

Дослідження кумулятивних властивостей, алергізуючої, імунотоксичної дії та хронічної токсичності при тривалому застосуванні протягом 1-го року та 3-х місяців субстанції ППТЕГ було проведено згідно до вимог щодо доклінічних досліджень перспективних лікарських засобів [33].

Дослідження кардіопротекторних властивостей рослинної субстанції ППТЕГ на моделі адреналінового пошкодження серця

Вивчення ефективності застосування рослинної субстанції ППТЕГ для корекції порушень в організмі щурів за умов ураження серця підвищеними дозами адреналіну проводили на базі Центральної науково-дослідної лабораторії НФаУ під керівництвом кандидата фармацевтичних наук, доцента кафедри біологічної хімії Галузінської Л. В.

Відомо, що після введення катехоламінів у експериментальних тварин розвиваються некротичні зміни в міокарді, розмір яких перебуває в прямій залежності від дози й тривалості дії фармакологічного агента, що чітко відтворюється в експерименті. Для моделювання катехоламінового некрозу як пошкоджувальний агент найчастіше використовують адреналін та ізопреналін (ізадрин). Було використано модель адреналінової міокардіодистрофії, засновану на кардіотоксичному ефекті екзогенно введеного адреналіну [17, 69, 117]. Модель відтворювали шляхом одноразової ін'єкції 0,18 % розчину адреналіну підшкірно з розрахунку 0,5 мг/кг маси тіла тварини [33, 132].

Було проведено два експерименти. Перший експеримент проводили на 25 нелінійних білих щурах-самцях масою 180–220 г. Для відтворення експериментального міокардиту тварин було об'єднано в 6 груп: 1 група – інтактні тварини; 2 група – контрольна патологія; 3 група – тварини, яких лікували густим екстрактом трави пастернаку в дозі 100 мг/кг; 4 група – тварини, яких лікували густим екстрактом трави пастернаку в дозі 200 мг/кг, 5 група – тварини, яких лікували препаратом порівняння «Трикардин» (виробництва ТОВ «Тернофарм», м. Тернопіль) в дозі 30 мг/кг.

Досліджуваний екстракт та препарат порівняння вводили щодобово впродовж 5 днів. Після цього одноразово вводили розчин адреналіну та через 24 години тварин виводили з експерименту в умовах евтаназії, вилучали серце. Виразність альтеративних процесів у тканині за адреналінового ураження міокарда визначали за показником коефіцієнта маси серця

(КМсерця). Масу серця визначали зважуванням, з її урахуванням обчислювали КМсерця за формулою:

$$\text{КМ}_{\text{серця}} = \text{МС} / \text{МТ} \times 100, \quad (2.7)$$

де: МС – маса серця тварини; МТ – маса тіла тварини.

У другому експерименті було використано 36 білих самців щурів з вихідною масою 220–250 г, віком 4–4,5 міс. Тварин розподілили на 4 групи: 1 – інтактний контроль (ІК); 2 група – позитивний контроль (ПК); 3 група – тварини, що отримували ППТЕГ у дозі 100 мг/кг; 4 група – тварини, що отримували ППТЕГ у дозі 200 мг/кг; 5 група – тварини, які отримували препарат порівняння (ПП) «Трикардин» [42] (1 мл крапель містить: валеріани настойки (*tinctura Valerianae*) (1:5) (екстрагент етанол 70 %) – 0,34 мл, глоду настойки (*tinctura Crataegi*) (1:10) (екстрагент етанол 70 %) – 0,33 мл, кропиви собачої (пустирника) настойки (*tinctura Leonuri*) (1:5) (екстрагент етанол 70 %) – 0,33 мл, виробництва ТОВ «Тернофарм», Україна) у дозі 5 крапель/кг маси тіла. Препарат «Трикардин» використано у дозі, що визначена шляхом перерахування з добової дози для людини на щурів за допомогою методу Уланової І. П. [16]. Лікарський засіб «Трикардин» був обраний препаратом порівняння як аналог за фармакологічною дією та походженням.

Рослинну субстанцію ППТЕГ було використано в дозах 100 та 200 мг/кг, для яких в попередніх дослідженнях була встановлена здатність нормалізувати коефіцієнт маси серця за умови ураження адреналіном [15, 16]. Досліджувані засоби вводили внутрішньошлунково в лікувально-профілактичному режимі впродовж 7 днів, останній раз в день експерименту за 1 годину до введення кардіотоксину. Патологію відтворювали в усіх експериментальних щурів крім групи інтактного контролю. Адреналін-індуковану патологію ініціювали одноразовим підшкірним введенням 0,18 % розчину адреналіну гідрохлориду у дозі 0,5 мг/кг (0,28 мл/кг) маси тіла [132].

Вплив на міокард кардіотоксину та досліджуваних засобів оцінювали за виживаністю тварин, функціональним станом міокарду (ЕКГ

дослідження), за впливом на відносний коефіцієнт маси (КМ) серця за формулою 2.7 та біохімічними показниками у сироватці крові та гомогенаті серця. Через 24 години після введення адреналіну гідрохлориду у тварин під легким хлороформним наркозом реєстрували показники діяльності серцево-судинної системи за допомогою електрокардіографа ЕК1Т 03М, після чого виводили їх з експерименту шляхом евтаназії.

У гомогенаті серця визначали активність маркерного ферменту кардіоцитолізу – аспартатамінотрансферазу (АсАТ) з використанням тест-набору «Lachema» (Чехія). Кардіопротекторну дію засобів також оцінювали за впливом на показники перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і антиоксидантного захисту (АОЗ): рівнем активних продуктів, що взаємодіють з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-АП) [102] та вмістом відновленого глутатіону (ВГ) [139].

Показники діяльності серцево-судинної системи реєстрували за допомогою електрокардіографу ЕК1Т 03М у II-му стандартному відведенні. При розшифровці електрокардіограми враховували такі показники: R-R – тривалість повного серцевого циклу; тривалість інтервалу P-Q, який характеризує передсердно-шлуночкову провідність; тривалість шлуночкового комплексу QRS та електричної систоли шлуночків – інтервалу QT; вольтаж зубців P, T та R. Розраховували такі показники: частоту серцевих скорочень (ЧСС, уд/хв) як співвідношення часу (60 с) до тривалості серцевого циклу RR та систолічний показник (СП) як співвідношення тривалості інтервалу QT до тривалості серцевого циклу RR (QT/RR , %) [33].

Експериментальні дані оброблено методами варіаційної статистики (середнє значення та його стандартна похибка, $M \pm m$) з використанням параметричних (однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA) та непараметричних методів аналізу (критерій Крускала-Уолліса). Прийнятий рівень значущості $p < 0,05$. Для отримання статистичних висновків використовували стандартний пакет програм STATISTICA (версія 6).

Тварини утримувалися в кімнаті з контрольованими параметрами мікроклімату: температура повітря +18–22 °С, відносна вологість повітря 50–65 %, світловий режим «12 годин день/ніч» відповідно до правил утримання лабораторних тварин [130]. З тваринами поводитись у відповідності з правилами «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та наукових цілей» [31]. Проект плану дослідження був схвалений комісією з питань біоетики НФаУ (протокол № 6 від 08.06.2021 р.). Дослідження проводились відповідно до вимог методичних рекомендацій [33], з дотриманням вимог Належної лабораторної практики [55].

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою параметричних і непараметричних методів статистики [112].

Вивчення кардіопротекторної дії таблеток «Пастинокард» за умови адреналінової міокардіодистрофії

Для дослідження були обрані білі лабораторні щури, отримані з віварію ННІПФ НФаУ. Тварин утримували в кімнаті з контрольованими параметрами мікроклімату: температура повітря +18–22 °С, відносна вологість повітря 50-65 %, світловий режим «12 годин день/ніч» відповідно до правил утримання лабораторних тварин [66]. З тваринами поводитись згідно з правилами «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та наукових цілей» [31]. Проект плану дослідження був схвалений комісією з питань біоетики НФаУ (протокол № 6 від 08.06.2021 р.). Дослідження проводились відповідно до методичних рекомендацій [33], з дотриманням вимог Належної лабораторної практики [55].

У досліді використано 35 білих самців щурів з вихідною масою 220-250 г, віком 4-4,5 міс. Тварин розподілили на 5 груп: 1 група – інтактний контроль (ІК); 2 група – позитивний контроль (ПК); 3 і 4 групи – тварини, що отримували таблетки «Пастинокард» у дозі 100 мг/кг і 200 мг/кг (у

перерахуванні на вміст ППТЕГ) відповідно; 5 група – тварини, які отримували препарат порівняння «Трикардин» [42] (1 мл крапель містить: валеріани настойки (tinctura Valerianae) (1:5) (екстрагент етанол 70 %) – 0,34 мл, глоду настойки (tinctura Crataegi) (1:10) (екстрагент етанол 70 %) – 0,33 мл, кропиви собачої (пустирника) настойки (tinctura Leonuri) (1:5) (екстрагент етанол 70 %) – 0,33 мл, виробництва ТОВ «Тернофарм», Україна) у дозі 5 крапель/кг. Препарат «Трикардин» використано у дозі, що визначена шляхом перерахування з добової дози для людини на щурів за допомогою методу Уланової І. П. [83]. Лікарський засіб «Трикардин» був обраний препаратом порівняння як аналог за фармакологічною дією та походженням.

ППТЕГ у складі розроблених таблеток «Пастинокард» використано в дозах 100 мг/кг та 200 мг/кг у перерахуванні на вміст ППТЕГ, які були встановлені в попередніх дослідженнях за здатністю нормалізувати коефіцієнт маси серця за умови ураження адреналіном [16].

Досліджувані засоби вводили внутрішньошлунково в лікувально-профілактичному режимі впродовж 7 днів, останній раз в день експерименту за 1 годину до введення кардіотоксину.

Патологію відтворювали в усіх експериментальних щурів окрім групи інтактного контролю. Адреналін-індуковану патологію ініціювали одноразовим підшкірним введенням 0,18 % розчину адреналіну гідрохлориду у дозі 0,5 мг/кг (0,28 мл/кг) маси тіла [16, 33].

Вплив на міокард кардіотоксину та досліджуваних засобів оцінювали за виживаністю тварин, функціональним станом міокарду (ЕКГ дослідження), за впливом на відносний коефіцієнт маси (КМ) серця за формулою: $KM = (m_{\text{органу}}(z) / M_{\text{тварини}}(z)) \times 100 \%$, та біохімічними показниками у сироватці крові та гомогенаті серця.

Через 24 години після введення адреналіну гідрохлориду у тварин під легким хлороформним наркозом реєстрували показники діяльності серцево-судинної системи за допомогою електрокардіографа ЕК1Т 03М, після чого виводили їх з експерименту шляхом евтаназії.

У сироватці крові визначали активність маркерного ферменту кардіоцитолізу – аспартатамінотрансферазу (АсАТ) з використанням тест-набору «Lachema» (Чехія) та рівень продукту азотистого обміну сечовини як непрямого показника ендогенної інтоксикації («Філісіт-діагностика», Україна). Кардіопротекторну дію засобів також оцінювали за впливом на показники перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і антиоксидантного захисту (АОЗ) [70]: рівнем активних продуктів, що взаємодіють з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-АП) [100], вмістом відновленого глутатіону (ВГ) [139] та активністю каталази [63].

Показники діяльності серцево-судинної системи реєстрували за допомогою електрокардіографу ЕК1Т 03М у II-му стандартному відведенні. При розшифровці електрокардіограми враховували такі показники: R-R – тривалість повного серцевого циклу; тривалість інтервалу P-Q, який характеризує передсердно-шлуночкову провідність; тривалість шлуночкового комплексу QRS та електричної систоли шлуночків – інтервалу QT; вольтаж зубців P, T та R. Розраховували такі показники: частоту серцевих скорочень (ЧСС, уд/хв) як співвідношення часу (60 с) до тривалості серцевого циклу RR та систолічний показник (СП) як співвідношення тривалості інтервалу QT до тривалості серцевого циклу RR (QT/RR , %) [33].

Експериментальні дані оброблено методами варіаційної статистики (середнє значення та його стандартна похибка, $M \pm m$) з використанням параметричних (однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA) та непараметричних методів аналізу (критерій Крускала-Уолліса). Прийнятий рівень значущості $p < 0,05$. Для отримання статистичних висновків використовували стандартний пакет програм STATISTICA (версія 6) [82].

Висновки до розділу 2

1. Наведено концептуальні підходи до визначення об'єктів з ЛРС запланованого дослідження, одержання екстракту густого та створення на його основі ЛЗ у формі таблеток.

2. Охарактеризовано об'єкти дослідження, висвітлений інформаційний матеріал відповідно до методів, що використовувались при реалізації запланованих досліджень у кваліфікаційній науковій роботі.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Симоненко Н., Шпичак О. Загальна концепція та методологія створення твердих лікарських засобів з рослинними екстрактами для лікування серцево-судинних захворювань. *SSP Modern Pharmacy and Medicine*. 2021. Vol. 1, № 2. Р. 1-17. *(Особистий внесок: проведення літературного пошуку, опрацювання наукових джерел, узагальнення інформації, підготовка статті).*

2. Андрюкова Л. М., Русанова С. В., Фетісова О. Г., Яковенко В. К., Шпичак О. С., Симоненко Н. А. Загальна оцінка ризиків для якості процедури біолейвер : метод. рек. для сем. і практ. занять та сам. роботи за напрямом «Промислова фармація та економіка» в системі післядипломної освіти спеціалістів фармації. Харків : НФаУ, 2020. 53 с.

3. Андрюкова Л. М., Фетісова О. Г., Шпичак О. С., Яковенко В. К., Сокурєнко І. А., Симоненко Н. А. Дослідження біоеквівалентності лікарських засобів за процедурою біолейвер на підставі Біофармацевтичної системи класифікації : метод. рек. для сем. і практ. занять та сам. роботи за напрямом «Промислова фармація та економіка» в системі післядипломної освіти спеціалістів фармації. Харків : НФаУ, 2020. 34 с.

4. Горяча Л. М., Симоненко Н. А., Галузінська Л. В., Шпичак О. С., Кисличенко В. С. Дослідження кардіопротекторної дії пастернаку посівного трави екстракту густого. *Український біофармацевтичний журнал*. 2020. № 4 (65). С. 46–50. *(Особистий внесок: виготовлення експериментальних зразків, участь у плануванні та виконанні експериментальних досліджень, узагальнення отриманих результатів та їх статистична обробка, підготовка статті).*

5. Симоненко Н. А., Шпичак О. С., Галузінська Л. В. Вивчення кардіопротекторної активності нової рослинної субстанції пастернаку посівного трави екстракту густого. *Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку* : матеріали III наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 15–16 квіт. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 351–354.

6. Симоненко Н. А., Шпичак О. С. Дослідження антибактеріальних та протигрибкових властивостей рослинної субстанції пастернаку посівного трави екстракту густого. *Мікробіологічні та імунологічні дослідження в сучасній медицині* : матеріали наук.-практ. міжнар. дистанційної конф., м. Харків, 26 берез. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 39–41.

7. Симоненко Н. А., Шпичак О. С. До питання проведення оцінки системи управління ризиками для якості процесів виробництва у твердих лікарських формах на етапі фармацевтичної розробки. *Управління якістю в фармації* : матеріали XV наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 25 трав. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 124–125.

8. Фетісова О. Г., Андрюкова Л. М., Симоненко Н. А., Шпичак О. С., Яковенко В. К., Шевченко В. О. Огляд змін у сучасній нормативній базі щодо забезпечення якості лікарських засобів. *Управління якістю в фармації* : матеріали XV наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 25 трав. 2021 р. / ред. кол.: С.М. Коваленко та ін. Харків : НФаУ, 2021. С. 142–143.

9. Шпичак О. С., Андрюкова Л. М., Фетісова О. Г., Симоненко Н. А. Огляд змін щодо державної реєстрації лікарських засобів у нормативних документах в Україні. *Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки та логістики* : матеріали IX наук.-практ. internet-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 28 жовт. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 184–186.

10. Симоненко Н. А., Шпичак О. С., Рубан О. А., Сліпченко Г. Д. Обґрунтування вибору допоміжних речовин при розробці складу таблеток з рослинної субстанції пастернаку посівного трави екстракту густого.

Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії : матеріали VI Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 11–12 листоп. 2021 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2021. С. 449–450.

11. Симоненко Н. А., Шпичак О. С., Міщенко О. Я. Дослідження кардіопротекторної дії таблеток «Пастинокард» за умов адреналінової міокардіодистрофії у щурів. Хімія природних сполук: матеріали VI Всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнародною участю, м. Тернопіль, 27–28 жовтня 2022 р. Тернопіль : ТНМУ, 2022. С. 136–138.

РОЗДІЛ 3

МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ ВІТЧИЗНЯНОГО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

3.1 Ретроспективний аналіз фармацевтичного ринку кардіологічних препаратів в Україні за 2016-2020 роки

Враховуючи той факт, що ССЗ належать до числа найбільш поширених патологій за показниками захворюваності та смертності в системі охорони здоров'я України, важливим завданням в умовах сьогодення є дослідження асортименту вітчизняного фармацевтичного ринку кардіологічних препаратів (код анатомо-терапевтичної хімічної класифікації (далі – АТХ) – С01) за період 2016-2020 рр. у розрізі фармакотерапевтичних груп, компаній-виробників, ЛФ та ін. [90, 184]. Об'єктом дослідження були дані щодо реєстрації ЛЗ Державного експертного центру МОЗ України, наукові публікації. Для ґрунтовної оцінки ринку кардіологічних препаратів із метою визначення фактичного рівня наявності ЛЗ групи, що досліджується, було здійснено аналіз оптового фармацевтичного ринку, зокрема пропозицій дистриб'юторів. Дані були отримані на платформі «Моріон» за 2016-2020 рр., зокрема усереднено пропозиції дистриб'юторів за групою «Кардіологічні препарати», код АТХ С01.

Дослідження здійснювали з використанням сучасних методів аналізу, систематизації та узагальнення, математико-статистичних розрахунків. За даними Державного експертного центру МОЗ України було встановлено, що наразі у Державному реєстрі лікарських засобів України зареєстровано 256 кардіологічних препаратів з урахування лікарських форм (ЛФ), однак без урахування кількості доз в упаковці [30]. Наведена кількість ЛЗ у фармакотерапевтичній групі за другим рівнем АТХ-класифікації може свідчити про достатній рівень забезпечення хворих ЛП досліджуваної групи.

За результатами ретроспективного аналізу наявності кардіологічних препаратів на вітчизняному фармацевтичному ринку було встановлено, що впродовж останніх років збільшилася кількість кардіологічних препаратів за МНН на 7 % (ЗМНН), що безперечно є позитивним явищем з позиції якісного розширення асортименту ЛП групи, що досліджується. Одночасно, загальна кількість ЛЗ досліджуваного сегменту з урахуванням ЛФ мала тенденцію до планомірного зменшення – від 285 ЛП у 2016 р. до 257 ЛП у 2020 р., що склало майже 10 % вибірки. Узагальнені результати ретроспективного аналізу наявності кардіологічних препаратів на вітчизняному фармацевтичному ринку представлено в табл. 3.1.

Таблиця 3.1

Узагальнені результати структурного аналізу вітчизняного оптового ринку кардіологічних препаратів за 2016-2020 роки

№ з/п	Показник	Період				
		2016	2017	2018	2019	2020
1	<i>Загальна кількість ЛЗ, од.</i>					
	▪ за МНН*	41	44	44	45	44
	▪ з урахуванням ЛФ	285	281	287	272	257
2	<i>Кількість ЛЗ за групами АТХ-класифікації (з урахуванням ЛФ), од (%)</i>					
	▪ C01 A – Серцеві глікозиди	12 (4%)	15 (5%)	11 (4%)	12 (4%)	10 (4%)
	▪ C01 B – Антиаритмічні засоби	23 (8%)	25 (9%)	25 (9%)	26 (10%)	25 (9%)
	▪ C01 C – Неглікозидні кардіотонічні засоби	9 (3%)	14 (5%)	14 (5%)	13 (5%)	12 (5%)
	▪ C01 D – Вазодилататори, що застосовуються у кардіології	48 (17%)	41 (15%)	44 (15%)	38 (14%)	35 (14%)
	▪ C01 E – Інші кардіологічні препарати	193 (68%)	186 (66%)	193 (67%)	183 (67%)	175 (68%)
3	<i>Кількість ЛЗ за місцем виробництва, од (%)</i>					
	▪ Імпортний	81 (28%)	80 (28%)	81 (28%)	79 (29%)	79 (31%)
	▪ Вітчизняний	204 (72%)	201 (72%)	206 (72%)	193 (71%)	178 (69%)

Продовж. табл. 3.1

№ з/п	Показник	Період				
		2016	2017	2018	2019	2020
4	<i>Кількість компаній-виробників, од:</i>					
	■ Іноземних	30	31	31	31	31
	■ Вітчизняних	37	37	35	36	35
5	ТОР-5 вітчизняних виробників за кількістю ЛЗ за МНН					
		ТОВ ФК «Здоров'я»	ТОВ ФК «Здоров'я»	ТОВ ФК «Здоров'я»	ТОВ ФК «Здоров'я»	ТОВ ФК «Здоров'я»
		ФФ ПрАТ «Дарниця»	ФФ ПрАТ «Дарниця»	ФФ ПрАТ «Дарниця»	ФФ ПрАТ «Дарниця»	ФФ ПрАТ «Дарниця»
		ХФЗ ПАТ «Борщагівський»	ХФЗ ПАТ «Борщагівський»	ХФЗ ПАТ «Борщагівський»	ХФЗ ПАТ «Борщагівський»	ХФЗ ПАТ «Борщагівський»
		ПрАТ «Лекхім»	ПрАТ «Лекхім»	ПрАТ «Лекхім»	АТ «КВЗ»	ПрАТ «Лекхім»
		Корпорація ВАТ «Артеріум»	Корпорація ВАТ «Артеріум»	АТ «КВЗ»	ПрАТ «Лекхім»	АТ «КВЗ»
6	<i>Кількість ЛЗ за ЛФ, од (%)</i>					
	■ Тверді ЛФ	160 (56%)	155 (55%)	157 (55%)	148 (54%)	141 (55%)
	■ Рідкі ЛФ	125 (44%)	126 (45%)	130 (45%)	124 (46%)	116 (45%)

Примітка. * – МНН – непатентована торгова назва.

Аналіз групи кардіологічних препаратів за групами АТХ-класифікації третього рівня, дозволив встановити суттєве домінування групи «C01 E – Інші кардіологічні препарати» – від 66% до 68 % упродовж років дослідження.

Найменш представленою на вітчизняному фармацевтичному ринку у 2016-2020 рр. була група «C01 C – Неглікозидні кардіотонічні засоби» – питома вага якої у загальній структурі становила 3% у 2016 р. та 5% у 2020 р.

Слід зазначити, що структура кардіологічних препаратів за фармакотерапевтичними підгрупами була досить стійкою впродовж останніх 5-ти років, що може вказувати на оптимальний рівень широти асортименту препаратів групи на вітчизняному ринку. Отримані результати вказують також на більш рівномірний розподіл ЛЗ за кожним із МНН наприкінці періоду дослідження.

Враховуючи сучасний курс держави на імпортозаміщення у терапії основних соціально-значущих хвороб, до яких відносяться й ССЗ, важливим етапом дослідження став аналіз вибірки ЛЗ за параметром «імпортний/вітчизняний». За результатами аналізу встановлено позитивну тенденцію – домінування на фармацевтичному ринку України ЛЗ вітчизняного виробництва у групі кардіологічних препаратів впродовж 2016-2020 рр. (табл. 3.1). Справедливо зазначити, що у 2019 та 2020 рр. частка ЛЗ групи вітчизняного виробництва, поряд зі зменшенням загальної кількості ЛЗ, представлених на ринку, дещо знизилася порівняно із попередніми роками – 71 % та 69 % відповідно. Отже, особливо важливим для фармацевтичного ринку в умовах, що склалися, є розвиток вітчизняного виробництва ЛЗ для лікування ССЗ.

Аналіз асортименту кардіологічних препаратів за компаніями-виробниками, що представлені на вітчизняному ринку, дав змогу визначити досить цікаву тенденцію – кількість та співвідношення вітчизняних та закордонних компаній були сталими впродовж усього періоду дослідження (табл. 3.1-3.3). Як видно з даних табл. 1-3, суттєвий перелік компаній-виробників, що представляли кардіологічні препарати в Україні – 66-68 компаній, де частка вітчизняних компаній становила 53-55% упродовж періоду дослідження.

Таблиця 3.2

Розподіл кардіологічних препаратів на фармацевтичному ринку за МНН та вітчизняними компаніями-виробниками за 2016-2020 роки

№ з/п	Виробник	Рік				
		2016	2017	2018	2019	2020
1	2	3	4	5	6	7
1	Агрофірма "Ян" ДП (м. Немиринці)	1	1	2	1	1
2	Артеріум Корпорація ВАТ (м. Київ)	5	5	4	4	3
3	Астрафарм ТОВ (м. Вишневе)	2	2	2	1	1
4	Біолік АТ (м. Харків)	2	1	2	2	2
5	Борщагівський ХФЗ ПАТ (м. Київ)	8	8	8	8	8
6	Валартін Фарма ТОВ (м. Київ)	1	1	1	1	1
7	Віола ПрАТ (м. Запоріжжя)	1	2	2	2	2

Продовж. табл. 3.2

1	2	3	4	5	6	7
8	Дарниця ФФ ПрАТ (м. Київ)	11	10	10	11	11
9	ДЕЗМП ДП (м. Київ)	1	1	1	1	1
10	Докфарм ДП (м. Докучаївськ)	1	1	1	1	1
11	Ейм ТОВ (м. Харків)	1	1	1	1	1
12	Екстра ДП (м. Ладижин)	–	–	–	1	–
13	Житомирська ФФ ТОВ (м. Станишівка)	2	2	2	2	2
14	Здоров'я ТОВ (м. Харків)	13	13	13	13	13
15	Здраво ТОВ (м. Київ)	1	1	1	1	1
16	Київський вітамінний завод АТ (м. Київ)	4	4	5	5	5
17	Лекхім ПрАТ (м. Київ)	5	6	6	5	6
18	Ліктрави ПрАТ (м. Житомир)	1	1	1	1	1
19	Лубнифарм АТ (м. Лубни)	2	2	2	2	2
20	Луганська ФФ КП (м. Луганськ)	1	1	1	–	–
21	Луганський ХФЗ ПАТ (м. Луганськ)	1	1	–	–	–
22	Львівдіалік ДП (м. Львів)	1	–	–	–	–
23	Мікрохім ТОВ НВФ (м. Рубіжне)	3	3	3	3	3
24	Монфарм ПАТ (м. Монастирище)	1	1	1	1	1
25	НГС ПрАТ (м. Київ)	1	1	1	1	1
26	Новофарм-Біосинтез ТОВ (м. Новоград-Волинський)	1	1	1	1	1
27	Сона-Фармексім ТОВ (м. Київ)	1	1	1	1	1
28	Столичний медичний альянс ТОВ (м. Київ)	1	1	1	1	1
29	Тернопільська ФФ ОАО (м. Тернопіль)	4	4	4	4	4
30	Технолог ПрАТ (м. Умань)	–	1	1	1	–
31	Українська фармацевтична компанія ТОВ (м. Київ)	2	2	2	2	2
32	Універсальне агентство Про-фарма ТОВ (м. Київ)	–	–	–	1	1
33	ФарКоС ТОВ (м. Київ)	3	3	3	3	3
34	Фармак ОАО (м. Київ)	2	2	2	2	2
35	ФАРМАСЕЛ ТОВ (м. Клавдієво-Тарасове)	1	1	1	1	1
36	Фармацевтична Компанія Салютаріс ТОВ (м. Київ)	1	1	1	1	1
37	ФЗ "Біофарма" ТОВ (м. Біла Церква)	2	1	–	–	–
38	Фітофарм ПрАТ (м. Київ)	2	2	2	2	2
39	Червона зірка ВАТ (м. Харків)	1	2	2	2	2
40	Юніфарма ТОВ (м. Київ)	–	–	–	–	1
41	Юрія-Фарм ТОВ (м. Київ)	2	2	2	2	2

Занепокоєння викликає факт зменшення абсолютної кількості вітчизняних виробників кардіологічних препаратів у 2020 р. порівняно із 2016-2019 рр., а також частки вітчизняних виробників у загальній структурі – 53%, порівняно із 55%.

Структурний аналіз пропозицій дистриб'юторів кардіологічних препаратів вітчизняного виробництва за МНН у розрізі 2016-2020 рр. дав змогу визначити компанії, що пропонували найбільшу кількість ЛП за МНН – впродовж дослідження трійка лідерів була незмінною: ТОВ «Здоров'я» (13 МНН), ФФ ПрАТ «Дарниця» (10-11 МНН) та ПАТ «Борщагівський ХФЗ» (8 МНН). Серед ЛЗ імпортного виробництва найбільша кількість кардіологічних препаратів за МНН відповідала компанії «Санофі» (Франція), (3 МНН). Особливістю оптового ринку кардіологічних препаратів імпортного виробництва є представлення виробниками переважно 1 МНН (62 % від загальної кількості іноземних виробників кардіологічних препаратів). Серед загальної кількості вітчизняних виробників майже 40 % компаній представляли ЛП лише 1 МНН, іноді не увесь період дослідження.

Таблиця 3.3

**Розподіл кардіологічних препаратів на вітчизняному фармацевтичному
ринку за МНН та іноземними компаніями-виробниками
за 2016-2020 роки**

№ з/п	Виробник	Рік				
		2016	2017	2018	2019	2020
1	2	3	4	5	6	7
1	Alpen Pharma AG (Швейцарія)	1	1	1	–	–
2	Perrigo Company (США)	1	1	1	1	1
3	Vitamed D.O.O. (Словенія)	1	1	–	–	–
4	Адамед (Польща)	1	–	–	–	–
5	Адмеда Арцнайміттель (Німеччина)	2	2	2	1	1
6	Асіно (Швейцарія)	1	1	1	1	2
7	Берлін-Хемі АГ (Німеччина)	1	1	1	1	1
8	Белмедпрепарати ПП (Білорусь)	–	–	–	–	1
9	Борисовський ЗМП ВАТ (Білорусь, Борисов (Борисів))	1	1	–	1	1
10	Варшавський ФЗ Польфа (Польща)	–	–	1	1	-
11	Гедеон Ріхтер (Угорщина)	1	1	1	1	2
12	Гріндекс (Латвія)	1	1	1	1	2
13	Дженом Біотек (Індія)	1	–	–	–	–
14	Егіс (Угорщина)	1	1	1	1	1
15	Еlegant Індія (Індія)	–	–	–	1	–
16	Зентіва (Чеська Республіка)	1	1	1	2	2
17	КРКА (Словенія)	1	1	2	2	2
18	Лаб. Агетан (Франція)	–	1	1	1	1

Продовж. табл. 3.3

1	2	3	4	5	6	7
19	МЕДА Фармасьютікалз Світселенд (Швейцарія)	—	1	1	1	1
20	Мікро Лабс (Індія)	—	1	1	1	1
21	Олайнфарм АТ (Латвія, Олайнє)	2	2	2	2	2
22	Оріон (Фінляндія)	3	2	2	2	1
23	Пік-Фарма ТОВ (Росія, Москва)	—	—	—	1	1
24	Про.Мед.ЦС Прага (ЧР)	2	2	2	2	2
25	Ротафарм (Великобританія)	1	1	1	1	1
26	Сандоз (Швейцарія)	-	1	1	1	1
27	Санофі (Франція)	3	3	3	3	3
28	СЕМ Фармасьютікалс (Кіпр)	1	1	1	1	1
29	Серв'є (Франція)	2	2	2	2	2
30	Софарма (Болгарія)	1	1	1	1	1
31	Стада (Німеччина)	1	1	1	—	—
32	Тева (Ізраїль)	1	1	1	1	—
33	Уорлд Медіцин (Великобританія)	1	1	2	2	2
34	Фармстандарт-Лексрєдства ВАТ (Росія)	1	—	1	—	—
35	Хєєль (Німєччина)	1	1	1	1	1
36	Хомвіора Арцнайміттель (Німєччина)	1	1	1	1	1
37	Эбботт Продактс ГмбХ (Німєччина)	2	2	1	1	1
38	ЮСБ Фарма Сектор (Бєльгїя)	1	1	1	1	1

Одночасно, майже 60 % вітчизняних компаній та 35 % іноземних компаній упродовж 2016-2020 рр. пропонували сталу кількість ЛП за МНН, що може вказувати на потребу ЛЗ конкретного виробника для лікування ССЗ.

У ході дослідження визначено, що кардіологічні препарати іноземного виробництва представлено у переважній більшості виробниками високорозвинених країн, що є позитивним явищем та може гарантувати високу якість ЛЗ.

Ефективність терапії значною мірою залежить від ЛФ препаратів, що призначаються. Тому, аналіз наявних на вітчизняному оптовому ринку кардіологічних засобів включав вивчення структури за типом лікарської форми – тверді/рідкі, що впливає на комплаєнс.

Встановлено стійку тенденцію до незначного переважання твердих лікарських форм (54-56 % упродовж періоду дослідження). Про стабільність

та задоволеність потреби у кардіологічних препаратах необхідної ЛФ свідчить те, що структура вибірки впродовж 2016-2020 рр. була фактично незмінною (табл. 3.1).

Відповідно до поставленої мети наукової роботи, наступним етапом дослідження став структурний аналіз фармакотерапевтичної групи III рівня АТХ-класифікації – «C01 E – Інші кардіологічні препарати», яка є найбільш численною, про що свідчать результати попередніх досліджень. Найбільш представленими на вітчизняному фармацевтичному ринку впродовж 2016-2020 рр. були ЛЗ фармакологічної групи «C01 E B – Інші кардіологічні препарати» – 172 ЛЗ, або понад 70 %.

Аналіз структури групи «C01 E – Інші кардіологічні препарати» за фармакологічними групами представлено на рис 3.1.

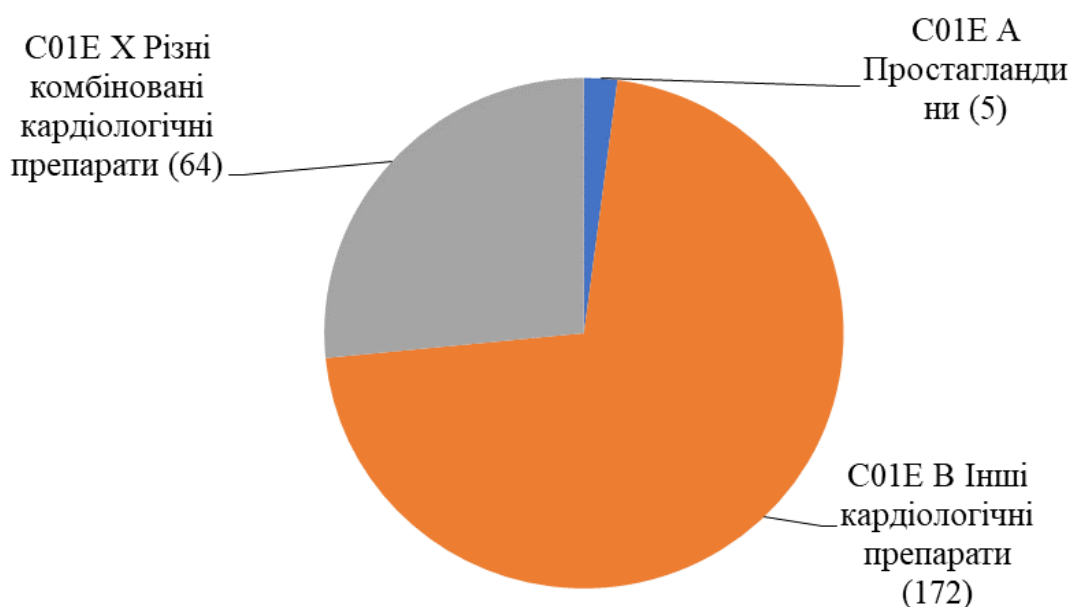


Рис. 3.1 Аналіз структури групи «C01 E – Інші кардіологічні препарати», за фармакотерапевтичними групами за 2016-2020 рр. (з урахуванням ЛФ)

Подальший аналіз за цією групою кардіологічних препаратів (C01 E) показав, що впродовж останніх п'яти років незмінним залишався перелік діючих речовин (МНН), за якими було представлено препарати на ринку. А саме, «C01E A – Простагландини», включали ЛЗ одного МНН –

алпростадилу, «C01E B – Інші кардіологічні препарати» відповідно – ЛП 15-ти МНН (сульфокамфокаїн, глід, фосфокреатинін, фосфруктоза, кислота аденозинтрифосфорна, інозин, триметазидин, івабрадин, ранолазин, мельдоній, тіотріазолін, цитохром С, аргініну аспартат, емоксипін), «C01E X – Різні комбіновані кардіологічні препарати», а саме ЛЗ 7 МНН та без МНН (аміодарон + тіотріазолін, аргінін + інозин, валеріана лікарська + конвалія звичайна/закавказька/кейске, глід + валеріана лікарська + собача кропива звичайна/п'ятилопатева, глід + собача кропива звичайна/п'ятилопатева + таурин, кислота аденозинтрифосфорна + молсидомін + фолієва кислота).

Результати аналізу фармакотерапевтичних груп інших кардіологічних препаратів («C01E A-X») за параметром «імпортований/вітчизняний» представлені на рис. 3.2-3.3.

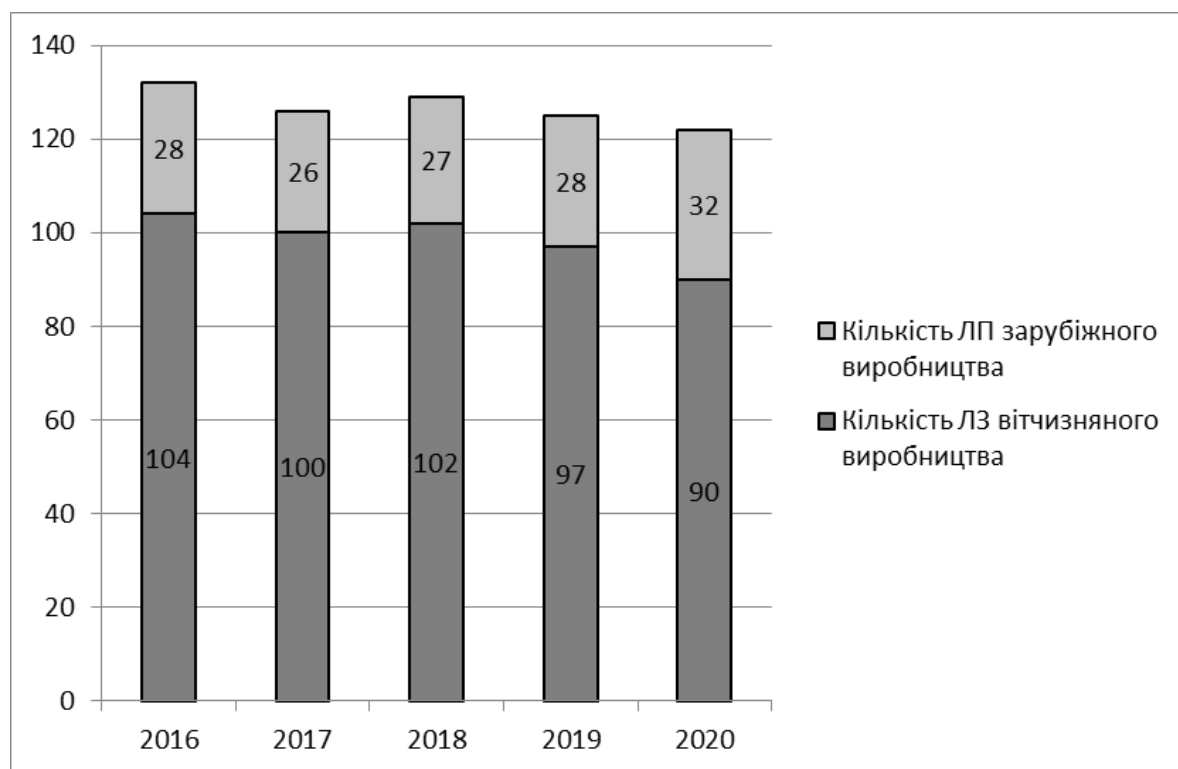


Рис. 3.2 Результати аналізу лікарських засобів групи C01E B – Інші кардіологічні препарати за параметром «імпортований/вітчизняний» (з урахуванням лікарської форми)

За результатами аналізу встановлено суттєве домінування ЛЗ вітчизняного виробництва у групах «Інші кардіологічні препарати» та «Різні комбіновані кардіологічні препарати» зі збереженням переважної частки вітчизняних ЛЗ у загальній структурі, група «Простагландини» включала 5 ЛЗ, усі з яких імпортного виробництва.

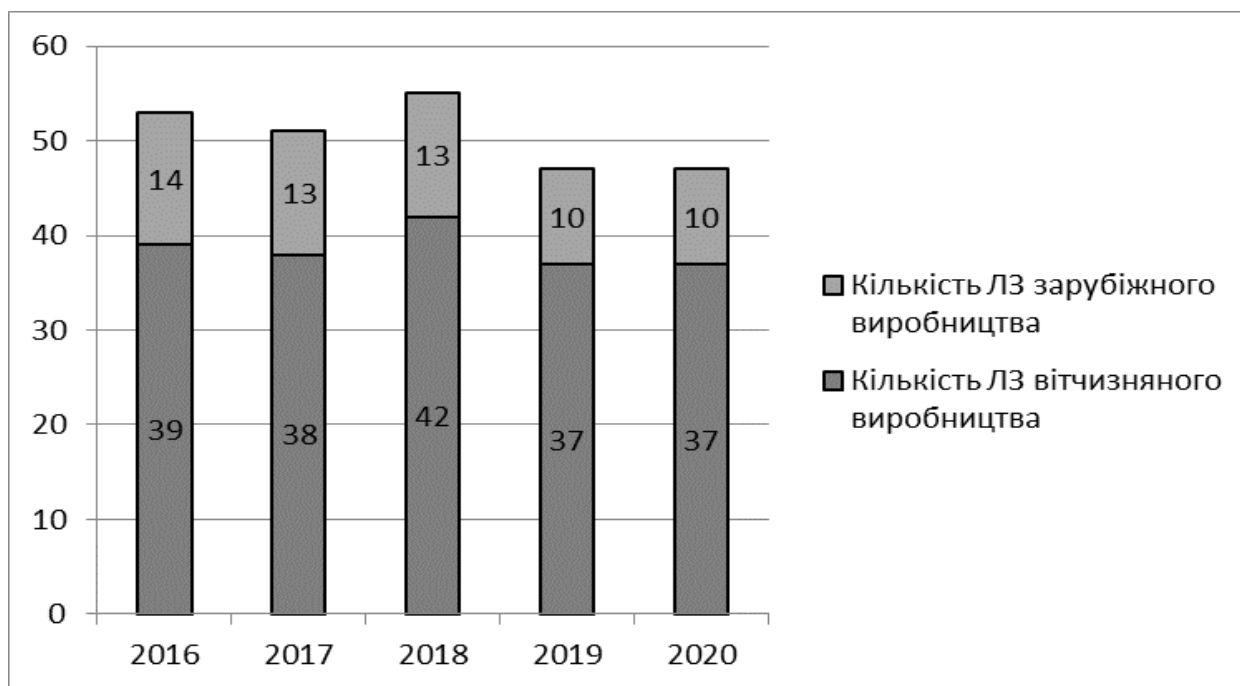


Рис. 3.3 Результати аналізу лікарських засобів групи C01E X – Різні комбіновані кардіологічні препарати за параметром «імпортований/вітчизняний» (з урахуванням лікарської форми)

Наступним етапом вивчення групи «Інші кардіологічні препарати» став ґрунтовний аналіз ЛФ, що були представлені на вітчизняному оптовому ринку у 2016-2020 рр., зокрема у групі «C01E X – Різні комбіновані кардіологічні препарати» (рис. 3.4).

Рідкі лікарські форми переважали у складі ЛЗ цієї групи, їх питома частка становила 60%. У межах рідких форм 70% становили краплі оральні. Серед твердих ЛФ найбільш широко були представлені ЛЗ у формі таблеток – 67 % усіх твердих ЛФ (Рис. 3.4).

Загалом, здійснений аналіз показав різноманіття ЛФ серед препаратів групи «Різні комбіновані кардіологічні препарати», одночасно кількість ЛЗ у

гранулах, капсулах, таблетках сублінгвальних та інші – обмежені мінімальною кількістю препаратів.

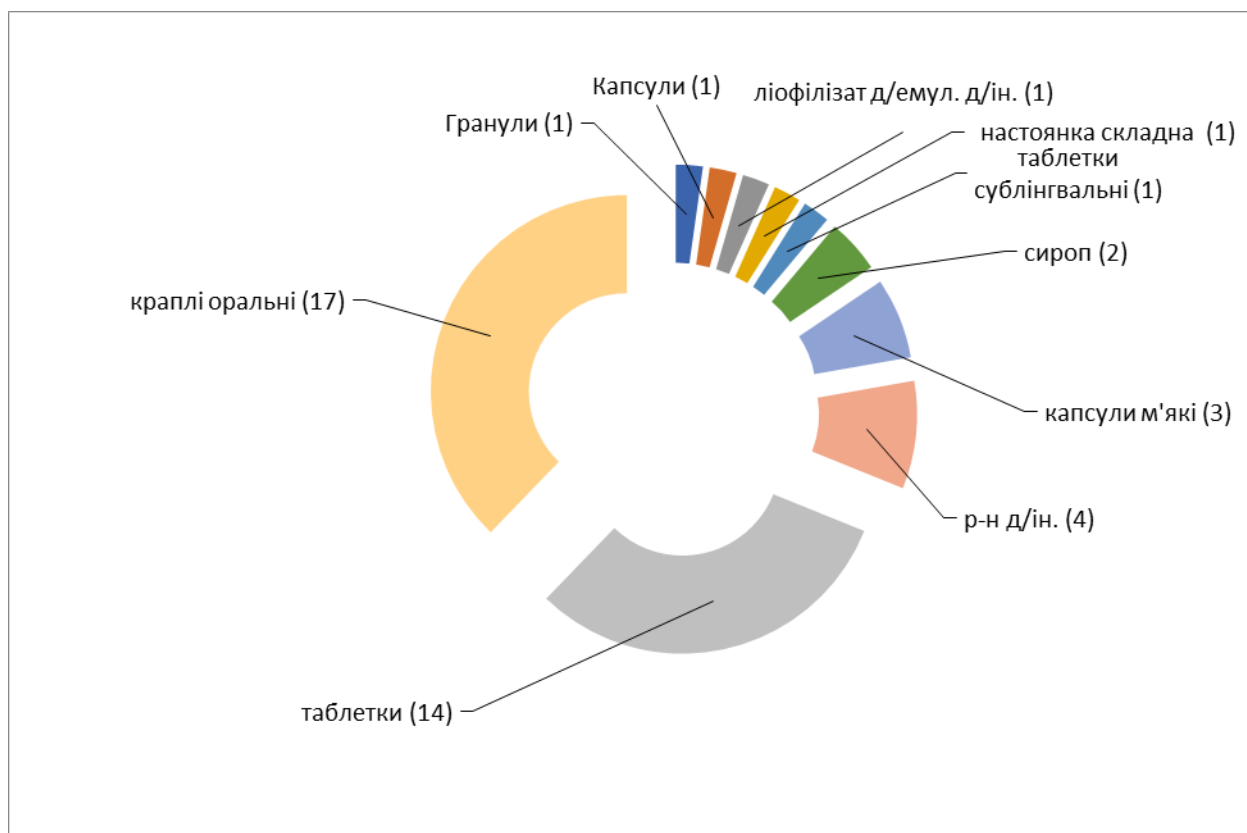


Рис. 3.4 Розподіл лікарських засобів групи «C01E X – Різні комбіновані кардіологічні препарати» за лікарськими формами, представленими на оптовому ринку в Україні у 2020 р.

Підсумовуючи, варто зазначити, що здійснений аналіз вітчизняного оптового ринку кардіологічних препаратів показав значну ширину асортименту ЛЗ групи, суттєве домінування групи «Інші кардіологічні препарати» у загальній структурі, засвідчив позитивну тенденцію переважання кардіологічних препаратів вітчизняного виробництва; серед лікарських форм тверді та рідкі ЛФ представлені майже рівномірно та різноманітно.

3.2 Аналіз економічної доступності окремих груп кардіологічних препаратів в Україні за 2016-2020 роки

Надання доступної, безпечної та якісної допомоги пацієнтам, що хворіють на соціально-важливі патології, стає дедалі значущішим через недостатність бюджетних коштів [77]. Відповідно до рекомендацій ВООЗ, доступність лікарських засобів є важливим фактором, що визначає доступність системи охорони здоров'я для пацієнта в цілому. Про важливість проблеми забезпечення доступності ЛЗ у світі свідчить те, що у травні 2019 року на 72-й Всесвітній асамблеї охорони здоров'я (72nd World Health Assembly – WHA–72) окрема увага приділялася тематиці доступності ліків [192].

Особливо питання економічної доступності ЛЗ стосується соціально-значущих захворювань, до яких в Україні віднесено групу серцево-судинних захворювань (ССЗ). Так, за даними ВООЗ, ССЗ – це основна причина смертності у всьому світі. Ця проблема в різному ступені зачіпає країни з низьким і середнім рівнем доходу. Більше 80% випадків смертей від ССЗ відбувається майже однаково серед чоловіків і жінок [192].

Про актуальність фармацевтичного забезпечення хворих на ССЗ свідчить розробка та активне функціонування в Україні з 01.04.2017 р. Державної програми «Доступні ліки» (далі – Програма), у межах якої за 24,5 млн електронними рецептами хворими отримано ЛЗ для лікування ССЗ, бронхіальної астми та цукрового діабету, безкоштовно або з доплатою.

До Програми наразі включено 18 найменувань ЛЗ для лікування ССЗ за міжнародними непатентованими назвами, які представлені сімома фармакотерапевтичними групами II рівня АТХ (анатомічно-терапевтична хімічна, АТХ) класифікації: «C01 кардіологічні препарати» (4 МНН), «C03 сечогінні препарати» (3 МНН), «C07 блокатори бета-адренорецепторів» (4 МНН), «C08 антагоністи кальцію» (3 МНН), «C09 засоби, що діють на ренін-

ангіотензинову систему» (2 МНН), «С10 гіполіпідемічні засоби» (1 МНН), «В01 антитромботичні засоби» (1 МНН) [19, 50, 68].

До групи «С01 – Кардіологічні препарати» у Програмі були включені 4 МНН, а саме: дигоксин, аміодарон, нітрогліцерин та ізосорбиду динітрат, що склало 23,5% від усіх ЛЗ для лікування ССЗ, включених до Програми [3]. Враховуючи високі показники поширеності та смертності від ССЗ, а також особливу увагу держави на забезпечення доступності ЛЗ для лікування ССЗ, метою проведеного дослідження став аналіз економічної доступності фармакотерапевтичної групи II рівня анатомо-терапевтичної хімічної класифікації – «Кардіологічні препарати» на вітчизняному фармацевтичному ринку у 2016-2020 роках [89].

Важливим етапом у вивченні ЛЗ для терапії ССЗ, враховуючи поширеність та розповсюдженість вказаних патологій, є аналіз цін та основних показників, що визначають економічну доступність ЛЗ [19]. У зв'язку з цим, з метою визначення фактичного рівня економічної доступності фармакотерапевтичної групи «Кардіологічні препарати», було використано результати аналізу оптового фармацевтичного ринку, зокрема пропозицій дистриб'юторів [90]. Дослідження здійснювали з використанням сучасних методів аналізу, систематизації та узагальнення, математико-статистичних розрахунків.

Дані щодо роздрібних цін пропозицій дистриб'юторів на ЛЗ фармакотерапевтичної групи II рівня анатомічно-терапевтично-хімічної класифікації за групою «Кардіологічні препарати», код АТХ С01, за 2016-2020 рр. отримано на платформі «Моріон». На виконання мети дослідження було здійснено аналіз роздрібних цін за усіма ЛЗ групи С01 – Кардіологічні препарати, та окремо за групою «С01Е Х – Різні комбіновані кардіологічні препарати», а також розрахунок й узагальнення ланцюгового індексу цін (I_p), показників адекватності платоспроможності (C_{as}) та економічної доступності (D) ЛЗ за 2016-2020 рр. Для визначення даних показників було використано формулу, розроблену науковцями кафедри організації та економіки фармації

НФаУ під керівництвом професора Немченко А. С. та апробовану на багатьох наукових дослідженнях (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

**Маркетингові показники, що характеризують доступність
лікарських засобів**

Ланцюговий індекс (I_g) середньо-статистичних роздрібних цін	$I_g = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n I_i, \quad I_p = \frac{\bar{P}_i}{P_{io}},$ де: I_p – ланцюговий індекс цін; $\bar{P}_i$ – середня арифметична зважена роздрібна ціна i-го препарату у поточному періоді; P_{io} – середня арифметична зважена роздрібна ціна i-го препарату у попередньому періоді; n – кількість препаратів у групі, що досліджується
Коефіцієнт адекватності платоспроможності ($C_{a.s.}$)	$C_{a.s.} = \frac{\bar{P}}{W_{a.w.}} \times 100\%,$ де: $C_{a.s.}$ – коефіцієнт адекватності платоспроможності; $\bar{P}$ – середня роздрібна ціна препарату за певний період часу; $W_{a.w.}$ – середня заробітна плата за відповідний період часу
Доступність ЛЗ (D)	$D = \frac{I_x \times Z_{\min}}{I_s \times V_k},$ де: I_x – індекс зміни середньої заробітної плати за визначений період; I_s – зведений індекс цін на ЛЗ за той же період; $Z_{\min}$ – мінімальна заробітна плата у країні; V_k – величина прожиткового мінімуму за період, що досліджувався

Коефіцієнт адекватності платоспроможності показує відношення ціни препарату до середнього розміру доходу працездатного громадянина (середня заробітна плата).

Чим нижчим є показник адекватності платоспроможності, тим доступніший ЛЗ для населення. Показник доступності – відносний показник, який включає відносні величини вартості препарату та доходів, зокрема індекси ціни ЛЗ та зміни заробітної плати. Відповідно до даних літературних джерел встановлено, що для гарантованої державою медичної та

фармацевтичної допомоги показник доступності повинен дорівнювати одиниці або бути більшим за одиницю. Чим вище значення показника доступності ЛП, тим більш економічно прийнятною є терапія таким ЛЗ.

Під час дослідження для розрахунку адекватності платоспроможності та доступності ЛЗ використано дані, які встановлені Державною службою статистики України за відповідний період (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Основні соціально-економічні показники в Україні за 2016-2020 роки

Показник	Рік				
	2016	2017	2018	2019	2020
Середня заробітна плата за відповідний період, грн	6475	8777	10573	12264	14179
Індекс зміни середньої заробітної плати за визначений період		1,36	1,20	1,16	1,16
Мінімальна заробітна плата у країні, грн	1476	3200	3723	4173	4723
Середня величина прожиткового мінімуму за період, що досліджувався, грн	1544	1700	1853	2027	2189

За даними Державного експертного центру МОЗ в Україні зареєстровано 44 МНН, або 257 ЛЗ фармакотерапевтичної групи «Кардіологічні препарати» з урахуванням лікарських форм (ЛФ). Структурний аналіз доступності кардіологічних препаратів на фармацевтичному ринку підтвердив широту асортименту даної групи [7].

Аналіз асортименту ЛЗ групи «Кардіологічні препарати» за МНН показав, що частка ЛЗ, які увійшли до Державної програми «Доступні ліки» від загальної кількості ЛЗ групи, представлених на вітчизняному ринку у 2020 році, склала 9% (4 МНН з 44). Загальна кількість торгівельних назв ЛЗ групи «Кардіологічні препарати» із урахуванням ЛФ, що увійшли до Програми, склала 45 ЛЗ, або 18% від представлених на вітчизняному ринку ЛЗ групи (45 з 257 ЛЗ). Зокрема, за МНН «аміодарон» – 14 ЛЗ з урахуванням

ЛФ, «дигоксин» – 5 ЛЗ, «іzosорбїду динїтрат» – 18 ЛЗ, «нїтрогліцерин» – 8 ЛЗ. Одночасно у 2019 р. у звіті ВООЗ «Оцінка програми доступних лікарських засобів в Україні» було проаналізовано роботу Державної програми «Доступні ліки» за 2017–2018 рр., та вказано, що за групою C01 «Кардіологічні препарати» середня річна сума доплат на одного пацієнта до запровадження Державної програми складала – 434 грн, а після запровадження – 18 грн, тобто, фактично, економічна доступність ЛЗ групи, що входять до Державної програми збільшилася у 24 рази, що безсумнівно, є позитивним явищем [35, 72].

Разом з тим, частка ЛЗ, що увійшли до Програми, у фармакотерапевтичній групі «Кардіологічні препарати» менша 20 % (а за МНН – менша 10 %), тому доцільним є аналіз економічної доступності усіх препаратів групи із використанням фактичних роздрібних цін у ретроспективі останніх п'яти років.

Результати розрахунків ланцюгового середньорічного індексу роздрібних цін за загальною сукупністю та у структурі груп кардіологічних препаратів показали поступове підвищення цін на препарати даної групи, зокрема середньорічний темп росту роздрібних цін за групою C01 склав 9 %. Найвищим значенням індексу роздрібних цін серед фармакотерапевтичних підгруп характеризувалася одна з найменш численних груп – «C01 А – Серцеві глікозиди», одночасно найменший показник росту цін впродовж 2016-2020 років відповідав групі «C01 В – Антиаритмічні засоби». У першому досліджуваному періоді – у 2017 році відносно 2016 року – спостерігалось навіть середньорічне зниження цін на препарати даної групи на 5 % (табл. 3.6).

Розрахунки показника адекватності платоспроможності дозволили визначити, що для всіх фармакотерапевтичних підгруп було характерне щорічне зниження показника адекватності платоспроможності ЛП, що свідчило про підвищення економічної доступності препаратів групи.

Таблиця 3.6

Структурний аналіз показників економічної доступності кардіологічних препаратів за 2016-2020 роки в Україні

Група ЛЗ	Рік				
	2016	2017	2018	2019	2020
Ланцюговий індекс цін, I_p					
За групою C01	–	1,05	1,12	1,08	1,09
C01 A – Серцеві глікозиди	–	1,1	1,13	1,1	1,14
C01 B – Антиаритмічні засоби	–	0,95	1,03	1,1	1,04
C01 C – Неглікозидні кардіотонічні засоби	–	1,1	1,21	1,02	1,04
C01 D – Вазодилататори, що застосовуються в кардіології	–	1,03	1,1	1,05	1,11
C01 E – Інші кардіологічні препарати	–	1,08	1,13	1,11	1,11
Коефіцієнт адекватності платоспроможності, C_{a.s.}					
За групою C01	9,33	5,71	5,07	4,69	4,55
C01 A – Серцеві глікозиди	0,22	0,16	0,17	0,15	0,16
C01 B – Антиаритмічні засоби	3,39	2,7	2,3	2,01	1,88
C01 C – Неглікозидні кардіотонічні засоби	37,79	21,6	19,44	18,18	17,77
C01 D – Вазодилататори, що застосовуються в кардіології	1,42	1,04	0,8	0,81	0,77
C01 E – Інші кардіологічні препарати	3,84	3,04	2,65	2,32	2,16
Коефіцієнт доступності, D					
За групою C01	–	2,46	2,25	2,71	2,33
C01 A – Серцеві глікозиди	–	2,31	2,14	2,19	2,22
C01 B – Антиаритмічні засоби	–	2,8	2,37	2,23	2,42
C01 C – Неглікозидні кардіотонічні засоби	–	2,34	2,08	4,67	2,42
C01 D – Вазодилататори, що застосовуються в кардіології	–	2,46	2,44	2,29	2,32
C01 E – Інші кардіологічні препарати	–	2,4	2,21	2,19	2,29

Справедливо зазначити, що найнижчим показником у загальній структурі характеризувалася підгрупа «C01 A – Серцеві глікозиди», для якої було визначено найбільший приріст роздрібних цін.

Додаткового пояснення потребує високе значення показника C_{a.s.} групи «C01 C – Неглікозидні кардіотонічні засоби». Низька економічна доступність препаратів групи «C01 C – Неглікозидні кардіотонічні засоби» – середнє значення показника адекватності платоспроможності за 2016-2020

роки – 22,96, порівняно із середніми показниками за іншими підгрупами – від 0,17 до 2,8 – обумовлене наявністю у групі високовартісного препарату – Симдакс, Оріон (Фінляндія), конц. д/п інф. р-ну 2,5 мг/мл фл. 5 мл, № 1 (діюча речовина – левосимендан), роздрібна ціна якого складала від 20 924,55 у 2016 р. до 22 089,68 грн. у 2020 р., відповідно за цим ЛП Ca.s. 2016-2020 рр. складав 215,74, що й вплинуло на середній показник у групі в цілому.

Отримані результати підтвердили необхідність застосування показника доступності, D, що цілеспрямовано характеризує економічну доступність кардіологічних препаратів для населення (табл. 3.6).

Аналіз середнього показника доступності кардіологічних препаратів показав незначне зниження, зокрема з 2,46 в 2016 р. до 2,33 в 2020 р., відповідно, що склало більше 5 %.

За роки дослідження найвищим показником доступності характеризувалися кардіологічні препарати у 2019 році (D-2,71). Однак у 2020 було встановлено зниження даного показника на 14 %. Разом з тим, потрібно вказати на те, що впродовж 2016-2020 років для групи «C01 – кардіологічні препарати» та підгруп C01A-E значення показника доступності було більшим за одиницю, що вважається прийнятним для споживачів та фактично визначає економічну доступність кардіологічних препаратів, зареєстрованих на вітчизняному фармацевтичному ринку, для населення України в цілому.

Враховуючи використання групи «C01E X – Різні комбіновані кардіологічні препарати», як групу порівняння при вивченні фармакологічної активності ЛЗ, нами був проведений аналіз цінових характеристик препаратів даної групи у ретроспективі останніх 5-ти років.

Узагальнені результати розрахунків ланцюгового індексу цін, показників адекватності платоспроможності та доступності наведено у табл. 3.7.

Таблиця 3.7

**Узагальнений аналіз показників економічної доступності групи
«Різні комбіновані кардіологічні препарати» за 2016-2020 роки в Україні**

Показник	Рік				
	2016	2017	2018	2019	2020
Ланцюговий індекс цін, I_p	–	1,08	1,12	1,15	1,11
Коефіцієнт адекватності платоспроможності, $C_{a.s.}$	1,88	1,35	1,20	0,84	0,76
Коефіцієнт доступності, D	–	2,40	2,18	2,14	2,29

Як свідчать дані табл. 3.7, у групі 4-го рівня АТХ-класифікації «C01E X – Різні комбіновані кардіологічні препарати», зберігаються описані вище тенденції, характерні для усієї групи «C01 – Кардіологічні препарати», що підтверджує правильність здійснених розрахунків.

Отже, здійснений аналіз роздрібних цін кардіологічних препаратів на вітчизняному оптовому ринку засвідчив загальну тенденцію до помірному росту цін, разом із тим, розраховані показники доступності дали можливість визначити динаміку до поступового зростання економічної доступності кардіологічних препаратів, у тому числі групи «C01E X – Різні комбіновані кардіологічні препарати».

Висновки до розділу 3

1. Проведено аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку та економічної доступності кардіологічних препаратів в Україні за 2016-2020 роки, за результатами якого було виявлено збільшення ЛЗ на 7 % за МНН та одночасно встановлено тенденцію до зниження загальної кількості препаратів із урахування ЛФ на 10 % (від 285 ЛЗ у 2016 р. до 257 ЛЗ у 2020 р); визначено домінування ЛЗ вітчизняного виробництва (частка ЛЗ групи вітчизняного виробництва складає 71–69 %).

2. Здійснений аналіз показав тенденцію до незначного переважання твердих лікарських форм у групі кардіологічних препаратів (54-56 % упродовж періоду дослідження).

3. Структурний аналіз фармакотерапевтичної групи «C01 E – Інші кардіологічні препарати» засвідчив, що найбільш представленими на вітчизняному фармацевтичному ринку впродовж 2016-2020 років були ЛЗ фармакологічної групи C01 E B– Інші кардіологічні препарати – 172 ЛЗ, або понад 70%, найменш – ЛЗ групи C01 E A – Простагландини – 5 ЛЗ. Питома частка рідких ЛФ у загальній структурі групи склала 60%, з яких – 70% – краплі оральні.

4. Аналіз ланцюгового середньорічного індексу роздрібних цін у структурі груп кардіологічних препаратів показав поступове підвищення цін на препарати даної групи, зокрема середньорічний темп росту роздрібних цін за групою C01 склав 9 %.

5. Встановлено, що для всіх фармакотерапевтичних підгруп групи C01 було характерне щорічне зниження показника адекватності платоспроможності, а також незначне зниження показника доступності, зокрема з 2,46 в 2016 р. до 2,33 в 2020 р., що склало приблизно 5 %.

6. Проведене дослідження показало загальну тенденцію до помірного росту цін, разом з тим розраховані показники доступності дозволили визначити динаміку до поступового росту економічної доступності кардіологічних препаратів, у тому числі групи C01E X – Різні комбіновані кардіологічні препарати.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Симоненко Н. А., Подгайна М. В., Немченко А. С., Шпичак О. С. Ретроспективний аналіз фармацевтичного ринку кардіологічних препаратів в Україні за 2016–2020 роки. *Фармацевтичний журнал*. 2021. Т. 76. № 3. С. 14–

24. *(Особистий внесок: опрацювання джерел літератури, проведення аналізу вітчизняного ринку ЛЗ кардіологічної спрямованості, участь у підготовці статті).*

2. Симоненко Н. А., Подгайна М. В., Немченко А. С., Шпичак О. С. Аналіз економічної доступності окремих груп кардіологічних препаратів в Україні за 2016–2020 роки. *Фармацевтичний часопис*. 2021. № 2 (58). С. 79–86. *(Особистий внесок: опрацювання джерел літератури, проведення аналізу економічної доступності вітчизняного ринку ЛЗ кардіологічної спрямованості, участь у підготовці статті).*

3. Symonenko N. A., Podgaina M. V., Nemchenko A. S., Shpychak O. S. Basic tendencies in domestic pharmaceutical market of cardiac medicines. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку* : матеріали XIII наук.-практ. INTERNET-конф., м. Харків, 21 трав. 2021 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2021. С. 45.

РОЗДІЛ 4

РОЗРОБКА СКЛАДУ, ТЕХНОЛОГІЇ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ЯКОСТІ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ ПАСТЕРНАКУ ПОСІВНОГО ТРАВИ ЕКСТРАКТУ ГУСТОГО

У даному розділі наведені основні дослідження з розробки складу та промислової технології виробництва таблеток «Пастинокард», розроблених на основі рослинної субстанції ППТЕГ. Вибір компонентів та визначення їх кількісних характеристик, а також технологічних параметрів виробництва проведено з урахуванням результатів досліджень фізико-хімічних властивостей ППТЕГ, який одержували в умовах фітохімічної лабораторії під керівництвом докторки фармацевтичних наук, професорки, завідувачки кафедри хімії природних сполук і нутриціології Національного фармацевтичного університету (НФаУ, м. Харків) Кисличенко В. С.

4.1 Технологія та дослідження показників якості субстанції ППТЕГ

4.1.1 Розробка промислової технології рослинної субстанції ППТЕГ

При розробці промислової технології ППТЕГ слід враховувати вимоги Додатку 7 «Виробництво лікарських засобів рослинного походження» Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» щодо виробництва РЛЗ [105].

Процес виробництва ППТЕГ повинен проводитися з дотриманням необхідних санітарних та гігієнічних вимог, спрямованих на запобігання мікробного забруднення вихідної сировини та готової продукції, які викладені у проекті ТР.

Технологічний процес виробництва ЛП, виробнича та особиста гігієна обслуговуючого персоналу мають бути направлені на забезпечення якості кінцевого продукту, попередження мікробної контамінації під час

виробництва, зберігання і транспортування та на створення безпечних умов праці і охорони здоров'я.

Процес одержання екстракту густого з пастернаку посівного трави містить такі основні стадії виробництва: підготовка сировини; отримання рідкої витяжки пастернаку посівного трави; фільтрування отриманого продукту; концентрування витяжки; упарювання; фасування, пакування, маркування [96].

При розробці промислової технології ППТЕГ нами було проаналізовано кожен етап виробництва технологічного процесу з метою встановлення параметрів, що підлягають моніторингу під час впровадження фітосубстанцій у промислове виробництво та при проведенні валідації технологічного процесу [96]. Сировина, допоміжні та пакувальні матеріали, які надходять на виробництво, проходять вхідний контроль якості у відділі контролю якості (ВКЯ) на відповідність вимогам нормативної документації (НД) на сировину та матеріали. Сировина повинна мати сертифікат аналізу виробника-постачальника і, у разі необхідності, інформацію з безпеки. На ЛРС додатково повинна надаватись інформація щодо радіологічного контролю.

Контроль вихідної сировини, зберігання та обробка набувають особливого значення при виробництві РЛЗ у зв'язку з особливостями їх хімічного складу. Відповідно до вимог Додатку 7 Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика», рослинну сировину слід використовувати належної якості, а відомості щодо підтвердження якості сировини мають бути надані виробнику рослинного препарату / ЛЗ рослинного походження. Рослинні субстанції (рослинну сировину) слід зберігати в окремих зонах, які мають бути обладнані таким чином, щоб забезпечити захист від проникнення комах або тварин, особливо гризунів. Необхідно також вжити ефективних заходів щодо запобігання поширенню будь-яких таких тварин та мікроорганізмів, що потрапили разом із рослинною сировиною, щодо запобігання ферментації та росту плісняви, а

також перехресній контамінації. Крім того, слід також використовувати різні закриті зони для карантину рослинної сировини, що надходить, та дозволеної (затвердженої) рослинної сировини.

Зона зберігання має бути добре вентильованою; контейнери слід розміщати таким чином, щоб забезпечити вільну циркуляцію повітря. Особливу увагу слід приділяти чистоті й належному обслуговуванню зон зберігання, особливо там, де утворюється пил. Для зберігання рослинних субстанцій (рослинної сировини) та рослинних препаратів слід забезпечувати і контролювати особливі умови щодо температури, вологості і захисту від світла.

Враховуючи, що при переробці ЛРС утворюється пил, а сировина піддається впливу шкідників, мікробної і перехресної контамінації, важливого значення також має й очищення обладнання, яке повинно легко піддаватися мийці й дезінфекції та піддаватися санітарній обробці відповідно до графіка. Використання обладнання та апаратури, здатних виділяти волокна та інші механічні частки в зовнішнє середовище в чистих зонах, має бути обмеженим. Обладнання та фільтруючі матеріали, що використовуються у виробничому процесі, мають бути сумісними з розчинником-екстрагентом з метою запобігання їх виділення або небажаної абсорбції субстанції, що негативно може впливати на кінцеву продукцію.

Опис технологічного процесу

Рослинну субстанцію ППТЕГ одержували в лабораторних умовах методом трикратної дрібної мацерації при температурі 60 °C та співвідношенні сировина : екстрагент – 1:5. До підготовленої рослинної сировини як екстрагент додавали водно-етанольну суміш з концентрацією етанолу 70 % та настоювали на водяній бані зі зворотним холодильником протягом 1 години при температурі 60 °C. Одержану гарячу витяжку відфільтровували та за аналогічних умов проводили екстракцію ще двічі. Витяжки об'єднували та концентрували, а осад, що утворився –

відфільтровували, після чого під вакуумом одержану витяжку упарювали при температурі 40–50 °С.

За результатами проведених нами експериментальних досліджень було встановлено контрольовані технологічні параметри для кожної стадії технологічного процесу виготовлення рослинної субстанції ППТЕГ, які наведені в табл. 4.1 та розроблено блок-схему виробництва ППТЕГ, зразки яких апробовано в промислових умовах ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків (додаток Г) (рис. 4.1.).

Таблиця 4.1

Критичні параметри технологічного процесу виробництва ППТЕГ

Стадія технологічного процесу	Критичний параметр
Зважування сировини	– маса сировини
Подрібнення сировини	– розмір отворів вібросита ($2,0 \pm 0,5$) мм; – ступінь подрібнення; – маса сировини
Просіювання сировини	– діаметр отворів сита; – однорідність та кількість просіяної сировини
Приготування екстрагенту	– об'єм; – концентрація етанолу, %; – температура ($20 \pm 5^\circ\text{C}$)
Отримання витяжки	– тривалість процесу (1 год); – температура (60°C); – кратність екстрагування
Відстоювання витяжки	– тривалість процесу (48 год); – температура ($(8-10)^\circ\text{C}$)
Фільтрування витяжки	– режим вакуумування (глибина вакууму 0,06–0,08 МПа); – зовнішній вигляд
Концентрування витяжки (Отримання густого екстракту)	– режим вакуумування (глибина вакууму 0,06–0,08 МПа); – температура ($40-60^\circ\text{C}$); – кількість отриманого відгону; – якість готового продукту на відповідність вимогам МКЯ (опис, вміст вологи, кількісний вміст)



Рис. 4.1 Технологічна блок-схема виробництва рослинної субстанції ППТЕГ в промислових умовах

Технологічний процес промислового виробництва екстракту густого має проводитись з дотримання відповідних санітарних вимог. Підготовка виробництва (підготовка вентиляційного повітря, санітарна обробка приміщень, обладнання, інвентарю, апаратури та комунікацій, приготування дезінфікуючих розчинів, підготовка до роботи персоналу та технологічного одягу) та контроль мікробної контамінації проводиться відповідно до вимог чинної нормативної документації (НД). Оскільки виробництво екстракту густого відноситься до нестерильної продукції, то воно має проводитись у виробничих приміщеннях класу чистоти D.

При вхідному контролі сировини необхідна наявність аналітичного паспорту, що підтверджує відповідність якості сировини вимогам нормативно-технічної документації (НТД). Сировина та допоміжні матеріали допускаються у виробництво після лабораторних досліджень, проведених відповідно до вимог чинної НД.

Рослинну сировину подають у виробництво по мірі використання. Транспортують зі складу за допомогою візків та автотранспорту. З метою уникнення мікробної контамінації кінцевого продукту, звільнення сировини від тари та пакування проводять в окремому приміщенні. Транспортування сировини та допоміжних матеріалів, звільнених від пакування, проводять у закритих ємностях, що мають етикетку із зазначенням назви сировини, маси та дати надходження.

Технологічний процес виробництва ППТЕГ складається з 9 стадій:

Стадія 1. Подрібнення сировини.

Майстер виконує розрахунок завантаження і проводиться формування наважок на вагах у збірник відповідної місткості згідно виробничої рецептури. Попередньо відважену пастернаку посівного траву завантажують у млин по мірі дроблення попередніх порцій. Подрібнену траву вивантажують у збірник, при цьому контролюють ступінь подрібнення і однорідність подрібненої сировини. Збірник із сировиною герметично закривають та передають на стадію «Просіювання сировини».

Стадія 2. Просіювання сировини.

Попередньо подрібнену пастернаку посівного траву зі збірника самопливом поступово завантажують до бункера вібросита, використовуючи при цьому перехідники та воронки, які герметизують з'єднання збірника та вібросита, виключаючи можливість запилення повітря робочої зони. Просіювання проводять через сито з розмірами отворів $0,32 \pm 0,10$ мм у збірник, при цьому контролюють якість просіювання та однорідність просіяної сировини. Зі збірника просіяну сировину вивантажують у мішки з мішковини, та проводять контрольне зважування на вагах подрібненої та просіяної пастернаку посівного трави. Мішки завантажують у збірники, герметично закривають та передають на стадію «Отримання витяжки».

Стадія 3. Приготування екстрагенту.

Перед початком роботи проводять продування азотом усього ємнісного обладнання, що контактує з етанолом. За допомогою азоту з транспортної тари подають етанол 96 % об/об у збірник для зважування. Після отримання необхідної кількості, етанол за допомогою азоту зі збірника перевантажують у реактор, контролюючи при цьому герметичність з'єднань та трубопроводів.

У мірник за допомогою вакууму завантажують необхідну кількість води очищеної, після чого самопливом завантажують у реактор. Після закінчення завантаження сировини включають мішалку і розчин перемішують протягом 15 ± 3 хвилин. Після закінчення перемішування вимикають мішалку і відбирають за допомогою пробовідбірника пробу для визначення концентрації екстрагента, згідно з методикою. Умови та час зберігання екстрагента: у закритому реакторі протягом 2 діб.

Стадія 4. Отримання витяжки.

Витяжку пастернаку посівного трави отримують методом трикратної дрібної мацерації.

Зі збірника на перфороване днище перколятора завантажують у мішках подрібнену та просіяну пастернаку посівного траву. Перколятор герметично закривають та подають за допомогою азоту екстрагент з реактора. Екстрагент

подають через нижній штуцер з метою витіснення повітря із сировини. У теплообмінну оболонку перколятора подають водяну пару та доводять температуру у перколяторі до 60 °С. Після досягнення необхідної температури проводять настоювання протягом 60 хвилин, зливають витяжку у збірник та за аналогічних умов проводять екстрагування ще двічі. Витяжки об'єднують та передають на стадію «Відстоювання витяжки».

Стадія 5. Відстоювання витяжки.

Відстоювання витяжки пастернаку посівного трави проводять у збірнику з теплообмінною оболонкою, у який попередньо завантажують витяжку. Пуском холодоагенту в оболонку збірника охолоджують витяжку до (8÷10) °С і при цій температурі витримують протягом 48 годин. У період відстоювання кришка збірника повинна бути щільно закрита. Після закінчення процесу освітлення витяжку декантують і передають до збірника на стадію «Фільтрування витяжки».

Стадія 6. Фільтрування витяжки.

Перед початком фільтрування перевіряють цілісність фільтрувальної перегородки друк-фільтру. Освітлені витяжки зі збірника передають за допомогою азоту у друк-фільтр і фільтрують у збірник. Тиск фільтрації не повинен перевищувати 2,5 кгс/см². Перевищення тиску свідчить про те, що фільтрувальна перегородка вже є забитою, і при цьому необхідно її замінити на нову. У процесі фільтрування контролюють відсутність механічних включень. Після завершення фільтрування відбирають середню пробу та здають на аналіз до лабораторії відділу контролю якості (ВКЯ). При отриманні позитивних результатів аналізу витяжку за допомогою насосу передають на стадію «Отримання густого екстракту».

Стадія 7. Отримання густого екстракту.

Отримання густого екстракту пастернаку посівного трави проводять на роторному вакуумному випарному апараті. Витяжку, одержану на стадії «Фільтрування витяжки» поступово передають вакуумом у вакуум-випарний апарат зі швидкістю 6-7 л/год. Упарювання проводять при температурі 40-50

°C та розрідженні 0,06-0,07 МПа. Одержаний екстракт представляє собою в'язку масу коричневого кольору зі специфічним ароматним запахом. Контроль напівпродукту проводять у відповідності з технологічною схемою виробництва за відповідними специфікаціями.

Упарену витяжку у збірнику передають на стадію «Фасування екстракту в контейнери».

Стадія 8. Фасування екстракту в контейнери.

Перевіряють правильність маркування на контейнері. Проводять фасування екстракту густого в полімерні контейнери, при цьому контролюючи кількість екстракту в контейнері та якість його герметизації. Отримані контейнери з екстрактом густим передаються на пакувальний стіл для пакування в ящики.

Стадія 9. Пакування контейнерів в ящики.

На пакувальному столі уручну проводять пакування контейнерів в ящики з гофрокартону, на торцеву сторону якого наклеюють групову етикетку. При цьому контролюють кількість контейнерів в ящику та правильність маркування групової етикетки.

Готову продукцію передають на карантинне зберігання. ВКЯ проводить повний аналіз якості відібраних зразків відповідно до вимог НД (МКЯ) і готують сертифікат якості серії.

4.1.2 Вивчення фізико-хімічних властивостей субстанції ППТЕГ

На першому етапі експериментальних досліджень необхідно було провести дослідження фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей рослинної субстанції ППТЕГ, а також вивчити стабільність з метою встановлення терміну її придатності.

Дослідження фізико-хімічних властивостей одержаного екстракту густого проводили разом зі співавторами [16, 124]. Напрацювання дослідно-промислових серій ППТЕГ в умовах ТОВ «Фармацевтична компанія

«Здоров'я», м. Харків, обумовили необхідність порівняльного вивчення хімічного складу та фізико-хімічних властивостей з лабораторними зразками. Крім того, для забезпечення належної якості ППТЕГ необхідно було розробити методику випробування на мікробіологічну чистоту.

З метою застосування одержаного ППТЕГ як біологічно активної субстанції для подальшої розробки нових ЛЗ та створення належним чином відповідної аналітичної нормативної документації (проект Специфікації та МКЯ, редакція II) нами було проведено комплексні експериментальні дослідження зі стандартизації субстанції за основними показниками її якості.

Органолептичні і фізико-хімічні показники: опис, розчинність, сухий залишок, втрата в масі при висушуванні та вміст важких металів в одержаному екстракті визначали за загально відомими методиками згідно з ДФУ [29].

Як об'єкт дослідження були використані 5 серій напрацьованих у промислових умовах зразків рослинної субстанції ППТЕГ.

Встановлено, що за органолептичними показниками одержаний екстракт густий з трави пастернаку посівного представляє собою в'язку однорідну масу без сторонніх включень темно-коричневого кольору зі специфічним ароматним запахом.

Дослідження розчинності (табл. 4.2), визначення сухого залишку і рівня рН (табл. 4.3) та вмісту важких металів в отриманих зразках ППТЕГ проводили відповідно до методик, описаних у розділі 2.

Як видно з даних, наведених у табл. 4.2, ППТЕГ має виражену гідрофільну природу: практично не розчинний у гексані, петролейному ефірі, хлороформі, мінеральних та рослинних оліях, етанолі; легко розчинний у воді очищеній, водно-спиртових сумішах (40-70 % спирті), гліцерині, пропіленгліколі, ПЕО-400.

За результатами визначення сухого залишку в рослинній субстанції ППТЕГ (табл. 4.3) встановлено, що даний показник коливається в межах від 76 до 80 %, що відповідає вимогам загальної монографії «Екстракти» ДФУ.

Таблиця 4.2

Результати вивчення розчинності дослідно-промислових зразків ППТЕГ

№ п/п	Назва розчинника	Розчинність ППТЕГ
1	Гексан	Практично не розчинний
2	Хлороформ	Практично не розчинний
3	Петролейний ефір	Практично не розчинний
4	Гліцерин	Практично не розчинний
5	Вазелінова олія	Практично не розчинний
6	Рослинні олії	Практично не розчинний
7	Вода очищена	Легко розчинний
8	Етанол 96 % об/об	Розчинний
9	Етанол 70 % об/об	Легко розчинний
10	Етанол 40 % об/об	Легко розчинний
11	Пропіленгліколь	Легко розчинний
12	ПЕО-400	Легко розчинний

Таблиця 4.3

**Вміст сухого залишку та рівень рН в дослідно-промислових
зразках рослинної субстанції ППТЕГ**

№ зразка ППТЕГ	Сухий залишок, %	рН
011020	76,23±1,24	5,70±0,08
021020	78,25±1,45	6,20±0,02
031020	79,12±1,09	6,30±0,04
041020	77,82±1,51	4,70±0,01
051020	78,56±1,35	5,90±0,05

Результати дослідження рН розчину ППТЕГ (табл. 4.3) показали, що рН знаходиться в межах від 4,70 до 6,30 в залежності від серії препарату. Вміст важких металів у досліджуваних серіях субстанції ППТЕГ складає менше 0,01 %, що також відповідає вимогам ДФУ [29].

Отримані результати увійшли до оновленої редакції проєкту МКЯ на розроблену рослинну субстанцію ППТЕГ.

З метою обґрунтування температурних режимів введення ППТЕГ у ЛФ нами було проведено термогравіметричні дослідження. Даний метод дозволяє визначити термічні ефекти розкладу АФІ і допоміжних речовин. Зазвичай, результати таких випробувань допомагають при визначенні

температурних режимів виробництва та у прогнозуванні поведінки ЛР у ЛЗ при зберіганні в екстремальних умовах. В ході проведення досліджень відмічали криві Т (зміну температури), ТГ (зміну маси), ДТА (диференційовану криву зміни теплових факторів), DTG (диференційовану криву зміни маси). Дериватограма досліджуваного зразка рослинної субстанції ППТЕГ наведена на рис. 4.2.

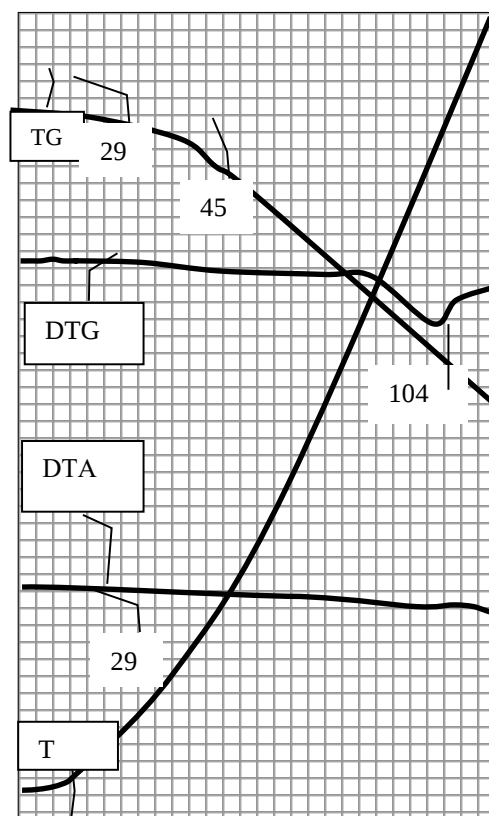


Рис. 4.2 Дериватограма рослинної субстанції ППТЕГ

Як видно з даних, наведених на рис. 4.2, на термограмі рослинної субстанції ППТЕГ не встановлено значних теплових ефектів. Термічне перетворення ППТЕГ починається при t 29 °C, при цьому на кривій ТГ спостерігається втрата речовини у масі. Далі, даний показник збільшується при t 45 °C, що можна пояснити присутністю фізично-сорбованої або структурно пов'язаної води.

При температурі 104 °C на кривій ДТА спостерігається ендотермічний максимум та затримка температури, характерні для процесу плавлення

речовини. Далі при підвищенні цієї температури починається деструкція речовини.

На основі проведених експериментальних випробувань можна зробити висновок, що процес поступової втрати маси рослинної субстанції ППТЕГ починається в температурному діапазоні від 29 °С і повільно розвивається до позначки 110 °С. При температурі 104 °С субстанція починає піддаватись плавленню. Також встановлено, що ППТЕГ в інтервалі температур (29-110) °С характеризується поступовими процесами випаровування вологи, у зв'язку з чим його слід віднести до відносно термостабільної речовини, яка не змінює хімічну структуру в температурному діапазоні до 104 °С.

4.1.3 Вивчення макро– та мікроелементного складу рослинної субстанції ППТЕГ

Загальновідомо, що для нормального функціонування організму поряд з іншими речовинами важливого значення набуває макро– та мікроелементний склад. Мінеральні речовини є життєво необхідними для обмінних процесів в організмі людини, здатні забезпечувати постійність кислотно-лужного балансу, приймати участь у різних реакціях обміну речовин, в процесах всмоктування речовин у шлунково-кишковому тракті, секреції, кровотворення, згортання крові, виведенні з організму метаболітів тощо [103].

ЛРС є природним джерелом мінеральних комплексів, в якому елементи знаходяться в найбільш доступній для засвоєння організмом формі. Мінеральні речовини разом із рештою БАР вилучаються з РЛЗ та, як правило, забезпечують їх терапевтичну активність [103].

Загальновідомо, що понад 99 % елементного складу живих організмів складають карбон, кисень, водень, азот, фосфор та сульфур. Крім вищеперерахованих біоелементів, до складу тваринних та рослинних організмів входять макроелементи (натрій, калій, кальцій, магній) та

мікроелементи (ферум, купрум, цинк, манган, кобальт, силіцій та ін.), здатні впливати на основні функції організму (ріст, розвиток, розмноження, кровотворення), а також виконувати біологічно важливі структурні, регуляторні та каталітичні функції [103].

У зв'язку з цим, актуальним є пошук та розробка нових ЛЗ з комплексом життєво важливих БАР, зокрема макро– та мікроелементів.

Метою наших подальших досліджень було визначення вмісту макро– та мікроелементного складу, у розробленій нами субстанції ППТЕГ за методикою, наведеною у розділі 2 (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Порівняльна характеристика макро– та мікроелементного складу пастернаку посівного трави (*Pastinaca sativa* L.) та ППТЕГ

Елементи	Вміст елементу, мг/100 г	
	Трава пастернаку посівного	Рослинна субстанція ППТЕГ
Макроелементи		
Ca	1065,00	0,06
K	2000,00	0,09
Mg	600,00	0,05
Na	93,00	0,07
P	200,00	0,03
Si	400,00	0,04
Мікроелементи		
Al	23,00	<0,01
Cu	0,66	<0,01
Fe	80,00	<0,01
Mn	10,00	<0,01
Mo	<0,03	<0,01
Ni	0,13	<0,01
Pb	<0,03	<0,01
Sr	13,30	<0,01
Zn	0,011	<0,01
Co	<0,03	<0,01
Cd	<0,01	<0,01
As	<0,01	<0,01<0,01
Hg	<0,01	<0,01

За результатами проведеного дослідження (табл. 4.3), в рослинній субстанції ППТЕГ в незначних кількостях виявлено алюміній (0,05 мг/100 г), залізо (0,1 мг/100 г) та мідь (0,05 мг/100 г). Такі ультрамікроелементи, як свинець, кобальт, кадмій, арсен, ртуть в усіх досліджуваних зразках також наявні у незначних кількостях, що відповідає встановленим вимогам [29].

Відповідно до вимог ДФУ, якщо немає інших зазначень в окремій статті, вміст важких металів в ЛРС не повинен перевищувати: для *кадмію* – не більше 1,0 ppm; для *свинцю* – не більше 5,0 ppm; для *ртуті* – не більше 0,1 ppm.

Отже, отримані експериментальні дані щодо макро– та мікроелементного складу пастернаку посівного трави та рослинної субстанції ППТЕГ свідчать про наявність у їх складі не менше 19 елементів. У всіх досліджуваних зразках кількісно переважають калій, кальцій, силіцій, магній, фосфор та натрій.

Результати проведених досліджень будуть нами враховані при розробці проєкту МКЯ за редакцією II та при прогнозуванні нових видів фармакологічної активності рослинної субстанції ППТЕГ з метою розширення спектру його застосування при розробці РЛЗ.

4.1.4 Дослідження стабільності дослідно-промислових зразків ППТЕГ у процесі зберігання

Стабільність АФІ при розробці таблетованих ЛФ вважається одним з ключових етапів розробки нових ЛЗ, метою якого є одержання відомостей про зміни властивостей ЛЗ під впливом факторів навколишнього середовища, встановлення оптимальних умов його зберігання та періодів контролю (для рослинних субстанцій) та термінів придатності (для готових ЛЗ). Дослідження стабільності рослинної субстанції ППТЕГ проводили у відповідності до положень Стандарту МОЗ України: Настанови з якості «Лікарські засоби. Випробування стабільності. Настанова 42-3.3:2004» [106]

шляхом періодичної оцінки всіх закладених до проекту МКЯ показників якості. Дані випробування проводять при різних умовах зберігання та видах упаковки.

В якості контейнеру нами було обрано класичний варіант банки із скломаси з винтовою горловиною з пластмасовими кришками, що нагвинчуються і прокладками із картону прокладочного. При вивченні терміну придатності дослідно-промислових зразків ППТЕГ, зразки фітосубстанції зберігали у банках при різних умовах: при кімнатній температурі від 15 до 25 °С при відносній вологості 60 ± 5 %, та в умовах холодильника при температурі від 2 до 8 °С протягом 2-х років 6 місяців.

Аналіз закладених на зберігання дослідно-промислових зразків ППТЕГ проводили відповідно до вимог розробленого нами проекту МКЯ (Редакція II). Через кожні 3 місяці зразки ППТЕГ піддавали всебічному фізико-хімічному дослідженню (органолептичний контроль, ідентифікація, сухий залишок, мікробіологічна чистота, кількісне визначення) (табл. 4.5).

Дослідження зразків субстанції, закладених при температурі від 15 до 25 °С показали, що при зберіганні протягом 3-х місяців мікробіологічна чистота ППТЕГ не задовольняє вимогам МКЯ.

Результати випробувань дослідно-промислових зразків ППТЕГ в процесі зберігання при температурі від 2 до 8 °С представлені в табл. 4.6, які свідчать про те, що якість зразків субстанції протягом досліджуваного періоду не змінюється. Впродовж всього терміну зберігання ППТЕГ не змінював фізичного стану, колір та специфічний запах.

Для усіх зразків протягом визначеного терміну зберігання на хроматограмах спостерігали появу флуоресціюючої жовто-коричневої зони, що відповідає гіперозиду, та блакитної флуоресціюючої зони, що відповідає кислоті хлорогеновій.

Таблиця 4.5

**Показники стабільності пастернаку посівного трави екстракту густого у процесі зберігання
при температурі від 15 до 25 °С**

Термін спостереження, міс	Опис	Розчинність	Ідентифікація фенольних сполук	Загальна зола	Втрата в масі при висушуванні, %	Важкі метали	Мікробіологічна чистота	Кількісне визначення: поліфенольні сполуки, %
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Відповідно до вимог проєкту МКЯ	Пастернаку посівного трави екстракт густий представляє собою в'язку масу коричневого кольору зі специфічним ароматним запахом	Легкорозчинний у воді, розчинний у етанолі, практично нерозчинний у гліцерині, оліях рослинних та мінеральних	<i>Тонкошарова хроматографія (2.2.27). З'являється флуоресцентна жовто-коричнева зона, яка відповідає гіперозиду та блакитна флуоресцентна зона, яка відповідає кислоті хлорогеновій</i>	Не більше 10%	Не більше 25.0 % (Доповнення 2 ДФУ І видання п. 2.8.17)	Не більше 0,01%	ТАМС не більше 10 ⁴ КУО в 1 г. ТУМС не більше 10 ² в 1 г. Не більше 10 ² толерантних до жовчі грамнегативних бактерій в 1 г. Повинні бути відсутні <i>Salmonella</i> в 25 г, <i>E. coli</i> в 1 г.	Вміст поліфенольних сполук має бути не менше 8,0 %.
Початкові	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	23,53±0,05	Відповідає	Відповідає	8,68±0,06
3	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	23,25±0,08	Відповідає	Відповідає	8,52±0,10
6	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	23,37±0,14	Відповідає	Відповідає	8,72±0,08
9	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	23,48±0,07	Відповідає	ТАМС перевищувало 10 ⁴ КУО в 1 г, ТУМС 10 ² в 1 г.	8,43±0,07
12	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	23,19±0,03	Відповідає		8,26±0,12
18	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	23,28±0,12	Відповідає		8,34±0,07
24	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	22,89±0,06	Відповідає		8,42±0,09
27	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	22,75±0,09	Відповідає		8,37±0,10

Таблиця 4.6

**Показники стабільності пастернаку посівного трави екстракту густого у процесі зберігання
при температурі від 2 до 8 °С**

Термін спостереження, міс	Опис	Розчинність	Ідентифікація фенольних сполук	Загальна зола	Втрата в масі при висушуванні, %	Важкі метали	Мікробіологічна чистота	Кількісне визначення: поліфенольні сполуки, %
Відповідно до вимог проєкту МКЯ	Пастернаку посівного трави екстракт густий представляє собою в'язку масу коричневого кольору зі специфічним ароматним запахом	Легкорозчинний у воді, розчинний у етанолі, практично нерозчинний у гліцерині, оліях рослинних та мінеральних	<i>Тонкошарова хроматографія (2.2.27). З'являється флуоресцентна жовто-коричнева зона, яка відповідає гіперозиду та блакитна флуоресцентна зона, яка відповідає кислоті хлорогеновій</i>	Не більше 10%	Не більше 25.0 % (Доповнення 2 ДФУ І видання п. 2.8.17)	Не більше 0,01%	ТАМС не більше 10^4 КУО в 1 г. ТУМС не більше 10^2 в 1 г. Не більше 10^2 толерантних до жовчі грамнегативних бактерій в 1 г Повинні бути відсутні <i>Salmonella</i> в 25 г, <i>E. coli</i> в 1 г.	Вміст поліфенольних сполук має бути не менше 8,0 %.
Початкові	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	22,47±0,04	Відповідає	ТАМС не перевищувало 10^4 КУО в 1 г, ТУМС 10^2 в 1 г. Толерантних до жовчі грамнегативних бактерій було не більше 10^2 в 1 г Відсутні <i>Salmonella</i> в 25 г, <i>E. coli</i> в 1 г.	8,72±0,05
3	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	22,34±0,06	Відповідає		8,69±0,08
6	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	22,29±0,12	Відповідає		8,65±0,06
9	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	22,20±0,05	Відповідає		8,61±0,05
12	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	22,16±0,06	Відповідає		8,56±0,08
18	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	22,08±0,8	Відповідає		8,52±0,04
24	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	21,89±0,5	Відповідає		8,48±0,05
27	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	21,75±0,5	Відповідає		8,39±0,07

Втрата в масі при висушуванні екстракту на початку експерименту становила 22,47 % та дещо змінювалась впродовж досліджуваного періоду, на прикінці якого значення знаходилось на рівні 21,75 %, що вкладається в допустимі межі. Кількісний вміст поліфенольних сполук також відповідав встановленим вимогам та складав більше 8,0 % протягом усього часу його зберігання. Мікробіологічну чистоту ППТЕГ перевіряли на початку випробувань при закладанні тест-зразків на зберігання та в кінці експерименту. Встановлено, що одержані значення також відповідали встановленим вимогам ДФУ. Також встановлено, що фізико-хімічні показники якості екстракту також не виходили за регламентовані межі, а зразки ППТЕГ відповідали встановленим вимогам проєкту МКЯ, як безпосередньо після виготовлення, так і після їх зберігання протягом 2-х років шести місяців.

Таким чином, отримані експериментальні дані дозволяють рекомендувати для упаковки ППТЕГ банки із скломаси з винтовою горловиною з пластмасовими кришками, що нагвинчуються і прокладками із прокладочного картону, а також умови зберігання при температурі від 2 до 8 °C протягом 2-х років.

З метою визначення можливого впливу технологічного процесу на якість субстанції ППТЕГ, нами було проведено порівняльний аналіз лабораторних та дослідно-промислових зразків ППТЕГ на відповідність вимогам проєкту МКЯ (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Порівняльні показники якості зразків субстанції ППТЕГ, одержаних в лабораторних і промислових умовах та їх допустимі межі

Показник	Характеристика та допустимі межі показника якості	Значення показників	
		Лабораторні зразки	Дослідно-промислові зразки
1	2	3	4
Опис	В'язка маса коричневого кольору з ароматним запахом	Відповідає	Відповідає
Розчинність	Легкорозчинний у воді, розчинний у етанолі, практично нерозчинний у гліцерині, оліях рослинних та мінеральних	Відповідає	Відповідає

1	2	3	4
Ідентифікація: Фенольні сполуки	Метод ТШХ. <i>Випробовуваний розчин.</i> До 0,1 г екстракту додають 10 мл <i>етанолу Р</i>, обробляють ультразвуком протягом 5 хв і фільтрують. <i>Розчин порівняння.</i> 1,0 мг <i>ФСЗДФУ</i> <i>хлорогенової кислоти Р</i> і 1,0 мг <i>ФСЗДФУ гіперозиду Р</i> розчиняють у 10 мл <i>етанолу Р</i>. <i>Пластика:</i> ТШХ пластинка із шаром <i>силікагелю Р</i>. <i>Рухома фаза:</i> <i>етилацетат Р</i> – <i>кислота оцтова Р</i> – <i>кислота мурашина Р</i> – <i>вода Р</i> (100:11:11:25). <i>Об'єм проб:</i> 5 мкл, смугами. <i>Відстань, що має пройти рухома фаза:</i> 10 см від лінії старту. <i>Висушування:</i> у потоці теплого повітря. <i>Виявлення:</i> обприскують розчином 10 г/л <i>кислоти дифенілборної аміноетилового ефіру Р</i> у <i>метанолі Р</i>, потім розчином 50 г/л <i>макроголу 400 Р</i> у <i>метанолі Р</i>, переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм через 30 хв. <i>Результати:</i> на хроматограмі розчину порівняння мають виявлятися флуоресціююча жовтаво-коричнева зона, яка відповідає <i>гіперозиду</i>, та блакитна флуоресціююча зона, яка відповідає <i>кислоті хлорогеновій</i>. На хроматограмі випробовуваного розчину мають виявлятися дві зони (<i>кислоти хлорогенової, гіперозиду</i>) на рівні зон на хроматограмі розчину порівняння, відповідні їм за флуоресценцією. На хроматограмі випробовуваного розчину можуть виявлятися також інші флуоресціюючі зони.		
Випробування			
Втрата в масі при висушуванні	Не більше 25.0 %	23,48±0,80	21,75±0,50
Загальна зола	Не більше 10 %	Відповідає	Відповідає
Важкі метали	Не більше 0,01 % (за п. 4, ДФУ 1.0, 2.4.8 метод А)	Відповідає	Відповідає
Мікробіологічна чистота	ТАМС не більше 10 ⁴ КУО в 1 г. ТҮМС не більше 10 ² в 1 г. Не більше 10 ² толерантних до жовчі грамнегативних бактерій в 1 г. Повинні бути відсутні <i>Salmonella</i> в 25 г, <i>E. coli</i> в 1 г.	Відповідає	Відповідає
Кількісний вміст поліфенольних сполук у перерахунку на кислоту галову	Не менше 8.0 % (абсорбційна спектрофотометрія)	8,42±0,05	8,39±0,07

Результати досліджень, наведені у табл. 4.7 свідчать, що зміни в технологічному процесі ППТЕГ суттєво не впливають на якість готового продукту та дозволяють отримати рослинну субстанцію належної якості.

4.1.5 Розробка методів контролю якості рослинної субстанції ППТЕГ

Одержаний екстракт густий (*Pastinacae sativae herbae extractum spissum*) вважається перспективною рослинною субстанцією для створення вітчизняних фітопрепаратів кардіопротекторної дії переважно із вмістом фенольних сполук та терпеноїдів [97]. Однак, у зв'язку з відсутністю сучасної нормативної бази щодо методів контролю якості РЛЗ на основі пастернаку посівного, актуальним є проведення комплексних фізико-хімічних та фармако-технологічних досліджень одержаної субстанції ППТЕГ, виділеної з надземних частин рослини *Pastinaca sativa* L.

При лікуванні захворювань ССС, синергізм здійснюється за рахунок вмісту комплексу фенольних сполук, зокрема флавоноїдів, гідроксикоричних кислот, танінів та ін., що проявляють протизапальні, смазмолітичні, кардіопротекторні та антиоксидантні властивості [186], у зв'язку з чим, необхідно було провести їх визначення в одержаному густому екстракті трави пастернаку посівного.

Виявлення фенольних сполук в одержаному екстракті густому проводили методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) з використанням наступних рухомих фаз:

- етилацетат – кислота оцтова –кислота мурашина – вода (100:11:11:25);
- 15 % кислота оцтова;
- етилацетат –кислота мурашина – вода (10:2:3);
- хлороформ – етанол (9:1).

Хроматограми обробляли парами аміаку і 5 % етанольним розчином алюмінію (III) хлориду та переглядали в УФ-світлі. У порівнянні зі

стандартними зразками (СЗ) в одержаному густому екстракті було встановлено наявність *рутину, кверцетину, гіперозиду, хлорогенової, неохлорогенової та кофейної кислот*.

Методом *УФ-спектрофотометрії* в одержаному екстракті визначено кількісний вміст *поліфенольних сполук* ($10,05 \pm 0,30$ %), *гідроксикоричних кислот* ($4,95 \pm 0,10$ %) та *флавоноїдів* ($2,02 \pm 0,06$ %) [95]. В результаті визначення вмісту важких металів у ППТЕГ встановлено, що їх вміст не перевищував зазначеної норми.

При дослідженні амінокислотного складу рослинної субстанції ППТЕГ нами було ідентифіковано 18 амінокислот, серед яких у значній кількості містяться: *глутамінова кислота* – на рівні 2,11 г/100 г, *пролін* – на рівні 1,99 г/100 г та *аспарагінова кислота* – на рівні 1,36 г/100 г (табл. 4.8). Загальний вміст амінокислот в одержаному екстракті складає 9,38 г/100 г, що складає майже 10 % [16].

Таблиця 4.8

**Результати визначення амінокислотного складу
в рослинній субстанції ППТЕГ**

Назва сполуки	Вміст, г/100 г	Назва сполуки	Вміст, г/100 г
Незамінні			
Валін	$0,56 \pm 0,01$	Лізин	$0,21 \pm 0,01$
Фенілаланін	$0,48 \pm 0,01$	Треонін	$0,18 \pm 0,01$
Ізолейцин	$0,39 \pm 0,01$	Метіонін	$0,10 \pm 0,01$
Лейцин	$0,28 \pm 0,01$		
Вміст незамінних амінокислот:			2,20
Замінні			
Кислота глутамінова	$2,11 \pm 0,04$	Аланін	$0,23 \pm 0,01$
Пролін	$1,99 \pm 0,04$	Гістидин	$0,19 \pm 0,01$
Кислота аспарагінова	$1,36 \pm 0,03$	Гліцин	$0,13 \pm 0,01$
Тирозин	$0,37 \pm 0,01$	Серин	$0,13 \pm 0,01$
Цистин	$0,31 \pm 0,01$	Аргінін	$0,10 \pm 0,01$
Кислота γ -Аміномасляна	$0,26 \pm 0,01$		
Вміст замінних амінокислот:			7,18
Загальний вміст амінокислот:			9,38

Таким чином: запропоновані параметри стандартизації одержаного екстракту ППТЕГ за наступними показниками: опис, ідентифікація методом ТШХ *хлорогенової кислоти і гіперозиду, втрата в масі при висушуванні* (не більше 25,0 %), *вміст поліфенольних сполук* (не менше 8,0 %).

Розробка проєктів специфікації та МКЯ на одержану рослинну субстанцію ППТЕГ вважається невідомою складовою науково-експериментальних досліджень. У зв'язку з тим, що рослинні екстракти в процесі зберігання піддаються впливу різних фізичних та фізико-хімічних факторів, до розроблених проєктів «Специфікації» та «Методик контролю якості» на «Пастернаку посівного трави екстракт густий», викладених у редакції II додатково було введено такі показники якості: розчинність, загальна зола, важкі метали та мікробіологічна чистота. Оновлений проєкт «Специфікації» на рослинну субстанцію ППТЕГ представлено в табл. 4.9.

Таблиця 4.9.

Специфікація рослинної субстанції ППТЕГ
(Редакція II)

Показник якості	Допустимі норми	Методи контролю
1	2	3
Виробництво	Екстракт виробляють підходящим методом з ЛРС, використовуючи як екстрагент <i>етанол (70 %, об/об) Р</i>	МКЯ, п. 1, візуально
Опис	В'язка маса коричневого кольору зі специфічним ароматним запахом	МКЯ, п. 2, візуально
Розчинність	Легкорозчинний у воді, розчинний у етанолі, практично нерозчинний у гліцерині, оліях рослинних та мінеральних, не розчинний в хлороформі та етилацетаті.	МКЯ, п. 3, візуально

1	2	3
Ідентифікація: Фенольні сполуки	Метод ТШХ. <i>Випробовуваний розчин.</i> До 0,1 г екстракту додають 10 мл етанолу Р, обробляють ультразвуком протягом 5 хв і фільтрують. <i>Розчин порівняння.</i> 1,0 мг ФСЗДФУ кислоти хлорогенової Р і 1,0 мг ФСЗДФУ гіперозиду Р розчиняють у 10 мл етанолу Р. <i>Пластинка:</i> ТШХ пластинка із шаром силікагелю Р. <i>Рухома фаза:</i> етилацетат Р – кислота оцтова Р – кислота мурашина Р – вода Р (100:11:11:25). <i>Об'єм проб:</i> 5 мкл, смугами. <i>Відстань, що має пройти рухома фаза:</i> 10 см від лінії старту. <i>Висушування:</i> у потоці теплого повітря. <i>Виявлення:</i> обприскують розчином 10 г/л кислоти дифенілборної аміноетилового ефіру Р у метанолі Р, потім розчином 50 г/л макроголу 400 Р у метанолі Р, переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм через 30 хв. <i>Результати:</i> на хроматограмі розчину порівняння мають виявлятися флуоресціююча жовтаво-коричнева зона, яка відповідає гіперозиду, та блакитна флуоресціююча зона, яка відповідає кислоті хлорогеновій. На хроматограмі випробовуваного розчину мають виявлятися дві зони (кислоти хлорогенової, гіперозиду) на рівні зон на хроматограмі розчину порівняння, відповідні їм за флуоресценцією. На хроматограмі випробовуваного розчину можуть виявлятися також інші флуоресціюючі зони	МКЯ, п. 4 Ідентифікація

1	2	3
Випробування		МКЯ, п. 5-9
Втрата в масі при висушуванні	Не більше 25,0 %	ДФУ 2.0 п. 2.8.17, МКЯ п. 5
Загальна зола	Не більше 10 %	ДФУ 2.0 п. 2.4.16, МКЯ п. 6
Важкі метали	Не більше 0,01 % (100 ppm)	ДФУ 2.0 п. 2.4.8, МКЯ п. 7
Мікробіологічна чистота	Загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) не більше 10^4 КУО/г. Загальне число дріжджових і плісневих грибів (ТУМС) не більше 10^2 КУО/г. Не більше 10^2 толерантних до жовчі грамнегативних бактерій в 1 г. Відсутність <i>Salmonella</i> в 25 г. Відсутність <i>E. coli</i> в 1 г.	ДФУ 2.0, п. 2.6.12, п. 2.6.31, п. 5.1.8, МКЯ п. 8
Кількісне визначення: Поліфенольні сполуки	Не менше 8.0 %	Метод УФ-спектрофотометрії ДФУ 2.0, п. 2.8.14, МКЯ п. 9
Зберігання	У сухому, захищеному від світла місці.	
Термін придатності	2 роки	

Опис. В результаті проведеного аналізу тест-зразків ППТЕГ встановлено, що досліджувана рослинна субстанція являє собою в'язку масу коричневого кольору зі специфічним ароматним запахом.

Розчинність. Властивість екстракту густого розчинятись у розчинниках різної природи визначали за методикою, наведеною в ДФУ.

Ідентифікація. Тонкошарова хроматографія (2.2.27).

Випробовуваний розчин. До 0,1 г екстракту додають 10 мл етанолу *P* та обробляють ультразвуком протягом 5 хв і фільтрують.

Розчин порівняння. 1,0 мг ФСЗ ДФУ кислоти хлорогенової *P* і 1,0 мг ФСЗ ДФУ гіперозиду *P* розчиняють у 10 мл етанолу *P*.

Пластика: ТШХ пластика із шаром силікагелю *P*.

Рухома фаза: етилацетат *P* – кислота оцтова *P* – кислота мурашина *P* – вода *P* (100:11:11:25).

Об'єм проб: 5 мкл, смугами.

Відстань, що має пройти рухома фаза: 10 см від лінії старту.

Висушування: у потоці теплого повітря.

Виявлення: обприскують розчином 10 г/л дифенілборної кислоти аміноетилового ефіру *P* у метанолі *P*, потім розчином 50 г/л макрогону 400 *P* у метанолі *P*, переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм через 30 хв.

Результати: на хроматограмі розчину порівняння мають виявлятися флуоресціююча жовтаво-коричнева зона, яка відповідає гіперозиду, та блакитна флуоресціююча зона, яка відповідає кислоті хлорогеновій. На хроматограмі випробовуваного розчину мають виявлятися дві зони (кислоти хлорогенової, гіперозиду) на рівні зон на хроматограмі розчину порівняння, відповідні їм за флуоресценцією. На хроматограмі випробовуваного розчину можуть виявлятися також інші флуоресціюючі зони.

Втрата в масі при висушуванні. Випробування проводили за методикою, наведеною в ДФУ 2.0, п. 2.8.17. Значення показника встановлено на рівні не більше 25,0 %.

Загальна зола визначення проводили за методикою наведеною в ДФУ 2.0, п. 2.4.16. Вміст повинен не перевищувати 10%.

Важкі метали. Випробування проводили за методикою, наведеною в ДФУ 2.0, п. 2.4.8. Вміст становив не більше 0,01 % (100 ppm).

Мікробіологічна чистота. Випробування проводили за методикою, наведеною в ДФУ 2.0, п. 2.6.12, п. 2.6.31, п. 5.1.8.

Для дослідження рослинної субстанції ППТЕГ на мікробіологічну чистоту було використано стандартні поживні середовища. Усі використані серії було перевірено на ростові якості відповідно НД шляхом інокуляції відповідних тест-штамів мікроорганізмів.

Вивчення проводили методом прямого посіву на рідкі поживні середовища, витримуючи зразки у термостатах та спостерігаючи за ними протягом 14 днів. Нейтралізацію антибактеріальних властивостей досліджуваних тест-зразків проводили з використанням інактиватора – полісорбату-80 та лецитину.

В табл. 4.10 наведено одержані результати досліджень щодо вивчення мікробіологічної чистоти рослинної субстанції ППТЕГ.

Таблиця 4.10

Визначення мікробіологічної чистоти рослинної субстанції ППТЕГ

Об'єкт дослідження	Число мікроорганізмів в 1 мл		Мікроорганізми	
	Бактерії КУО/мл	Гриби КУО/мл	<i>E. coli</i>	<i>Salmonella</i>
ППТЕГ	< 10	< 10	—	—

Проведеними випробуваннями було встановлено відсутність мікроорганізмів роду *E. coli* та *Salmonella*, загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) та грибів (ТУМС) не перевищувало для ТАМС – 10^4 , для ТУМС – 10^2 . Це переконливо свідчить про те, що досліджуваний екстракт густий витримує випробування на мікробіологічну чистоту відповідно до вимог ДФУ [27, 29].

Кількісне визначення. Вихідний розчин. 0,100 г екстракту розчиняють в етанолу (70 %, об/об) Р, доводять об'єм розчином етанолу (70 %, об/об) Р до 100,0 мл.

Випробовуваний розчин. 1,0 мл вихідного розчину доводять розчином етанолу (70 %, об/об) Р до об'єму 25,0 мл.

Компенсаційний розчин. Розчин етанолу (70 %, об/об) Р.

Відразу вимірюють оптичну густину (2.2.25) випробовуваного розчину за довжини хвилі 270 нм у кюветі із товщиною шару 10 мм, використовуючи як розчин порівняння компенсаційний розчин.

Вміст суми поліфенольних сполук, у перерахунку на *кислоту галову*, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$X = \frac{A \cdot 100 \cdot 25 \cdot 100}{E_{1\text{cm}}^{1\%} \cdot m \cdot 10 \cdot (100 - W)}, \quad (4.1)$$

де A – оптична густина випробовуваного розчину за довжини хвилі 270 нм;

$E_{1\text{cm}}^{1\%}$ – питомий показник поглинання *кислоти галової*, що дорівнює 527;

m – маса наважки екстракту, г;

W – втрата в масі при висушуванні екстракту.

Вміст поліфенольних сполук має бути не менше 8,0 %.

Таким чином, на підставі проведеного комплексу фізико-хімічних досліджень, нами було визначено параметри якості ППТЕГ та розроблено оновлений проєкт МКЯ у редакції II.

4.2 Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу таблеток на основі ППТЕГ

Розроблена нами рослинна субстанція ППТЕГ є досить чутливою до температурного фактору, а також до дії світла при зберіганні. Тому, з урахуванням специфіки рослинної субстанції ППТЕГ, при розробці складу та технології виготовлення таблетованої ЛФ необхідне власне використання таких параметрів технологічних операцій та стадій виробництва, які забезпечують необтяжливий режим отримання гранул на основі ППТЕГ з метою подальшого отримання таблеток.

Експериментальні зразки досліджуваних різних серій субстанції ППТЕГ піддавали дослідженням їх фізико-хімічних властивостей. Результати

випробувань, які наведені у табл. 4.11 свідчать про те, що вміст води в рослинній субстанції ППТЕГ коливався в межах 20,0–21,5 %.

Таблиця 4.11

Фізико-хімічні показники досліджуваних серій субстанції ППТЕГ

№ серії	№ зразка ППТЕГ	Вміст води, %	Вміст поліфенольних сполук у перерахунку на кислоту хлорогенову (не менше 8 %), %
1	011020	21,20 ± 0,50	10,05 ± 0,30
2	021020	20,30 ± 0,50	8,76 ± 0,10
3	031020	20,36 ± 0,50	9,35 ± 0,20
4	041020	21,50 ± 0,50	9,65 ± 0,10
5	051020	20,62 ± 0,50	10,02 ± 0,20

Вміст поліфенольних сполук в досліджуваних зразках ППТЕГ у перерахунку на кислоту хлорогенову становив не менше 8 %, що також відповідає встановленим вимогам МКЯ.

4.2.1 Обґрунтування вмісту субстанції ППТЕГ у складі твердої лікарської форми за умов ураження серця підвищеними дозами адреналіну

Сучасні ЛЗ, що використовуються при лікуванні захворювань серцево-судинної системи, здебільшого мають низку побічних ефектів. У зв'язку з цим для науковців все більшої стає актуальною проблема розробки й дослідження безпечних та ефективних лікарських препаратів для застосування в кардіології. Для лікування серцево-судинних захворювань усе частіше використовують фармакологічні препарати метаболічної та цитопротекторної дії рослинного походження, однак їх асортимент є досить обмеженим [18, 20].

Останні публікації у науковій медичній літературі засвідчують інтерес дослідників до створення лікарських фітозасобів на основі сировини перспективних видів лікарської вітчизняної флори, зокрема пастернаку посівного трави. Так, на основі фурукумаринів плодів пастернаку посівного одержано препарат «Пастинацин», який має здатність розширювати

периферичні судини і в'язцеві судини серця, усувати спазми бронхів і гладких м'язів черевної порожнини, виявляти помірну седативну дію, завдяки чому його рекомендовано для лікування стенокардії, кардіоневрозів з явищами спазму судин, спазмів ШКТ, жовчовивідних шляхів, нирок і сечоводів [103].

У зв'язку з цим, пошук та фармакологічні дослідження нових потенційних кардіопротекторів рослинного походження є перспективним напрямком сучасної медицини та фармації.

На першому етапі експерименту були проведені скринінгові дослідження щодо обґрунтування вмісту стандартизованої субстанції ППТЕГ у складі розроблюваної таблетованої ЛФ. Вивчення ефективності застосування рослинної субстанції ППТЕГ для корекції порушень в організмі щурів за умов ураження серця підвищеними дозами адреналіну проводили на базі Центральної науково-дослідної лабораторії НФаУ під керівництвом кандидата фармацевтичних наук, доцента кафедри біологічної хімії Галузінської Л. В. Як експериментальну біологічну модель «метаболічного» міокардиту було використано адреналінову модель, засновану на кардіотоксичному ефекті екзогенно введеного адреналіну [17, 69, 117].

Відомо, що після введення катехоламінів у експериментальних тварин розвиваються некротичні зміни в міокарді, розмір яких перебуває в прямій залежності від дози й тривалості дії фармакологічного агента, що чітко відтворюється в експерименті. Для моделювання катехоламінового некрозу як пошкоджувальний агент найчастіше використовують адреналін та ізопреналін (ізадрин). Модель катехоламінової міокардіодистрофії відтворювали шляхом одноразової ін'єкції 0,18 % розчину адреналіну підшкірно з розрахунку 0,5 мг/кг маси тіла тварини [33, 132]. Експеримент проводили згідно з методикою, що описано в розділі 2.

Результати вивчення впливу густого екстракту трави пастернаку на інтегральні показники стану білих щурів на моделі гострої адреналінової міокардіодистрофії наведено в табл. 4.12.

Таблиця 4.12

Вплив густого екстракту трави пастернаку на інтегральні показники стану білих щурів на моделі гострої адреналінової міокардіодистрофії ($M \pm m$, $n=5$)

Показник	Дослідні групи тварин				
	Інтакт	Контрольна патологія	ППТЕГ у дозі 100 мг/кг	ППТЕГ у дозі 200 мг/кг	Трикардин 30 мг/кг
КМ серця, г	0,294± 0,007	0,444± 0,016*	0,366± 0,017*/**	0,350± 0,014*/**	0,380± 0,007*/**

Примітка. * – відмінність достовірна щодо інтакту ($p \leq 0,05$); ** – відмінність достовірна щодо контрольної патології ($p \leq 0,05$); n – кількість тварин у групі.

Аналіз даних табл. 4.12 виявив, що показник КМ серця щурів групи контрольної патології у 1,5 рази перевищував аналогічний показник тварин з групи інтактного контролю, що опосередковано свідчить про наявність запального набряку.

Після лікування тварин екстрактом трави пастернаку в дозах 100 мг/кг та 200 мг/кг МКС збільшився в 1,25 та 1,2 рази порівняно з групою інтактних тварин, що свідчить про зменшення проявів ексудації порівняно з тваринами контрольної патології.

Кардіопротекторну дію густого екстракту трави пастернаку в дозі 100 мг/кг та 200 мг/кг доводить і виявлення антиексудативної активності досліджуваного засобу, яка склала 17,5 % та 21 % відповідно. Препарат порівняння «Трикардин» проявляв помірну кардіопротекторну дію та за показником КМ серця дещо поступався густому екстракту в дозах 100 мг/кг та 200 мг/кг.

Таким чином, встановлені кардіопротекторні властивості субстанції ППТЕГ та визначені ефективні дози, що стало обґрунтуванням вмісту субстанції ППТЕГ у складі твердої лікарської форми та актуальності її розробки для застосування в клініці серцево-судинних захворювань.

4.2.2 Вибір допоміжних речовин як складових для отримання таблеток на основі ППТЕГ

За розрахунками проведених доклінічних фармакологічних випробувань ППТЕГ до складу таблетованої ЛФ необхідно вводити 0,28 г екстракту густого. Слід відзначити, що застосування густого екстракту у складі розроблюваних на його основі таблеток не може бути проведено методом прямого пресування, а обов'язково слід провести попередньо грануляцію. Найбільш розповсюдженим у цьому відношенні вважається метод вологої грануляції, що є найбільш прийнятним при розробці фітопрепаратів з рослинними екстрактами.

Методом математичного планування експерименту (МПЕ) нами було проведено попередній підбір складу таблеток з вмістом рослинної субстанції ППТЕГ. В роботі були використані такі групи ДР (табл. 4.13): наповнювачі, розпушувачі, дезінтегранти та антифрикційні речовини.

Таблиця 4.13

Фактори та їх рівні, які вивчалися в процесі вибору допоміжних речовин у складі грануляту

Фактори	Рівні факторів	Відсоткове співвідношення у складі таблеток
А – наповнювач	a ₁ – МКЦ 101 a ₂ – МКЦ 102 a ₃ – лактози моногідрат a ₄ – Prosolv HD 90	35 %
В – розпушувач	b ₁ – неусилін UFL 2 b ₂ – крохмаль кукурудзяний b ₃ – крохмаль картопляний b ₄ – неосорб – 100	7 %
С – дезінтегрант	c ₁ – натрію карбоксиметилкрохмаль c ₂ – плаздон c ₃ – поліплаздон XL10 c ₄ – натрію КМЦ	10 %
Д – антифрикційна речовина	d ₁ – тальк d ₂ – магнію стеарат d ₃ – аеросил d ₄ – кальцію стеарат	1 %

Наведені групи ДР були поділені на рівні факторів, що досліджувалися методом чотирифакторного експерименту на основі греко-латинського квадрата. В якості відгуків виступали такі показники грануляту та таблеток на основі ППТЕГ:

y_1 та y_1' – плинність маси для таблетування, с/100 г;

y_2 та y_2' – насипна густина г/см³;

y_3 та y_3' – розпадання таблеток, хв;

y_4 та y_4' – стійкість таблеток до роздавлювання, Н;

y_5 та y_5' – стиранність таблеток, %.

Фармако-технологічні показники отриманих гранулятів визначали за методиками, наведеними в ДФУ (розділ 2). Таблетки одержували на гідравлічному таблетковому пресі з використанням прес-інструменту діаметром 11 мм під дією тиску 120 МПа та визначали міцність отриманих таблеток на приладі марки ТВТ компанії «Ервека» (Німеччина). Відсоткова кількість ППТЕГ у складі розроблених модельних сумішей складала 47,0 %.

Дослідження проводили при двох повтореннях, середнє значення використовували для розрахунків визначення взаємодії між факторами. Результати досліджень фармако-технологічних показників якості отриманого грануляту і таблеток з ППТЕГ наведено в табл. 4.14.

Залежність показників грануляту та таблеток від факторів наведено на рис. 4.3 – 4.5 та табл. 4.15 – 4.19.

Згідно проведених досліджень щодо впливу ДР на плинність грануляту було встановлено, що найбільший вплив проявляють антифрикційні речовини, що є цілком природним явищем.

Мінімальний час показав аеросил – 8,7 с. Щодо впливу інших ДР, то ранжування виглядає наступним чином: $D > C > A > B > res.$

.

Таблиця 4.14

Матриця планування експерименту отримання грануляту з ППТЕГ та таблеток на його основі

Фактори				Відгуки									
A	B	C	D	y ₁	y ₁ '	y ₂	y ₂ '	y ₃	y ₃ '	y ₄	y ₄ '	y ₅	y ₅ '
a ₁	b ₁	c ₁	d ₂	0,71	0,68	0,78	0,81	11,5	13	123	125	0,52	0,55
a ₁	b ₂	c ₂	d ₃	0,62	0,68	0,62	0,68	27,5	25	88	92	0,78	0,91
a ₁	b ₃	c ₃	d ₄	0,91	0,93	0,91	0,93	6	5,5	152	140	0,9	0,81
a ₁	b ₄	c ₄	d ₁	0,71	0,69	0,71	0,69	10,2	10,5	95	92	0,79	0,71
a ₂	b ₁	c ₄	d ₄	0,52	0,49	0,52	0,49	15,2	15	99	99	0,67	0,76
a ₂	b ₂	c ₃	d ₁	0,57	0,54	0,57	0,54	14,8	14,3	113	110	1,01	0,85
a ₂	b ₃	c ₂	d ₃	0,6	0,55	0,6	0,55	18	18	84	80	0,99	1,13
a ₂	b ₄	c ₁	d ₂	0,48	0,51	0,48	0,51	30	31	102	98	1,02	1,12
a ₃	b ₁	c ₃	d ₃	0,55	0,47	0,55	0,47	11	10	87	85	0,93	0,97
a ₃	b ₂	c ₄	d ₄	0,45	0,51	0,45	0,51	13,5	15	85	74	1,2	1,15
a ₃	b ₃	c ₁	d ₂	0,54	0,58	0,54	0,58	18,5	18	127	124	1,02	0,91
a ₃	b ₄	c ₂	d ₁	0,35	0,33	0,35	0,33	19	19	55	52	1,5	1,61
a ₄	b ₁	c ₂	d ₂	0,54	0,45	0,54	0,45	17	17,5	58	57	1,2	1,15
a ₄	b ₂	c ₁	d ₁	0,31	0,33	0,31	0,33	35	32	51	54	1,8	1,7
a ₄	b ₃	c ₄	d ₃	0,42	0,35	0,42	0,35	14	14,4	111	108	1,1	0,96
a ₄	b ₄	c ₃	d ₄	0,35	0,39	0,35	0,41	17	17,2	68	72	1,3	1,3

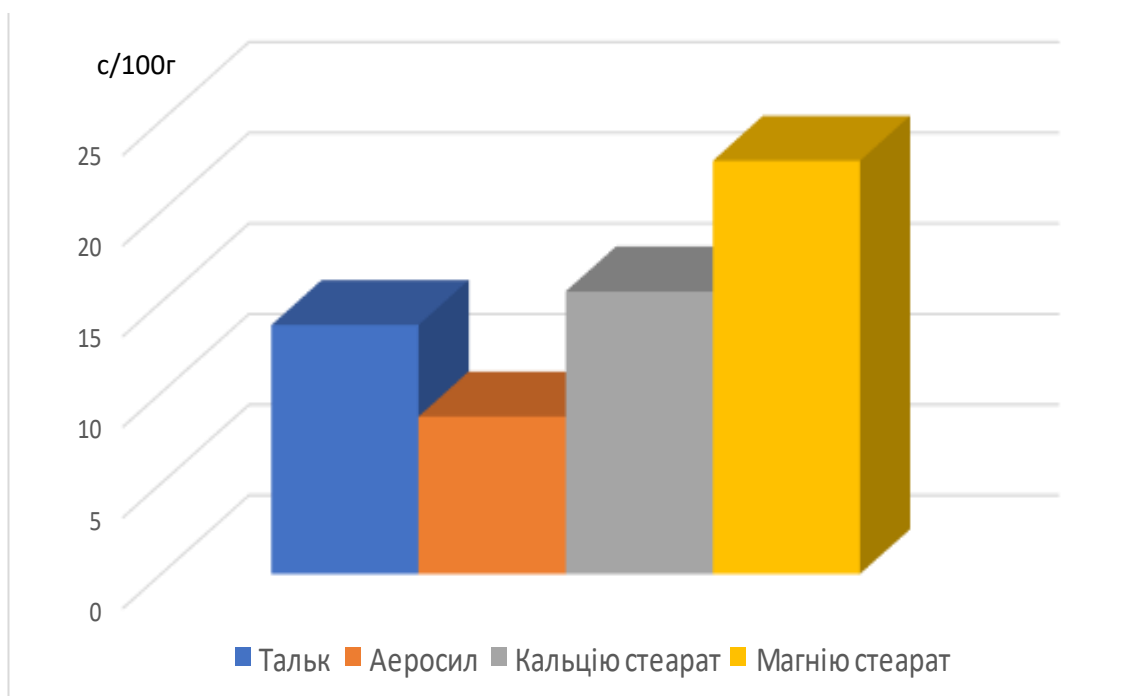


Рис. 4.3 Вплив антифрикційних речовин на плинність маси для таблетування

З кожної групи речовин визначено субстанцію, що найкраще впливає на показник плинності таблеткової маси (табл. 4.15).

Таблиця 4.15

Вплив факторів та їх рівнів на плинність таблеткової маси з ППТЕГ

Рівень фактору	Пріоритети рівнів факторів (за мінімальним часом c^{-1})	Числовий показник, $c/100 \text{ г}$
A	$a_1 = a_4 > a_3 > a_2$	$12,49 = 12,52 > 16,29 > 19,58$
B	$b_3 = b_4 > b_2 = b_1$	$12,11 = 12,66 > 17,76 = 18,34$
C	$c_1 = c_3 = c_2 > c_4$	$10,36 = 12,59 = 15,11 > 22,78$
D	$d_2 > d_1 = d_3 > d_4$	$8,68 > 13,74 = 15,58 > 22,86$

Ранжований ряд переваг факторів для оптимальної насипної густини отриманої таблеткової маси (y_1) має такий вигляд: $A > B > D > C > \text{res.}$

На рис. 4.4. та 4.5 представлено значення кожного фактору на насипну густину. За результатами досліджень серед наповнювачів найбільшу насипну густину забезпечує МКЦ 101 ($0,766 \text{ г/см}^3$).

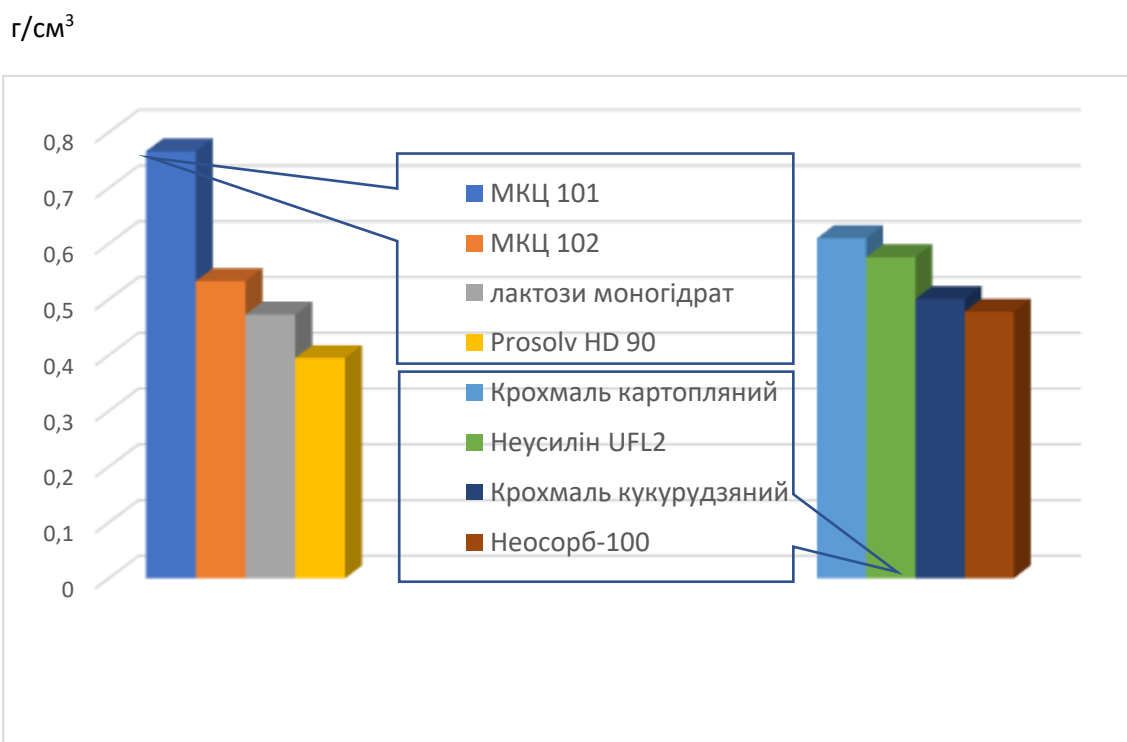


Рис. 4.4 Вплив наповнювача та розпушувача на насипну густину маси для таблетування

Загалом ряд переваг при використанні наповнювачів виглядає таким чином: МКЦ 101 (0,766 г/см³) > МКЦ 102 (0,533 г/см³) > лактози моногідрат (0,473 г/см³) > Prosolv HD 90 (0,395 г/см³). Серед розпушувачів найбільшу насипну густину забезпечувала речовина – крохмаль картопляний. Ряд переваг серед розпушувачів можна представити наступним чином: крохмаль картопляний (0,610 г/см³) > неусилін UFL 2 (0,576 г/см³) > крохмаль кукурудзяний (0,501 г/см³) > неосорб 100 (0,478 г/см³).

Згідно даних експерименту поліплаздон XL10 (0,591 г/см³) має найвищий показник у порівнянні з іншими дезінтегрантами. Натрію карбоксиметилкрохмаль (0,543 г/см³), натрію КМЦ (0,518 г/см³) та плаздон (0,515 г/см³) мають показники рівні за значенням.

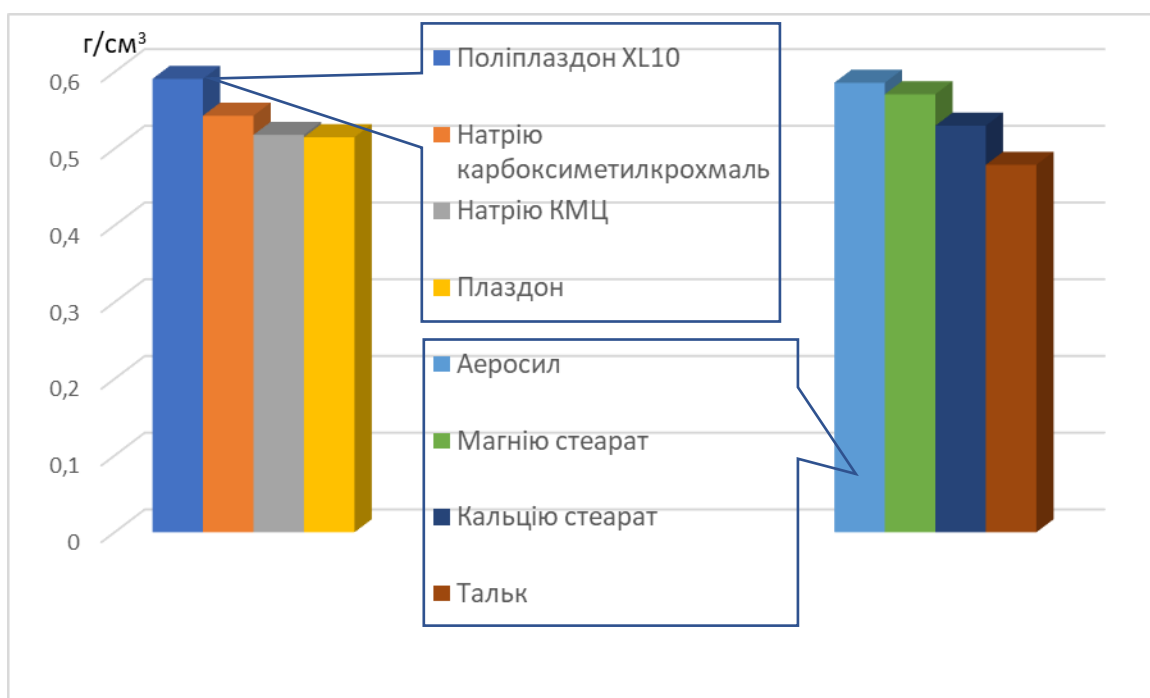


Рис. 4.5 Вплив дезінтегранту та антифрикційної речовини на насипну густину маси для таблетування

Найменший вплив на густину мали речовини, що використовувалися в якості антифрикційної речовини. Дані речовини мали такі показники: аеросил ($0,586 \text{ г/см}^3$) > магнію стеарат ($0,571 \text{ г/см}^3$) > кальцію стеарат ($0,530 \text{ г/см}^3$) > тальк ($0,479 \text{ г/см}^3$). За ранжуванням насипна густина в залежності від факторів розташована в такій послідовності (табл. 4.16).

Таблиця 4.16

Вплив факторів та їх рівнів на насипну густину

Рівень фактору	Пріоритети рівнів факторів	Числовий показник, хв
A	$a_1 > a_2 > a_3 > a_4$	$0,766 > 0,533 > 0,473 > 0,395$
B	$b_3 = b_1 > b_2 = b_4$	$0,610 = 0,576 > 0,501 = 0,478$
C	$c_3 > c_1 = c_4 = c_2$	$0,591 > 0,543 = 0,518 = 0,515$
D	$d_2 = d_4 > d_3 > d_1$	$0,586 = 0,571 > 0,530 > 0,479$

Розроблені гранули піддавалися таблетуванню на лабораторному таблетпресі та перевірялися за показниками ДФУ: розпадання таблеток, стійкість до роздавлювання та стиранність. Вплив обраних для розробки модельних зразків допоміжних речовин на розпадання таблеток представлено в табл. 4.16. За отриманими результатами, можна зробити висновок, що

більшість дослідних зразків знаходяться на граничній межі розпадання або зовсім не витримують тест за вимогами ДФУ (не більше 15 хв).

Максимальний вплив на час розпадання мають речовини фактору С (дезінтегратор). Мінімальний вплив, що очікувано, мають антифрикційні речовини: $C > B > A > D > \text{res}$. За ранжуванням від мінімального до максимального часу розпадання рівні факторів розташовані в такій послідовності (табл. 4.17).

Таблиця 4.17

Вплив факторів та їх рівнів на час розпадання

Рівень фактору	Пріоритети рівнів факторів	Числовий показник, хв
A	$a_1=a_3>a_2=a_4$	$13,65 = 15,5 > 19,54 = 20,51$
B	$b_1=b_3>b_4=b_2$	$13,78 = 14,05 > 19,24 = 22,14$
C	$c_3=c_4>c_2=c_1$	$11,98 = 13,47 > 2,12 = 23,63$
D	$d_4>d_3=d_1=d_2$	$13,05 > 17,24 = 19,56 = 19,35$

Проведенні дослідження таблеток на стійкість показали, що найбільший вплив на цей технологічний параметр мають речовини, що належать до групи наповнювачів. Найменше значення на цей показник мають антифрикційні речовини. Ряд переваг впливу ДР на стійкість розташований таким чином: $A > B > C > D$.

У табл. 4.18 наведено дані щодо ранжування кожного рівня факторів та ефективність їх впливу на стійкість таблетки.

Таблиця 4.18

Вплив факторів та їх рівнів на стійкість таблеток

Рівень фактору	Пріоритети рівнів факторів	Числовий показник, Н
A	$a_1>a_2>a_3>a_4$	$113,37 > 98,13 > 86,13 > 72,38$
B	$b_3>b_1>b_2>b_4$	$115,75 > 91,63 > 83,38 > 79,25$
C	$c_3>c_1>c_4>c_2$	$103,38 > 100,5 > 95,38 > 70,75$
D	$d_2 > d_4 > d_3 > d_1$	$116,89 > 100,26 > 96,03 > 89,59$

Аналізуючи результати досліджень визначення стираності таблеток, було визначено, що ряд переваг серед факторів має наступний вигляд: $A > B > D > C > \text{res}$. Найбільше значення має наповнювач у складі таблетки.

Слід зазначити, що показники більшості модельних зразків не відповідають вимогам ДФУ. В табл. 4.19 наведено дані щодо ранжування кожного рівня факторів та ефективність їх впливу.

Таблиця 4.19

Вплив факторів та їх рівнів на стираність таблеток

Рівень фактору	Пріоритети рівнів факторів	Числовий показник, %
A	$a_1 > a_2 > a_3 > a_4$	$0,75 > 0,94 > 1,16 > 1,31$
B	$b_1 = b_3 > b_4 = b_2$	$0,84 = 0,98 > 1,17 = 1,18$
C	$c_4 = c_3 > c_1 = c_2$	$0,92 = 1,01 > 1,08 = 1,16$
D	$d_2 = d_3 = d_4 > d_1$	$0,94 = 0,97 = 1,01 > 1,25$

Аналізуючи результати проведених експериментальних досліджень із використанням математичної моделі на основі греко-латинського квадрата, можна прогнозувати найбільш оптимальні ДР, що забезпечать отримання таблеток із вмістом ППТЕГ.

За результатами проведених досліджень можна прогнозувати найбільш оптимальний склад ДР (табл. 4.20).

Таблиця 4.20

Ранжування рівнів факторів за фармако-технологічними показниками модельних зразків

Фактори	Фармакотехнологічні показники	Ранжування рівнів факторів
А (наповнювач)	плинність маси для таблетування, с/100г	$a_1 = a_4 > a_3 > a_2$
	насипна густина г/см ³	$a_1 > a_2 > a_3 > a_4$
	розпадання таблеток, хв	$a_1 = a_3 > a_2 = a_4$
	стійкість таблеток до роздавлювання, Н;	$a_1 > a_2 > a_3 > a_4$
	стиранність таблеток, %.	$a_1 > a_2 > a_3 > a_4$
В – розпушувач	плинність маси для таблетування, с/100г	$b_3 = b_4 > b_2 = b_1$
	насипна густина г/см ³	$b_3 = b_1 > b_2 = b_4$
	розпадання таблеток, хв	$b_1 = b_3 > b_4 = b_2$
	стійкість таблеток до роздавлювання, Н;	$b_3 > b_1 > b_2 > b_4$
	стиранність таблеток, %.	$b_1 = b_3 > b_4 = b_2$
С – дезінтегрант	плинність маси для таблетування, с/100г	$c_1 = c_3 = c_2 > c_4$
	насипна густина г/см ³	$c_3 > c_1 = c_4 = c_2$
	розпадання таблеток, хв	$c_3 = c_4 > c_2 = c_1$
	стійкість таблеток до роздавлювання, Н;	$c_3 > c_1 > c_4 > c_2$
	стиранність таблеток, %.	$c_4 = c_3 > c_1 = c_2$

D – антифрикційна речовина	плинність маси для таблетування, с/100г	$d_2 > d_1 = d_3 > d_4$
	насипна густина г/см ³	$d_2 = d_4 > d_3 > d_1$
	розпадання таблеток, хв	$d_4 > d_3 = d_1 = d_2$
	стійкість таблеток до роздавлення, Н;	$d_2 > d_4 > d_3 > d_1$
	стиранність таблеток, %.	$d_2 = d_3 = d_4 > d_1$

Таким чином, згідно одержаних даних, що наведені в табл. 4.20 в подальших дослідженнях щодо розробки твердої ЛФ із вмістом ППТЕГ слід приділити увагу наступним ДР: МКЦ 101 (наповнювач), крохмаль картопляний (розпушувач), поліплаздон XL-10 (супердезінтегрант) та аеросил (антифрикційна речовина).

В сучасних умовах виробництва фітохімічних препаратів, як правило, вміст вологи в одержаних густих екстрактах також визначає й їх реологічні властивості, які впливають на вибір технологічних прийомів при отриманні таблетованих лікарських форм (ТЛФ).

З наукових джерел літератури відомо, що введення густих екстрактів у таблеткову масу без попередньої їх модифікації у сипкий стан є найбільш раціональним та прийнятним [8, 115, 116]. У зв'язку з цим, нами було проведено фармако-технологічні дослідження з вибору носіїв для фітосубстанції ППТЕГ.

З цією метою були використані наступні допоміжні речовини, які піддавали фармако-технологічним випробуванням: мікрокристалічна целюлоза (МКЦ), пласдон S 630, Neusilin, Fujicalin, Compril O, неосорб–100, клептоза та мікроцелак.

Експериментальні тест-зразки готували шляхом змішування субстанції ППТЕГ з відповідним носієм до отримання сипкого порошку. Залишковий вміст вологи у всіх зразках складав 18–20 %.

Склад досліджуваних експериментальних тест-зразків наведено в табл. 4.21.

Таблиця 4.21

Кількість носіїв у складі зразків

№ п/п зразка	Назва носія	Необхідна кількість носія для одержання порошкової маси, %
1	Неосорб–100	45
2	Compri O	65
3	Fujicalin	48
4	Neusilin	35
5	Пласдон S 630	45
6	МКЦ	43
7	Клептоза	60
8	Мікроцелак	55

Наступним етапом необхідно було визначити кінетику вологопоглинання досліджуваних тест-зразків при 100 % вологості.

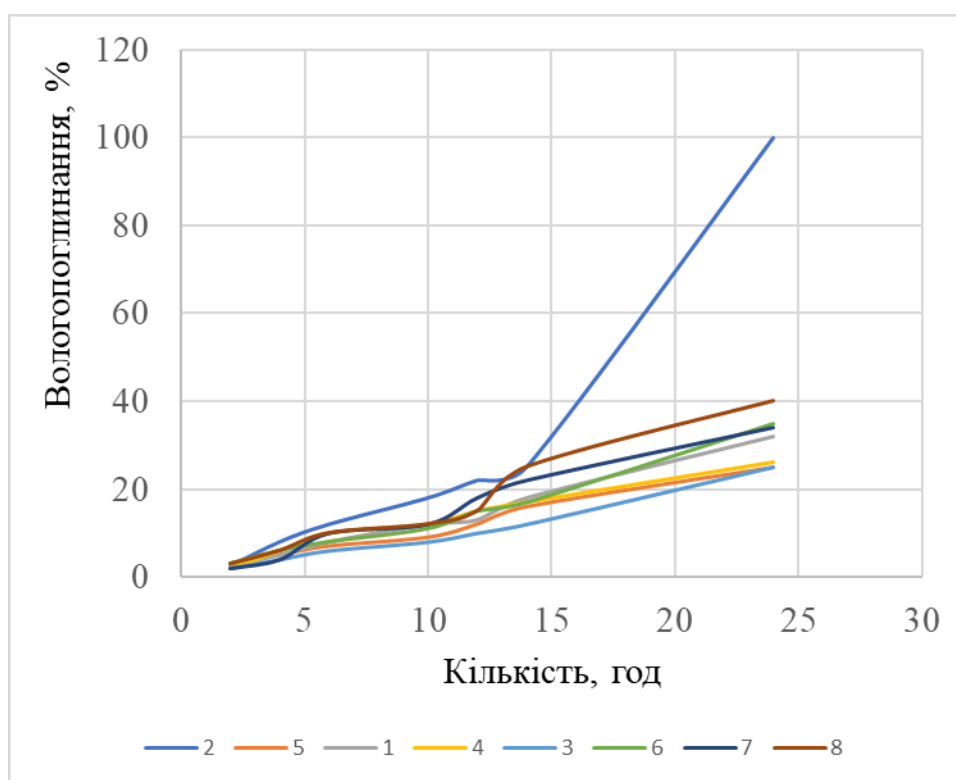


Рис. 4.6 Кінетика вологопоглинання тест-зразків ППТЕГ з досліджуваними носіями: де: 1 – Мікроцелак; 2 – Compri O; 3 – МКЦ; 4 – Fujicalin; 5 – Клептоза; 6 – Neusilin; 7 – Пласдон S630; 8 – Неосорб–100

Як видно з даних, наведених на рис. 4.6, усі тест-зразки виявляли високу гігроскопічність. У період за 24 год. зразки поглинали від 25 % до 100 % вологи. Це свідчить про недоцільність попереднього переведення густого екстракту у сипкий стан з використанням досліджуваних носіїв, у зв'язку з високими значеннями вологопоглинаючої здатності отриманих систем.

Гранули отримували шляхом змішування екстракту густого з допоміжними речовинами з наступним гранулюванням крізь сітку з діаметром отворів 2,5 мм. Вологі гранули висушували при температурі (50–60) °С до залишкового вологовмісту в межах $(2,5 \pm 0,5) \%$.

Далі було виготовлено п'ять складів експериментальних зразків сумішей, до яких як допоміжні речовини вводили: МКЦ, Fujicalin, клептозу, Кросповідон XL 10 та Пласдон S 630. Кожну речовину обирали у відповідності з їх функціональним призначенням. Так, МКЦ додавали з метою поліпшення технологічних властивостей таблеток (зв'язувальну речовину та як розпушувач). Fujicalin – з метою покращення текучості, зниження варіації ваги таблетки та покращення однорідності вмісту АФІ.

Слід також відзначити, що Fujicalin, завдяки своїм унікальним властивостям здатності щодо пресування, використовується у виробництві більш тонких таблеток. Крім того, ця речовина може частково або повністю замінювати МКЦ. Клептозу до складу зразків вводили, як стабілізатор та з метою покращення розчинення таблеток.

Крохмаль картопляний – як розпушувальну речовину. У складі таблеток крохмаль утворює систему капілярів, через які легко проникає вода. Також до складу сумішей було введено Кросповідон XL 10 та Пласдон S 630, які вважають нерозчинними у воді таблетковими дезінтегрантами та розпушувачами.

Результати проведених фармако-технологічних випробувань зразків сумішей ППТЕГ з вище зазначеними допоміжними речовинами представлені в табл. 4.22.

Таблиця 4.22

**Фармако-технологічні властивості досліджуваних складів тест-зразків
таблеток ППТЕГ з допоміжними речовинами**

Склад таблеткової суміші			Показник випробування			
Склади	г	%	Текучість, с	Індекс Гауснера	Насипна маса, г/мл	Індекс Карра
1	2	3	4	5	6	7
Склад № 1						
ППТЕГ	0,28	41,7				
МКЦ	0,25	37,33				
Крохмаль	0,03	4,47	32,50 ± 0,13	1,30	0,540 ± 0,030	22,86
картопляний						
Пласдон S630	0,10	15				
Кремнію діоксид	0,01	1,5				
Загальна маса	0,67	100				
Склад № 2						
ППТЕГ	0,28	41,7				
МКЦ	0,13	19,41	26,50 ± 0,11	1,11	0,460 ± 0,010	17,53
Фуджікалін	0,25	37,33				
Кремнію діоксид	0,01	1,5				
Загальна маса	0,67	100				
Склад № 3						
ППТЕГ	0,28	41,7				
Крохмаль			32,20 ± 0,13	1,31	0,480 ± 0,020	21,24
картопляний	0,13	19,41				
Мікроцелак	0,25	37,33				
Кремнію діоксид	0,01	1,5				
Загальна маса	0,67	100				
Склад № 4						
ППТЕГ	0,28	41,7				
Клептоза	0,28	41,7	32,20 ± 0,13	1,42	0,57 ± 0,030	23,24
МКЦ	0,10	15,0				
Кремнію діоксид	0,01	1,5				
Загальна маса	0,67	100				
Склад № 5						
ППТЕГ	0,28	41,7				
МКЦ	0,25	37,3				
Крохмаль			21,50 ± 0,09	1,06	0,450 ± 0,010	11,04
картопляний	0,05	7,5				
Кросповідон	0,08	12,0				
XL 10						
Кремнію діоксид	0,01	1,5				
Загальна маса	0,67	100				

Досліджувані склади тест-зразків сумішей ППТЕГ з допоміжними речовинами (табл. 4.22) піддавали сухому гранулюванню крізь сито з розміром отворів сітки 2 мм, що забезпечує одержання якісних гранул з незначним вмістом дрібної фракції, з розміром часток менше 0,2 мм. Склад досліджуваних тест-зразків та їх фармако-технологічні властивості наведені в табл. 4.22, за одержаними результатами якої було встановлено, що усі випробовувані суміші проявляли задовільні показники щодо їх текучості, про що свідчить значення індексу Карра. За показниками Індекса Гауснера найбільш оптимальним його значенням відповідали зразки складів № 2 та № 5.

Наступним етапом було проведено вивчення гранулометричного складу експериментальних тест-зразків для запропонованих нами складів №№ 1–5.

Фракційний (гранулометричний) склад визначає показник однорідності гранул, що досить сильно впливає на рівномірність засипання маси у матричний простір таблеткової машини, і відповідно на показник однорідності маси таблеток. Результати проведених досліджень представлені в табл. 4.23.

Таблиця 4.23

**Результати дослідження гранулометричного складу для отриманих
гранул тест-зразків таблеток складів №№ 1–5**

Найменування досліджуваного показника гранул	Номер складу				
	1	2	3	4	5
Гранулометричний склад, %					
1000 мкм та більше	15,8	38,3	30,2	26,2	37,2
710 мкм	9,3	14,4	12,8	10,8	21,8
500 мкм	10,2	12,0	13,4	8,4	13,4
355 мкм	12,3	15,7	18,5	10,5	10,5
180 мкм	32,4	9,3	7,0	26,0	9,0
63 мкм	10,5	10,3	18,1	18,1	8,1

За одержаними результатами, представленими в табл. 4.23 можна зробити висновок, що технологічні показники якості гранул досліджуваних тест-зразків складів № 2 та № 5 є більш однорідними.

Наступним етапом випробувань необхідно було дослідити властивості вище зазначених складів щодо показника вологопоглинання при 100 % вологості. Одержані дані, які наведені на рис. 4.4 свідчать про те, що приріст води для тест-зразку складу № 2 через 24 години складав 15 %, а для тест-зразку складу № 5 – 11 % відповідно.

Далі досліджувані тест-зразки таблеток складів № 2 та № 5, відібрані для подальшого експерименту пресували на таблетковому пресі з діаметром пуансонів 11 мм та піддавали їх фармако-технологічним випробуванням.

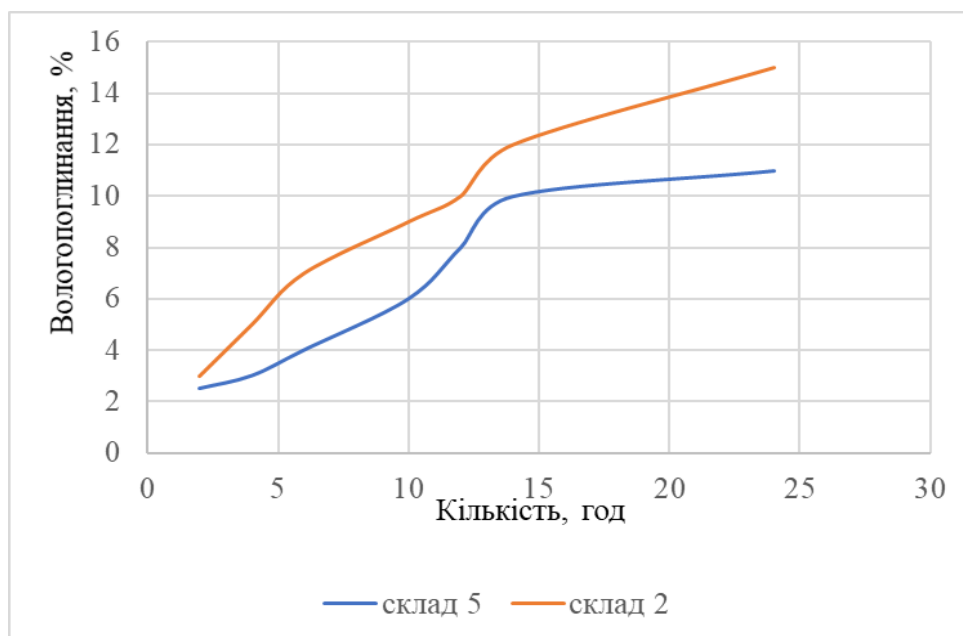


Рис. 4.7 Кінетика вологопоглинання тест-зразків складів таблеток №2 та №5

З цією метою для остаточного вибору найбільш оптимального складу таблеток нами було проведено дослідження щодо стійкості до роздавлювання та розпадання. Отримані результати наведено в табл. 4.24.

Одержані результати, що наведені в табл. 4.24 свідчать про те, що стійкість до роздавлювання обох складів досліджуваних зразків таблеток були однаковими та відповідали вимогам ДФУ, однак показники розпадання

для зразка складу № 5 були значно кращими, у зв'язку з чим, даний склад і було обрано для подальших досліджень.

Таблиця 4.24

Дослідження фармако-технологічних властивостей

тест-зразків таблеток складів № 2 та № 5

Склад таблеток			Розпадання, хв	Стійкість до роздавлювання, Н
Склади	г	%		
Склад № 2			10,00 ± 0,73	75,00 ± 2,34
ППТЕГ	0,28	41,7		
МКЦ	0,13	19,41		
Фуджікалін	0,25	37,33		
Кремнію діоксид	0,01	1,5		
Загальна маса	0,67	100		
Склад № 5			4,02 ± 0,16	75,00 ± 2,24
ППТЕГ	0,28	41,7		
МКЦ	0,25	37,3		
Крохмаль картопляний	0,05	7,5		
Кросповідон XL 10 Кремнію діоксид	0,08	12,0		
Загальна маса	0,01	1,5		
	0,67	100		

Зважаючи на гігроскопічність гранул, одержаних на основі рослинної субстанції ППТЕГ з допоміжними речовинами, як опудрювальну речовину нами було використано аеросил.

Відомо, що для забезпечення плинності таблеткових мас аеросил в оптимальній кількості створює сприятливі умови, завдяки значній питомій поверхні та однорідності часток сферичної форми. Тому, для визначення відповідної оптимальної кількості даної допоміжної речовини й було присвячено наступний етап наших подальших досліджень.

Вплив плинності таблеткових мас досліджувався в залежності від кількості в них аеросилу починаючи з концентрації 0,1 %. Результати проведених досліджень наведені на рис. 4.8, які свідчать про те, що при наявності аеросилу у таблетковій масі до 1 %, плинність її збільшується, а при введенні концентрації більш ніж 1 %, даний показник поступово повільно зменшується. Найбільш оптимальною кількістю аеросилу в

досліджуваних зразках таблеткових мас було обрано концентрацію на рівні 0,75–1,0 %.

Слід відзначити, що аеросил у складі досліджуваних зразків таблеток в оптимальній кількості покращує не тільки плинність таблеткової маси, але й є речовиною, що сприяє виштовхуванню таблеток з матриці. У зв'язку з цим, для створення пластичної, змащувальної плівки на поверхні прес-інструменту також доцільним можливе введення солі стеаринової кислоти – магнію стеарату в меншій кількості ніж концентрація 1 %, оскільки відомо, що внаслідок виявлення гідрофобних властивостей, солі стеаринової кислоти можуть дещо погіршувати розпадання та зменшувати міцність таблеток.

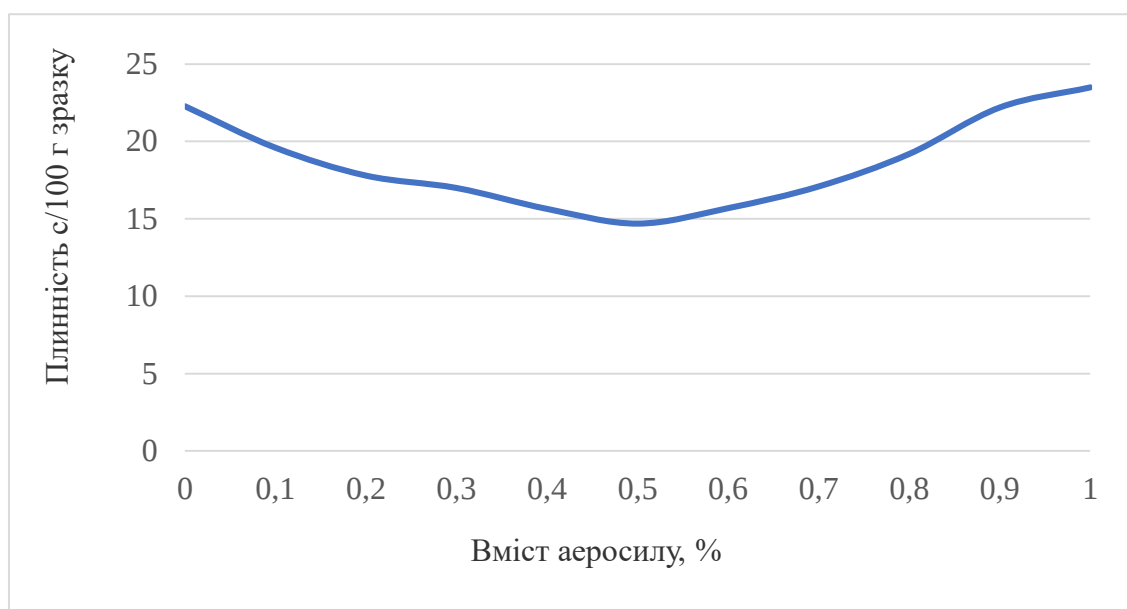


Рис. 4.8 Дослідження плинності тест-зразків таблеткових мас в залежності від концентрації в них аеросилу

При відпрацюванні технології отримання досліджуваних тест-зразків таблеток було встановлено, що значний вплив на показники якості таблеток, зокрема на однорідність поверхні таблеток та стійкість таблеток до роздавлювання, має залишкова вологість таблеткової маси. Вибір оптимальної залишкової вологості маси проводили, досліджуючи таблеткові маси, що підлягали пресуванню з різними показниками вмісту вологи. Результати експериментальних досліджень, наведені в табл. 4.25, свідчать

про те, що при вмісті вологи в таблетковій масі більше 3,5 % спостерігається не якісний зовнішній вигляд таблеток та їх підлипання до прес-інструменту. При вологовмісті менше 2 % спостерігається розшаровування таблеток.

Таким чином, на підставі проведених фармако-технологічних досліджень нами було встановлено, що оптимальний залишковий вміст вологи в масі для таблетування має знаходитись в межах $2,5 \pm 0,5$ %.

Відомо, що для одержання якісних таблеток, досить важливим параметром у цьому відношенні є оптимальний тиск пресування, який забезпечує необхідний час розпадання та оптимальні значення стираності для одержаних таблеток.

Таблиця 4.25

Вплив залишкового вологовмісту таблеткової маси на процес пресування та якість отриманих таблеток

Вміст вологи у таблетковій масі, %	Показники якості одержаних таблеток		Спостереження
	Стійкість до роздавлювання, Н	Стираність, %	
Більше 8,0	—	—	Сильне підлипання таблеток до прес-інструменту
$6,0 \pm 0,32$	$70,0 \pm 5,0$	$0,46 \pm 0,01$	Поверхня таблеток з вкрапленнями. Часткове підлипання
$4,0 \pm 0,45$	$66,0 \pm 3,0$	$0,34 \pm 0,02$	Відсутній блиск таблеток
$2,5 \pm 0,5$	$75,0 \pm 5,0$	$0,27 \pm 0,04$	Зовнішній вигляд таблеток задовільний, підлипання відсутнє
$1,5 \pm 0,25$	$57,0 \pm 3,0$	—	Спостерігається розшарування таблеток

Примітка. n=5, P=95%.

З цією метою були досліджені залежності показників розпадання та стираності таблеток від тиску їх пресування. Результати наведені на рис. 4.9.

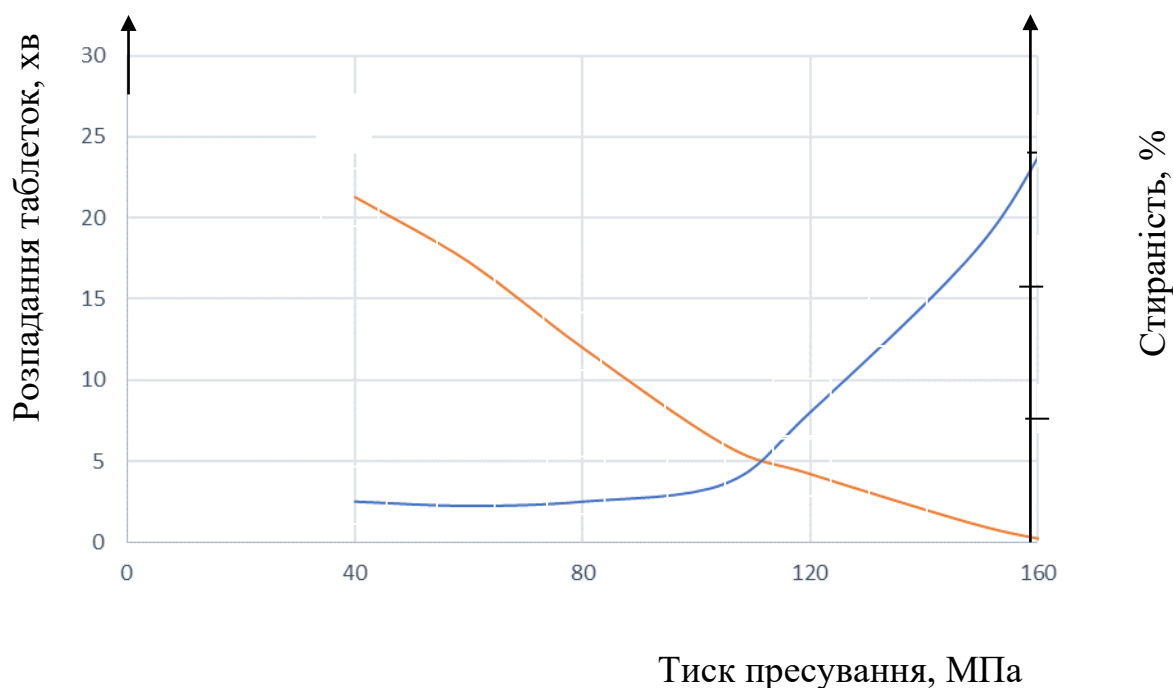


Рис. 4.9 Залежність часу розпадання та стираності таблеток від тиску пресування, де: - - - стираність; — розпадання

З наведених результатів, представлених на рис. 4.9, видно, що найбільш оптимальним є значення тиску пресування у межах 110 МПа, який забезпечує розпадання таблеток у протягом 5–6 хв. та необхідну стираність на рівні 0,2–0,3 %.

Таким чином, на підставі проведених фізико-хімічних, фармако-технологічних та доклінічних фармакологічних досліджень нами було розроблено оптимальний склад таблеток на основі рослинної субстанції ППТЕГ та дозволених до медичного застосування допоміжних речовин під умовною назвою «Пастинокард» для лікування ССЗ наступного складу [104]:

	г	%
Пастернаку посівного трави екстракту густого	0,28	41,7
Целюлози мікрокристалічної (МКЦ)	0,25	37,3
Крохмалю картопляного	0,05	7,5
Кросповідону XL 10	0,08	12,0
Кремнію діоксиду колоїдного (аеросилу)	0,01	1,5
Загальна маса таблетки:	0,67	100

4.3 Дослідження з розробки технології таблеток «Пастинокард»

На основі ряду проведених експериментальних досліджень запропоновано оптимальну технологію виробництва таблеток «Пастинокард», розроблених на основі рослинної субстанції ППТЕГ з додаванням вищезазначених допоміжних речовин та розроблено проекти технологічного регламенту (ТР) із врахуванням технологічного обладнання виробничої дільниці цеху ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» (м. Харків), (акт апробації ТР від 30.06.2021 р.). Таблетки «Пастинокард» отримували методом вологої грануляції наступним чином: відважували необхідну кількість рослинної субстанції ППТЕГ, мікрокристалічної целюлози, крохмалю картопляного, кросповідону XL 10 та кремнію діоксиду колоїдного (аеросилу). До змішувача завантажували допоміжні речовини: мікрокристалічну целюлозу, крохмаль картопляний та кросповідон XL 10, ретельно перемішували протягом 5-10 хвилин. До зваженої субстанції ППТЕГ додавали спочатку третю частину суміші допоміжних речовин та перемішували до повного їх розподілення. Після отримання однорідної маси додавали залишок допоміжних речовин та перемішували до рівномірного розподілення компонентів і передавали на стадію вологого гранулювання.

Гранулювання проводили крізь сітку з розміром отворів 3,0–2,5 мм та сушили при температурі 55-60 °С до залишкової вологи 2,0-3,0 %. Висушену масу піддавали сухому гранулюванню, одержаний гранулят опудрювали кремнію діоксидом колоїдним (аеросилом) і знову ретельно перемішували до рівномірного розподілу компонентів таблеткової маси, після чого таблетували та знепилювали.

На рис. 4.10 представлена блок-схема технологічного процесу виготовлення таблеток «Пастинокард» в промислових умовах з постадійним описом технологічних стадій їх виробництва.

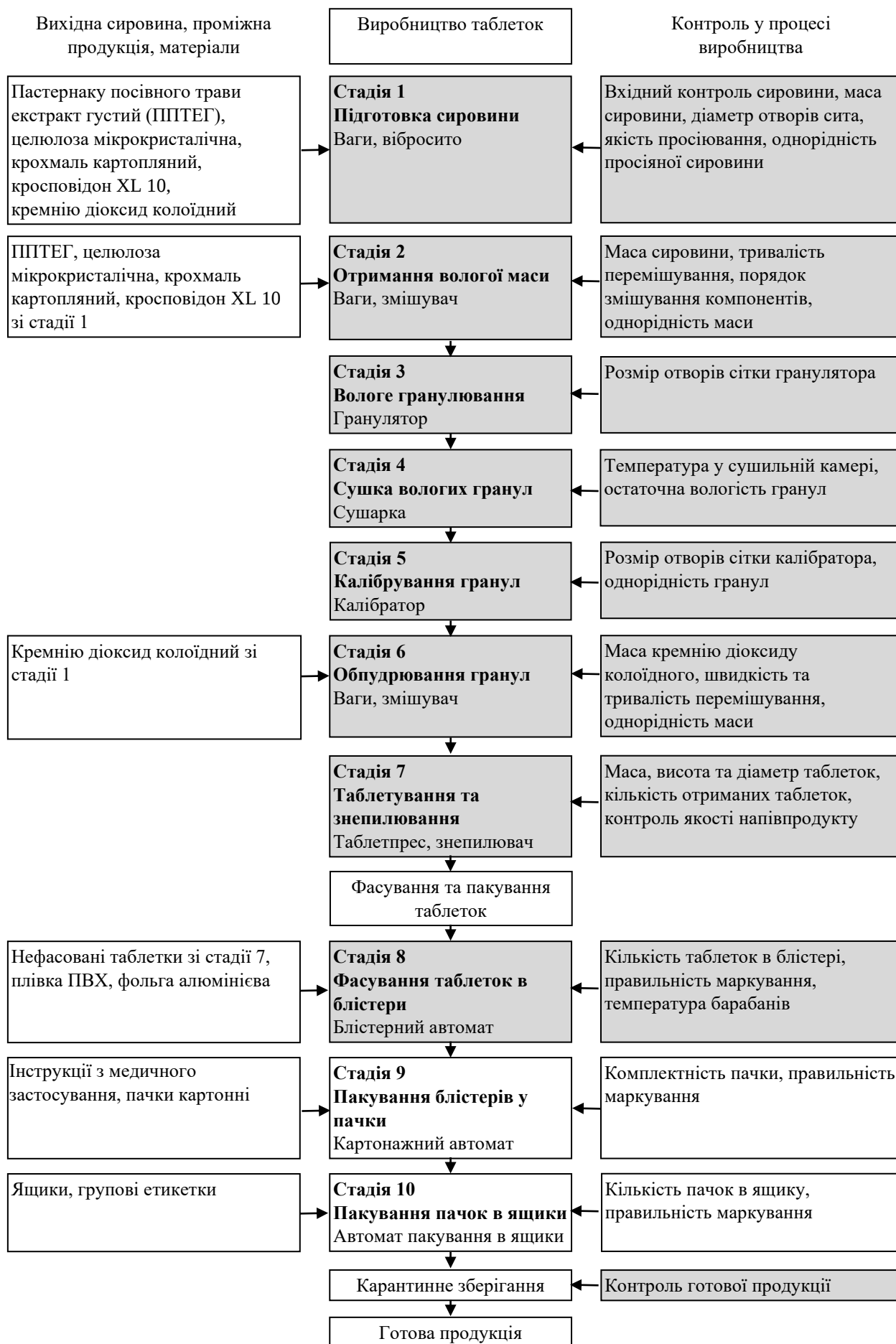


Рис. 4.10 Технологічна схема виробництва таблеток «Пастинокард»

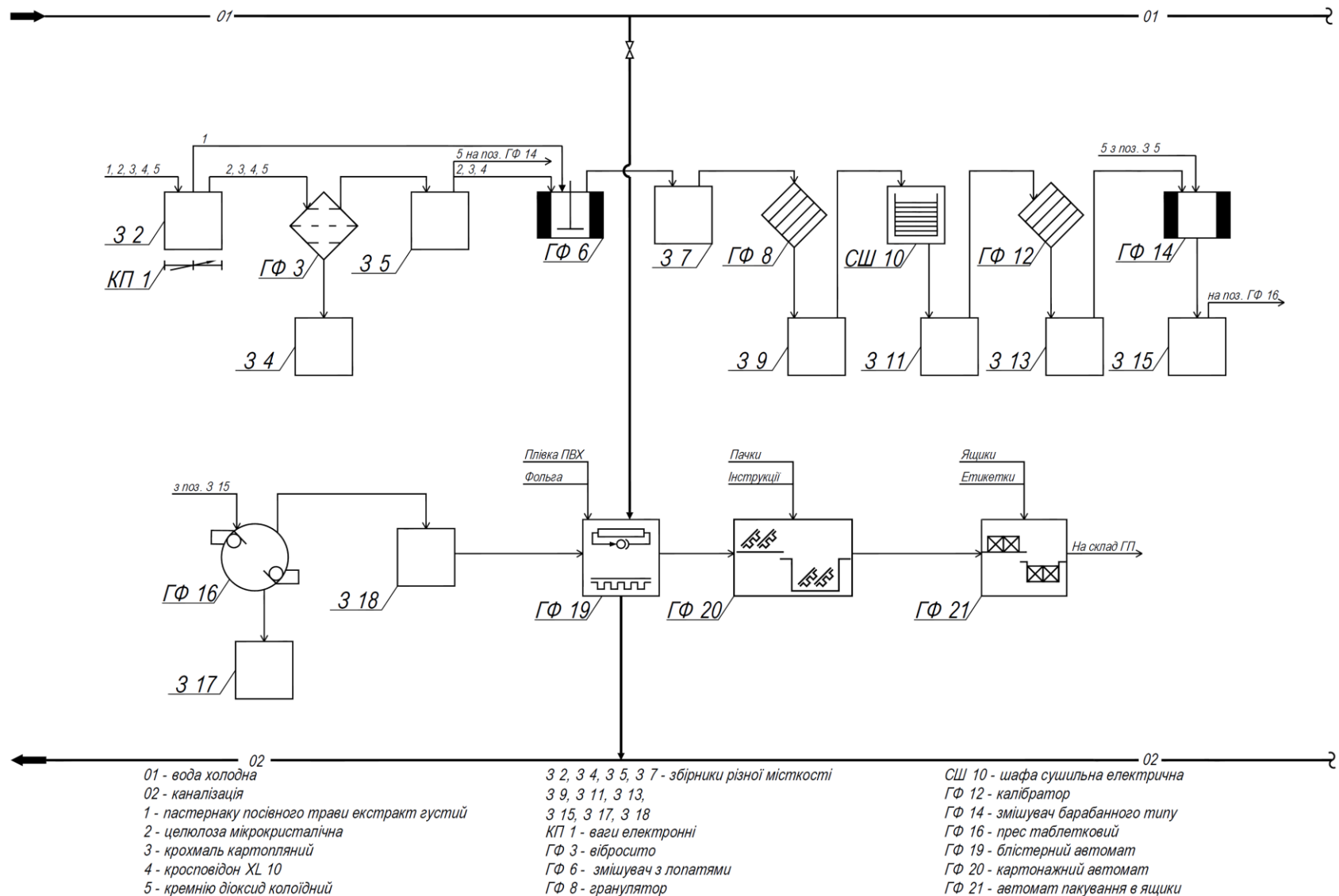


Рис. 4.11 Апаратурна схема виробництва таблеток «Пастинокард» в промислових умовах

Процес промислового виробництва таблеток належним чином має проводитись з дотриманням санітарних вимог, направлених на попередження мікробної або перехресної контамінації сировини, напівпродуктів і готової продукції. З цією метою до початку проведення технологічного процесу проводять санітарну підготовку виробництва, що включає підготовку виробничих приміщень, очищення технологічного обладнання, підготовку персоналу та технологічного одягу. Оскільки виробництво таблеток відноситься до нестерильної продукції, то даний процес має проводитись у виробничих приміщеннях класу чистоти D.

Вхідний контроль. Сировина, допоміжні, пакувальні та друковані матеріали мають надходити на відповідні склади фармацевтичного підприємства, в яких зберігаються у відповідності з вимогами МКЯ на ЛЗ, нормативної документації (НД), а також Правил пожежної безпеки в Україні (НАПБ А. 01.001-2014).

Сировину і матеріали ідентифікують за контрольними талонами «Карантин» і передають в зону карантину до отримання результатів проведеного аналізу та дозволу на їх використання. Кожну серію сировини, допоміжних і пакувальних матеріалів піддають вхідному контролю якості у відповідності з вимогами МКЯ на ЛЗ, НД та специфікацій.

Відбір проб сировини, матеріалів, первинного пакування та друкованих матеріалів здійснюють безпосередньо у відділі контролю якості (ВКЯ) у відповідності з вимогами СРМ в спеціально відведених приміщеннях. Вхідний контроль проводять в лабораторії ВКЯ, а результати перевірки контролю заносять до аналітичного листку. У разі отримання дозволу ВКЯ на використання контрольні талони ВКЯ «Карантин» замінюють на контрольні талони ВКЯ «Дозволено до використання» відповідно до РП.

Сировину і матеріали на виробництво передають разом з аналітичними листками та контрольними талонами ВКЯ із позначенням «Дозволено до використання». Одержання вихідної сировини, первинної упаковки і

пакувальних матеріалів зі складу та передавання їх на виробництво проводять відповідно до вимог СРМ.

Сировина, що надходить у виробництво, супроводжується документами щодо вхідного контролю, що підтверджують відповідність їх якості сертифікату та піддається перевірці на мікробіологічну чистоту.

Міжопераційний контроль. Контроль показників в ході проведення технологічного процесу здійснюють в лабораторії технологічного контролю, яка вважається структурним підрозділом ВКЯ. З метою усунення можливості утворення перехресної контамінації ЛЗ різних фармакологічних груп в ході проведення виробничого процесу передбачені заходи, що пов'язані з організацією виробництва ЛЗ методом «кампанії», використанням технологічної тари (проміжних ємностей для зважування сировини, зберіганням мас для таблетування і нерозфасованих таблеток), яка щільно закривається кришками; фізичним розділенням зон зберігання проміжної продукції (системою зберігання на піддонах та стелажним зберіганням) і системою ідентифікаційних етикеток у відповідності з вимогами СРМ.

На перевірену сировину наклеюють етикетку «У виробництво» та передають на стадію зважування.

Стадія 1. Підготовка сировини.

Технологічна серія формується залежно від корисного об'єму змішувача. Майстер виконує розрахунок завантаження і проводиться формування наважок необхідної кількості інгредієнтів у збірники відповідної місткості відповідно до вимог виробничої рецептури: рослинну субстанцію пастернаку посівного трави екстракту густого (ППТЕГ), целюлози мікрокристалічної, крохмалю картопляного, кросповідону XL 10, кремнію діоксиду колоїдного. Після зважування сировини целюлозу мікрокристалічну, крохмаль картопляний, кросповідон XL 10, кремнію діоксид колоїдний просіюють за допомогою вібросита крізь сито № 23 з розміром отворів ($0,329 \pm 0,032$) мм. По закінченню процесу просіювання контролюють якість просіяної суміші (візуально, однорідність просіювання). Збірники з отриманою просіяною сировиною маркують та ідентифікують етикетками із зазначенням отриманої кількості сировини, номеру операції та

серії, дати, прізвища та ініціалів апаратника і транспортують на Стадію 2 «Отримання вологої маси».

Стадія 2. Отримання вологої маси.

Отримання вологої маси проводять у змішувачі з лопатями, що обертаються. Перед завантаженням сировини у змішувач проводять контрольне зважування просіяної сировини: целюлози мікрокристалічної, крохмалю картопляного, кросповідону XL 10. У ємність змішувача завантажують допоміжні речовини: мікрокристалічну целюлозу, крохмаль картопляний та кросповідон XL 10, вмикають змішувач та проводять перемішування протягом (10 ± 3) хвилин до отримання однорідної суміші допоміжних речовин. Вивантажують у збірник $2/3$ отриманої суміші допоміжних речовин, а до $1/3$, яка залишилася у змішувачі, додають попередньо зважену субстанцію ППТЕГ та перемішують до повного розподілення допоміжних речовин. Після отримання однорідної маси додають $2/3$ допоміжних речовин зі збірника та проводять перемішування до рівномірного розподілення компонентів протягом (20 ± 3) хвилин, вивантажують у збірник і передають вологу масу на Стадію 3 «Вологе гранулювання».

Стадія 3. Вологе гранулювання.

Отримання вологих гранул проводять із використанням гранулятора вертикального. Для проведення процесу гранулювання у гранулятор встановлюють сітку з розміром отворів 3,0 мм (контролюють за позначенням на сітці). Вмикають гранулятор та поступово подають масу зі збірника на лопаті гранулятора. Отримані вологі гранули у збірнику, який марковано передають на Стадію 4 «Сушка вологих гранул».

Стадія 4. Сушка вологих гранул.

Вологі гранули вивантажують зі збірника на полиці сушильної шафи і герметично її закривають. На пульті керування виставляють температуру у камері сушильної шафи (55 ± 5) °C і проводять висушування вологих гранул протягом (40 ± 5) хвилин. За допомогою вологоміра вимірюють остаточну вологість грануляту, яка має складати 2–3 %. Якщо значення вологи є більшим, то процедуру висушування продовжують протягом (10 ± 3) хвилин і знову

контролюють залишкову вологу. При отриманні необхідного значення залишкової вологи, сухі гранули вивантажують у збірник, який маркують та передають на Стадію 5 «Калібрування гранул».

Стадія 5. Калібрування гранул.

Перед початком проведення процесу калібрування у калібратор встановлюють сітку з розміром отворів 2,5 мм (контролюють за позначенням на сітці). Збірник із сухими гранулами за допомогою підйомно-поворотної колони встановлюють над воронкою калібратора та герметизують з'єднання. Вмикають калібратор та відкривають заслінку на воронці і проводять калібрування гранул у збірник. По закінченню процесу калібрування збірник з каліброваними гранулами маркують із зазначенням назви напівпродукту, номера серії, зміни, часу початку та закінчення операції, дати, прізвища, ініціалів та підпису апаратника, майстра та передають на Стадію 6 «Обпудрювання гранул».

Стадія 6. Обпудрювання гранул.

Обпудрювання гранул пропонується проводити за допомогою змішувача барабанного типу, який представляє собою камеру, що обертається навколо осі за допомогою електромотора. Калібровані гранули зі збірника завантажують у ємність змішувача, додають попередньо просіяний та відважений кремнію діоксид колоїдний. Змішувач герметично закривають, на пульті керування встановлюють швидкість обертання ємності (20 ± 3) обертів на хвилину та проводять перемішування до отримання однорідної маси протягом (15 ± 5) хв. Контролюють швидкість обертання та час обпудрювання.

Стадія 7. Таблетування та знепилювання.

Одержану масу пропонується пресувати за допомогою роторної таблеткової машини, яка окрім пресування таблеток, проводить їх знепилювання та визначає середню масу таблетки в автоматичному режимі. Завантажують масу для таблетування у бункер таблеткового пресу, у який попередньо встановлено прес-інструмент для отримання таблеток діаметром 11 мм, на пульті керування задають необхідну масу таблетки. Проводять таблетування та знепилювання таблеток, які надходять у збірник. Контроль

напівпродуктів проводять у відповідності з технологічною схемою виробництва за відповідними специфікаціями. Після закінчення таблетування контролер ВКЯ відбирає проби для проведення аналізу. Після отримання позитивних результатів приймач маркують із зазначенням найменування напівпродукту, номера серії, зміни, часу початку та закінчення операції, дати, прізвища, ініціалів та підпису апаратника, майстра та транспортують на Стадію 8 «Фасування таблеток в блістери».

Стадія 8. Фасування таблеток в блістери.

Зі збірника вивантажують таблетки у бункер блістерного автомату, встановлюють бобіни фольги алюмінієвої і плівки полівінілхлоридної. Перевіряють правильність маркування на фользі і штампи блістерної машини. Проводять фасування таблеток в контурно-чарункове пакування (блістер) по 10 штук, контролюючи кількість таблеток у блістері, температуру барабану формування комірок та термосклеювання. Отримані блістери за допомогою транспортеру передаються до картонажного автомату на Стадію 9 «Пакування блістерів у пачки».

Стадія 9. Пакування блістерів у пачки.

Блістери з таблетками разом з інструкцією до застосування пакують у пачки на картонажному автоматі. При цьому контролюють комплектність пачки і правильність маркування на пачці та інструкції з медичного застосування відповідно до оригінал-макету. Далі пачки з блістерами за допомогою транспортера передаються до автомату пакування пачок в ящики.

Стадія 10. Пакування пачок в ящики.

За допомогою автомата пакування пачок в ящики проводять пакування пачок в ящики з гофрокартону, на торцеву сторону якого наклеюють групову етикетку. При цьому контролюють комплектність ящика.

Готову продукцію передають на карантинне зберігання. ВКЯ проводить повний аналіз якості відібраних зразків відповідно до НД (МКЯ) і готують сертифікат якості серії.

4.4 Розробка специфікації та методів контролю якості таблеток на основі пастернаку посівного трави екстракту густого

Визначення якості таблеток «Пастинокард» проводили у відповідності з вимогами загальної монографії ДФУ «Таблетки» та НД (методики наведені у розділі 2).

Зовнішній вигляд таблеток – ЛЗ у формі таблеток від свіло-зеленого до темно-зеленого кольору з коричневими вкрапленнями, плоскою поверхнею і фаскою.

Ідентифікацію групи БАР – фенольних сполук (яку було обрано як ключову у складі ППТЕГ, що відповідає за його фармакологічну активність) проводили методом ТШХ (ДФУ, п. 2.2.27) за методикою, викладеною в Специфікації на розроблений ЛЗ «Пастинокард» (табл. 4.26). Як рухому фазу використовували: *етилацетат R –кислота оцтова R –кислота мурашина R –вода R* (100:11:11:25). Хроматограми обприскували розчином 10 г/л *дифенілборної кислоти аміноетилового ефіру R* у метанолі *R*, потім розчином 50 г/л *макроголу 400 R* у метанолі *R* та переглядали в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм через 30 хв. Наявність фенольних сполук ідентифікували за появою жовто-коричневої зони, яка відповідає *гіперозиду* та блакитної флуоресцентної зони, яка відповідає *кислоті хлорогеновій*.

Середня маса таблеток масою 670 мг не повинна перевищувати $\pm 5\%$.

Однорідність маси таблеток. Маса жодної таблетки, не повинна мати відхилення від середнього значення на більше ніж 7,5%, у той же час не має бути жодної таблетки з відхиленням на величину більше 15 % від середньої маси таблетки, що визначається.

Стираність таблеток не вкритих оболонкою не повинна перевищувати 1 %.

Розпадання. Таблетки, не вкриті оболонкою, мають витримувати випробування, якщо час їх розпадання не перевищує 15 хв.

Стійкість до роздавлювання таблеток «Пастинокард» має становити не менше 40 Н. Одержані таблетки піддавали фармако-технологічним випробуванням, результати яких наведено у Специфікації на розроблений ЛЗ «Пастинокард», таблетки 280 мг, № 10 у блістерах (табл. 4.26).

Таблиця 4.26

Специфікація на таблетки «Пастинокард»

Показник якості	Допустимі норми	Методи контролю
1	2	3
Опис	Таблетки від світло-зеленого до темно-зеленого кольору з коричневими крапками, плоскою поверхнею і фаскою	ДФУ 2.0 монографія «Таблетки» МКЯ п. 1, візуально
Ідентифікація: Фенольні сполуки	Метод ТШХ. Випробовуваний розчин. До 1 мл випробовуваного розчину додають 10 мл етанолу Р, обробляють ультразвуком протягом 5 хв і фільтрують. Розчин порівняння. 1,0 мг ФСЗ ДФУ кислоти хлорогенової Р і 1,0 мг ФСЗ ДФУ гіперозиду Р розчиняють у 10 мл етанолу Р. Пластинка: ТШХ пластинка із шаром силікагелю Р. Рухома фаза: етилацетат Р – кислота оцтова Р – кислота мурашина Р – вода Р (100:11:11:25). Об'єм проб: 5 мкл, смугами. Відстань, що має пройти рухома фаза: 10 см від лінії старту. Висушування: у потоці теплого повітря. Виявлення: обприскують розчином 10 г/л кислоти дифенілборної аміноетилового ефіру Р у метанолі Р, потім розчином 50 г/л макрогону 400 Р у метанолі Р, переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм через 30 хв. Результати: на хроматограмі розчину порівняння мають виявлятися флуоресціююча жовтаво-коричнева зона, яка відповідає гіперозиду, та блакитна флуоресціююча зона, яка відповідає кислоті хлорогеновій.	ДФУ, п. 2.2.27, МКЯ п. 2

Продовж. табл. 4.26

1	2	3
	На хроматограмі випробовуваного розчину мають виявлятися дві зони (<i>кислоти хлорогенової, гіперозиду</i>) на рівні зон на хроматограмі розчину порівняння, відповідні їм за флуоресценцією. На хроматограмі випробовуваного розчину можуть виявлятися також інші флуоресціюючі зони	ДФУ, п. 2.2.27, МКЯ п. 2
Середня маса таблеток	Від 0,6365 г до 0,7035 г	ДФУ 2.0, п. 2.9.5, МКЯ п. 3
Однорідність маси таблеток	Із 20 випробовуваних таблеток допускається наявність не більше 2-х таблеток, що мають відхилення маси не більше 7,5 %, не повинно бути жодної таблетки з відхиленням на величину більше 15 %.	ДФУ 2.0, п. 2.9.5, МКЯ п. 4
Стираність	Не більше 1 %	ДФУ 2.0, п. 2.9.7, МКЯ п. 5
Розпадання	Не більше 15 хв	ДФУ 2.0, п. 2.9.1, МКЯ п. 6
Стійкість таблеток до роздавлювання	Не нижче 40 Н	ДФУ 2.0, п. 2.9.8, МКЯ п. 7
Мікробіологічна чистота	Критерії прийнятності мікробіологічної чистоти препарату: Загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) не більше 10^4 КУО/г. Загальне число дріжджових і плісневих грибів (ТУМС) не більше 10^2 КУО/г. Не більше 10^2 толерантних до жовчі грамнегативних бактерій в 1 г. Відсутність <i>Salmonella</i> в 25 г. Відсутність <i>E. coli</i> в 1 г.	ДФУ 2.0 п. 2.6.12, п. 2.6.13, п. 2.6.31, п. 5.1.8, МКЯ п. 8

1	2	3
Кількісне визначення: Поліфенольні сполуки	Вміст поліфенольних мсполук має бути не менше 5 мг (у одній таблетці) у перерахунку на кислоту галову	ДФУ 2.0, п. 2.8.14, МКЯ п. 9

За результатами проведених комплексних фізико-хімічних, фармако-технологічних та мікробіологічних випробувань з використанням методу математичного планування експерименту нами було розроблено проєкт МКЯ на таблетки «Пастинокард», що апробовано в умовах лабораторії ВКЯ ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків (додаток Л). Таким чином, за результатами проведених фармако-технологічних, фізико-хімічних та мікробіологічних досліджень встановлено відповідність якості таблеток «Пастинокард» вимогам монографії «Таблетки» ДФУ [29, 97].

Визначення стабільності ЛЗ «Пастинокард» проводили експериментально на 5-ти серіях таблеток, які контролювали якість за наступними показниками: опис, ідентифікація, середня маса таблеток, однорідність маси таблеток, стиранисть, розпадання, стійкість таблеток до роздавлювання, мікробіологічна чистота, кількісне визначення БАР.

При проведенні випробувань дотримувались вимог Настанови з якості СТ-Н МОЗУ 42-3.2:2004 «Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності». Таблетки зберігали у первинній упаковці (блістерах із плівки полівінілхлоридної) при кімнатній температурі 25 ± 2 °C та відносній вологості повітря 60 ± 5 % протягом 27 місяців. Через кожні 3 міс. 1-го року та кожні 6 міс. 2-го року спостереження таблетки «Пастинокард» піддавали перевірці за показниками якості, наведеними у проєкті МКЯ.

Результати вивчення стабільності таблеток «Пастинокард» наведені в табл. 4.27, які свідчать про те, що в процесі випробування суттєвих критичних змін щодо показників якості розроблених таблеток виявлено не було, що підтверджувало їх належну якість.

Таблиця 4.27

Показники стабільності таблеток «Пастинокард» у процесі зберігання

Термін спостереження, міс	Опис	Ідентифікація фенольних сполук	Середня маса таблеток	Однорідність маси таблеток	Стираність	Розпадання	Стійкість таблеток до роздавлювання	Мікробіологічна чистота	Кількісне визначення: поліфенольні сполуки, мг
Відповідно до вимог проекту МКЯ	Таблетки від світло-зеленого до темно-зеленого кольору з коричневими вкрапленнями, плоскою поверхнею і фаскою	<i>Тонкошарова хроматографія.</i> З'являється флуоресцентна жовто-коричнева зона, яка відповідає <i>гіперозиду</i> та блакитна флуоресцентна зона, яка відповідає <i>кислоті хлорогеновій</i>	0,6365 г – 0,7035 г	Допускається наявність не більше 2-х таблеток, що мають відхилення маси не більше 7,5 %, не повинно бути жодної таблетки з відхиленням більше 15 %.	Втрата в масі не більше 1 %	Не більше 15 хв	Не нижче 40 Н	Критерії прийнятності для таблеток «Пастинокард»: (ТАМС) не більше 10^4 КУО/1 г. ТУМС не більше 10^2 КУО/1 г. Не більше 10^2 толерантних до жовчі грамнегативних бактерій в 1 г. Відсутність <i>Salmonella</i> в 25 г, <i>E. coli</i> в 1 г.	Не менше 5 мг (у одній таблетці) в перерахунку на <i>кислоту галову</i>
Початкові	Відповідає	Відповідає	0,6680	Відповідає	0,33 %	Відповідає	Відповідає	ТАМС не більше 10^4 КУО в 1 г. ТУМС не більше 10^2 в 1 г. Не більше 10^2 толерантних до жовчі грамнегативних бактерій в 1 г. Відсутні <i>Salmonella</i> в 25 г, <i>E. coli</i> в 1 г.	5,63±0,20
3	Відповідає	Відповідає	0,6680	Відповідає	0,33 %	Відповідає	Відповідає		5,56±0,15
6	Відповідає	Відповідає	0,6700	Відповідає	0,33 %	Відповідає	Відповідає		5,44±0,12
9	Відповідає	Відповідає	0,6700	Відповідає	0,33 %	Відповідає	Відповідає		5,39±0,12
12	Відповідає	Відповідає	0,6700	Відповідає	0,32 %	Відповідає	Відповідає		5,35±0,15
18	Відповідає	Відповідає	0,6720	Відповідає	0,32 %	Відповідає	Відповідає		5,32±0,12
24	Відповідає	Відповідає	0,6730	Відповідає	0,32 %	Відповідає	Відповідає		5,30±0,10
27	Відповідає	Відповідає	0,6750	Відповідає	0,32 %	Відповідає	Відповідає		5,28±0,10

Фармако-технологічні властивості таблеток протягом 27 міс. зберігання у блістерах із плівки полівінілхлоридної при температурі $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ та відносній вологості повітря $60\pm 5\%$ відповідали вимогам ДФУ.

Середня маса досліджуваних таблеток знаходивсь в межах 0,6365 г – 0,7035 г, що не перевищувало показники відхилення у масі таблеток $\pm 5\%$; втрата в масі таблеток при вивченні їх стиранності була 0,32-0,33 %; час розпадання не перевищував 12 хв, що знаходилось в межах норми регламентованих 15 хв; стійкість досліджуваних таблеток до роздавлювання протягом усього терміну їх зберігання становила 110-140 Н.

Ідентифікацію поліфенольних сполук у досліджуваних зразках таблеток з ППТЕГ було підтверджено методом ТШХ за методикою, викладеною в розробленому проєкті МКЯ. За розробленою методикою кількісного визначення поліфенольних сполук у перерахунку на *кислоту галову* (поліфенольні сполуки), протягом терміну спостереження (27 міс.) в усіх досліджуваних серіях таблеток встановлено вміст поліфенольних сполук на рівні не менше 5 мг на одну таблетку. В результаті проведених мікробіологічних досліджень вивчено критерії прийнятності щодо мікробіологічної чистоти таблеток «Пастинокард». Встановлено, що кількість мікроорганізмів, бактерій та грибів не перевищувала встановлені норми, а штами мікроорганізмів роду *Salmonella* та *E. coli* в таблетках з ППТЕГ протягом усього періоду їх зберігання не виявлено. Враховуючи вище наведене експериментально підтверджено термін придатності ЛЗ «Пастинокард» на рівні 2 років у блістерах із плівки полівінілхлоридної при температурі $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ та відносній вологості повітря $60\pm 5\%$.

Висновки до розділу 4

1. З урахуванням вимог Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» розроблено промислову технологію одержання рослинної субстанції ППТЕГ, яку наведено в блок-

схемі виробництва з постадійним описом технологічного процесу та визначено основні критичні параметри технологічного процесу виробництва розробленого екстракту густого.

2. Проведено вивчення макро– та мікроелементного складу та досліджено фізико-хімічні властивості субстанції ППТЕГ (розчинність, вміст сухого залишку, рН, термогравіметричне випробування), які дозволили встановити основні показники якості, що увійшли до оновленого проєкту МКЯ на розроблену субстанцію.

3. Досліджено стабільність дослідно-промислових зразків ППТЕГ, визначено умови його зберігання та термін придатності при 2-х температурних режимах – від 15 до 25 °С та від 2 до 8 °С, проведено порівняльну характеристику показників якості зразків субстанції ППТЕГ, одержаних в лабораторних і промислових умовах та встановлено, що зміни в технологічному процесі ППТЕГ суттєво не впливають на якість готового продукту та дозволяють отримати рослинну субстанцію належної якості.

4. Розроблено методи контролю якості рослинної субстанції ППТЕГ, які увійшли до специфікації (*Редакція II*) та оновленого проєкту МКЯ на досліджуваний екстракт густий.

5. Експериментально обґрунтовано вміст ППТЕГ у складі таблетованої лікарської форми та встановлено його умовноефективну терапевтичну дозу на одну таблетку (120 мг) за кардіопротекторною активністю на моделі ураження серця щурів підвищеними дозами адреналіну.

6. На підставі проведених комплексних фізико-хімічних, фармако-технологічних, мікробіологічних та доклінічних фармакологічних досліджень теоретично обґрунтовано та експериментально підтверджено оптимальний склад таблеток під умовною назвою «Пастинокард» (на одну таблетку масою 0,67 г): ППТЕГ – 0,28 г; целюлози мікрокристалічної – 0,25 г; крохмалю картопляного – 0,05 г; кросповідону XL 10 – 0,08 г; кремнію діоксиду колоїдного – 0,01 г, обґрунтовано технологію їх одержання методом вології грануляції, розроблено проєкт ТР, який апробовано в умовах

промислового виробництва ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків (акт апробації від 30.06.2021 р.).

7. Розроблено методики ідентифікації суми фенольних сполук та вивчено їх кількісний вміст у перерахунку на кислоту галову в таблетках «Пастинокард», які з фармако-технологічними параметрами закладено до розробленого проекту МКЯ на таблетки «Пастинокард».

8. Вивчено стабільність таблеток «Пастинокард» у процесі довготривалого зберігання (27 місяців) в чарунковій упаковці із плівки полівінілхлоридної і фольги алюмінієвої. Досліджено рівень мікробіологічної чистоти ЛЗ, встановлено що загальне число аеробних мікроорганізмів не перевищувало 10^4 КУО/г; загальне число дріжджових і плісневих грибів – 10^2 КУО/г; толерантних до жовчі грамнегативних бактерій 10^2 КУО/г; встановлена відсутність у препараті мікроорганізмів *Salmonella* та *E. coli*, чим підтверджено відповідність ЛЗ у формі таблеток вимогам ДФУ для внутрішнього застосування за рівнем мікробної контамінації. Одержані результати проведених випробувань вказують на стабільність ЛЗ протягом 2-х років в оригінальній упаковці при температурі $25 \pm 2^\circ\text{C}$ та вологості $60 \pm 5\%$.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Горяча Л. М., Симоненко Н. А., Галузінська Л. В., Шпичак О. С., Кисличенко В. С. Дослідження кардіопротекторної дії пастернаку посівного трави екстракту густого. *Український біофармацевтичний журнал*. 2020. № 4 (65). С. 46–50. (Особистий внесок: виготовлення експериментальних зразків, участь у плануванні та виконанні експериментальних досліджень, узагальнення отриманих результатів та їх статистична обробка, підготовка статті).

2. Симоненко Н. А., Шпичак О. С., Сліпченко Г. Д., Рубан О. А. Обґрунтування вибору допоміжних речовин при створенні таблеток на

основі пастернаку посівного трави екстракту густого. *Український журнал військової медицини*. 2021. Т. 2, № 4. С. 149-160. (Особистий внесок: виготовлення експериментальних зразків, участь у проведенні фармако-технологічних досліджень, узагальнення отриманих результатів та їх статистична обробка, підготовка статті).

3. Симоненко Н. А., Шпичак О. С. Розробка промислової технології рослинної субстанції пастернаку посівного трави екстракту густого. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2022. Т. 15, № 1 (38). С. 52-58. (Особистий внесок: виготовлення експериментальних зразків, участь у проведенні фармако-технологічних досліджень, узагальнення отриманих результатів та їх статистична обробка, підготовка статті).

4. Спосіб одержання фармацевтичної композиції кардіопротекторної, протизапальної та спазмолітичної дії у формі таблеток: пат. № 152131 України: МПК51 (2022.01), А61К 9/20 (2006.01), А61К 36/23 (2006.01), А61К 47/38 (2006.01), А61К 47/36 (2006.01), А61К 31/695 (2006.01), А61Р 9/00, А61Р 29/02 (2006.01), А61Р 1/06 (2006.01). / Симоненко Н. А., Шпичак О. С., Рубан О. А., Сліпченко Г. Д.; № у 202107138; заявл. 10.12.2021; опубл. 02.11.2022. Бюл. № 44. 6 с.

5. Горяча Л. М., Кисличенко В. С., Симоненко Н. А., Шпичак О. С. Одержання екстракту з трави пастернаку посівного (*Pastinaca Sativa L.*). *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження* : матеріали III Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 2 квіт. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 77.

6. Симоненко Н. А., Шпичак О. С. Розробка технології та методів стандартизації рослинної субстанції пастернаку посівного трави екстракту густого. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : матеріали I Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 13 жовт. 2021 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2021. С. 170–172.

7. Симоненко Н. А., Шпичак О. С., Рубан О. А., Сліпченко Г. Д. Обґрунтування вибору допоміжних речовин при розробці складу таблеток з рослинної субстанції пастернаку посівного трави екстракту густого. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали VI Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 11–12 листоп. 2021 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2021. С. 449–450.

РОЗДІЛ 5

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ МІКРОБІОЛОГІЧНИХ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ПАСТЕРНАКУ ПОСІВНОГО ТРАВИ ЕКСТРАКТУ ГУСТОГО ТА ТАБЛЕТОК «ПАСТИНОКАРД»

Оґрунтування та встановлення очікуваної фармакологічної дії одержаного з пастернаку посівного трави рослинної субстанції – густого екстракту є передумовою його дієвості та перспектив щодо подальшого застосування ЛФ, розроблених на його основі для комплексного використання при лікуванні захворювань ССС.

Дослідження гострої токсичності ППТЕГ дозволило оцінити безпечність при використанні його у складі пероральних таблетованих ЛЗ в кардіології.

У зв'язку з тим, що причиною стенокардії та кардіоневрозів є фактори, що нерідко призводять до підвищення ризику розвитку серцевих патологій, наявність протизапальної, спазмолітичної та кардіопротекторної дії розширить спектр застосування розроблювального ЛЗ, а його впровадження в медичну практику дозволить покращити надання медичної допомоги особам, що страждають на ССЗ [183].

Доклінічні дослідження проводили у відповідності з методиками, що зазначені у розділі 2.

5.1 Вивчення токсикологічних характеристик субстанції ППТЕГ

Дослідження гострої токсичності рослинної субстанції ППТЕГ (безпечності в умовах короткотривалого застосування великих доз) проводили на кафедрі фармакології та медичної рецептури Харківського національного медичного університету під керівництвом д. фарм. н., професора Т. І. Єрмоленко.

При дослідженні нового ЛЗ невід'ємною характеристикою, поряд з вивченням фармакологічних властивостей, є встановлення показника ЛД₅₀ (середньо летальної дози), який визначається при вивченні гострої токсичності. З метою відтворення клініки гострого отруєння та знаходження середньолетальних доз (ЛД₅₀) гостру токсичність рослинної субстанції ППТЕГ вивчали за методом В. Б. Прозоровського при двох шляхах введення: внутрішньошлунковому та внутрішньоочеревинному на двох видах тварин: щурах та мишах.

У результаті проведених випробувань [123] експериментально було встановлено, що ППТЕГ в дозі 5000 мг/кг при одноразовому внутрішньошлунковому введенні щурам і мишам за токсикологічною класифікацією речовин К. К. Сидорова відноситься до V класу токсичності – практично нешкідливих речовин (ЛД₅₀>5000 мг/кг) і до IV класу – малотоксичних речовин при внутрішньоочеревинному введенні (ЛД₅₀ > 1000 мг/кг) щурам і мишам (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

**Показники гострої токсичності при вивченні рослинної субстанції
ППТЕГ у дослідях на тваринах при внутрішньошлунковому та
внутрішньоочеревинному застосуванні**

Шлях введення препарату	Вид тварин	Стать тварин	ЛД ₅₀ > мг/кг	Клас токсичності
Внутрішньо-шлунковий	щури	самці	ЛД ₅₀ > 5000 мг/кг	Практично нешкідливі речовини
		самиці	ЛД ₅₀ > 5000 мг/кг	Практично нешкідливі речовини
	миші	самиці	ЛД ₅₀ > 5000 мг/кг	Практично нешкідливі речовини
Внутрішньо-очеревинний	щури	самці	ЛД ₅₀ > 1000 мг/кг	Малотоксичні речовини
		самиці	ЛД ₅₀ > 1000 мг/кг	Малотоксичні речовини
	миші	самиці	ЛД ₅₀ > 1000 мг/кг	Малотоксичні речовини

Примітка. n=6, P=95 %.

За результатами дослідження по вивченню специфічної токсичності встановлено, що субстанція ППТЕГ не виявляє кумулятивних властивостей, алергізуючої та імунотоксичної дії.

За результатами дослідження хронічної токсичності встановлено, що при тривалому застосуванні протягом 1-го року та 3-х місяців субстанція ППТЕГ не виявляє шкідливої дії на внутрішні органи та системи лабораторних тварин, що підтверджено біохімічними та гістологічними дослідженнями.

5.2 Дослідження антибактеріальної та антифунгальної активності субстанції ППТЕГ

Дослідження антибактеріальної та антифунгальної активності субстанції ППТЕГ проводили методом двократних серійних розведень та методом дифузії в агар.

Результати вивчення протимікробної та антикандидозної дії субстанції ППТЕГ методом двократних серійних розведень наведені в табл. 5.2 та 5.3.

Таблиця 5.2

Мікроорганізми та розведення субстанції ППТЕГ

Дослідний зразок	мг/мл		
Субстанція ППТЕГ	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>Candida albicans</i> ATCC 653/885
	Розведення	Розведення	Розведення
	1:2	1:2	1:2
	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 4636	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853
	Розведення	Розведення	Розведення
	1:2	1:2	1:2

Мінімальна інгібуюча концентрація (МІК) та мінімальна бактерицидна концентрації (МБцК) досліджуваної субстанції ППТЕГ

Мікроорганізми	Субстанція ППТЕГ	
	МІК мкг/мл	МБцК мкг/мл
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	250	500
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	250	500
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	500	500
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC6633	250	250
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 4636	500	500
<i>Candida albicans</i> ATCC 885-653	500	1000

Результати дослідження антибактеріальної та антифунгальної активності субстанції ППТЕГ методом дифузії в агар наведені в табл. 5.4-5.6.

Таблиця 5.4

Результати пригнічення росту мікроорганізмів під впливом досліджуваної субстанції ППТЕГ (n=5)

Дослідний зразок	Діаметри зон затримки росту, мм ($M \pm m$) ($p \leq 0,05$)					
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 4636	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>Candida albicans</i> ATCC 653/885
Субстанція ППТЕГ	24,45±0,15	19,43±0,24	18,55±0,14	18,23±0,13	23,53±0,11	22,84±0,18

Таблиця 5.5

Антибактеріальна активність субстанції ППТЕГ по відношенню до клінічних штамів

Дослідний зразок	Діаметри зон затримки росту, мм ($M \pm m$) ($p \leq 0,05$)					
	<i>Staphylococcus aureus</i> № 29	<i>Staphylococcus aureus</i> № 62	<i>Escherichia coli</i> № 41	<i>Enterobacter cloacea</i> № 52	<i>Klebsiella pneumonia</i> № 17	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> № 93
Субстанція ППТЕГ	20,45±0,24	19,21±0,17	17,14±0,35	17,23±0,13	17,15±0,25	16,57±0,14

Результати, наведені в табл 5.2. та 5.3, свідчать про те, що досліджувані тест-зразки субстанції ППТЕГ виявляють виражені антагоністичні властивості по відношенню до грампозитивних бактерій *S. aureus*, *B. subtilis* та вибірково антибактеріальну здатність по відношенню до мікроорганізмів *E. coli*, *P. vulgaris* та *P. aeruginosa*.

Для вивчення антифунгальної дії ППТЕГ як тест-культури використовували еталонні штами грибів. Гриби роду *Candida* вирощували на густому живильному середовищі Сауро без додавання антибіотика при температурі 35 °С протягом 48 годин.

Результати дослідження антифунгальної активності наведені в таблиці 5.6.

Таблиця 5.6

Антифунгальна активність субстанції ППТЕГ по відношенню до клінічних штамів

Дослідний зразок	Діаметри зон затримки росту в мм ($M \pm m$) ($p \leq 0,05$)					
	<i>Candida albicans</i> № 78	<i>Candida albicans</i> № 83	<i>Aspergillus niger</i> № 37	<i>Candida krusei</i> № 46	<i>Candida glabrata</i> № 104	<i>Epidermophyton</i> <i>sp</i> № 95
Субстанція ППТЕГ	19,15± 0,25	20,15± 0,16	19,43± 0,24	18,15± 0,16	19,75± 0,18	16,45± 0,24

Результати проведеного скринінгу по визначенню чутливості грибів роду *Candida* до досліджуваних зразків субстанції ППТЕГ (табл. 5.4) показали, що референс-культура та клінічні штами грибів роду *C. albicans* виявились чутливими до тест-зразків рослинної субстанції (зона затримки росту варіювала в межах 18-21 мм). При цьому слід також відзначити виражену чутливість до зазначеної субстанції клінічних штамів у порівнянні з референс-культурою та наявність у її зразках помірної фунгіцидної активності.

Враховуючи аналіз літературних джерел та результати проведених мікробіологічних досліджень розробленої субстанції ППТЕГ, слід відзначити про доцільність її використання при розробці нових вітчизняних лікарських засобів антимікробної та антифунгальної дії.

Таким чином, проведені випробування свідчать про виражену антибактеріальну активність рослинної субстанції ППТЕГ по відношенню до грампозитивних бактерій *S. aureus*, *B. subtilis*, вибірково антибактеріальну здатність по відношенню до *E. coli*, *P. vulgaris* та *P. Aeruginosa* та помірну антифунгальну дію відносно штамів грибів роду *C. Albicans*.

Проведені дослідження антимікробної активності ППТЕГ показали, що препарат проявляє виражену антибактеріальну активність по відношенню до ряду штамів мікроорганізмів. Також позитивним відзначено здатність ППТЕГ проявляти виражену активність по відношенню до мікроорганізмів роду *C. albicans*, що є прогнозованим показником відсутності у ньому дисбіотичних властивостей, що підтверджує можливість використання досліджуваної рослинної субстанції ППТЕГ у складі ЛЗ для внутрішнього (орального) застосування.

5.3 Дослідження кардіопротекторних властивостей субстанції ППТЕГ

При лікуванні ССЗ, зокрема ІХС та кардіоневрозів важливим фактором є здатність фітопрепаратів забезпечувати кардіопротекторний ефект за рахунок полімодального впливу на порушені метаболічні процеси [17, 18, 20, 69]. Тому, пошук, розробка та фармакологічні дослідження нових вітчизняних високоефективних потенційних кардіопротекторів рослинного походження є актуальним завданням фармацевтичної та медичної науки і практики [117].

Перспективним у цьому відношенні є ЛЗ, одержані на основі рослинної сировини та субстанцій пастернаку посівного (*Pastinaca sativa* L.). Сучасні дослідження показали, що фурукумарини пастернаку посівного мають

здатність розширювати периферичні судини й вінцеві судини серця, усувати спазми бронхів і гладких м'язів черевної порожнини, виявляють помірну седативну дію [37, 98, 130], а препарат закордонного виробництва «Пастінацин» показаний при стенокардії, кардіоневрозах з явищами спазму судин, при спазмах ШКТ, жовчовивідних шляхів, нирок і сечоводів [73].

Розроблена з наземної частини трави пастернику посівного субстанція ППТЕГ містить фенольні сполуки, зокрема кумарини, флавоноїди, 35 гідроксикоричних кислот, а також полісахариди, амінокислоти, леткі сполуки, органічні кислоти [1, 76, 124, 147, 155, 160, 164].

У генезі ССЗ важливе місце відводять стресу як фактору ризику, ініціація якого передбачає патогенний вплив катехоламінів, а саме адреналіну [140, 141, 169]. Адреналін має як прямий негативний вплив на міокард, так і опосередкований суттєвими порушеннями метаболізму, що призводить до незворотного ушкодження кардіоміоцитів [190]. Надфізіологічний рівень катехоламінів у плазмі крові, перш за все, сприяє порушенню гомеостазу ліпідів міокарда та спричиняє порушення ліпідного метаболізму в серці, що в свою чергу посилює ліпотоксичність і процеси перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) [175].

На фоні інтенсифікації ПОЛ у міокарді посилюються також цитолітичні процеси, що призводить до порушень функції серця. Визначальним за таких умов є стан антиоксидантної системи, що протидіє процесам ПОЛ. Враховуючи вищенаведене, застосування антиоксидантів у даному випадку, зокрема рослинних фенольних сполук, які здатні гальмувати утворення вільних радикалів та підвищувати активність антиоксидантного захисту при катехоламінівій міокардіопатії є доцільним і обґрунтованим.

У зв'язку з цим, доцільном було визначити у цьому відношенні перспективи застосування розробленого нами екстракту густого на основі трави пастернаку посівного (*Pastinaca sativa* L.) [173]. Сучасні дослідження підтверджують, що БАР, зокрема фурукумарини, пастернаку посівного мають здатність розширювати периферичні судини й вінцеві судини серця,

усувати спазми бронхів і гладких м'язів черевної порожнини та виявляють помірну седативну дію [37, 130]. Проте антиоксидантні властивості БАР пастернаку посівного висвітлені у джерелах наукової літератури недостатньо, зокрема при катехоламіновій кардіоміодистрофії.

За результатами першого досліді з вивчення впливу субстанції ППТЕГ на коефіцієнт маси серця за умов гострої адреналінової міокардіодистрофії (табл. 4.12) були встановлені її кардіопротекторні властивості та визначені найбільш ефективні дози, що стало обґрунтуванням вмісту субстанції ППТЕГ у складі твердої лікарської форми та актуальності її розробки як перспективного нового лікарського засобу для лікування серцево-судинних захворювань.

Метою другого експерименту було дослідження кардіопротекторної дії, а також можливої антиоксидантної та антицитолітичної активності рослинної субстанції ППТЕГ в умовах катехоламінової міокардіодистрофії у щурів, яка є добре відворюваною моделлю ураження міокарда, що є аналогічними до таких у хворих на стрес-індуковану міокардіопатію, яка є дуже поширеною серцево-судинною патологією [169].

У другому досліді з вивчення кардіопротекторної дії субстанції ППТЕГ у результаті підшкірного введення адреналіну загинув один щур з групи ПК (табл. 5.7).

За наведеними даними (табл. 5.7) можливо стверджувати, що у тварин з групи ПК, що вижили, відбувався розвиток міокардіодистрофії, що характеризується зміною багатьох показників діяльності серцево-судинної системи, визначеними при аналізі ЕКГ через 24 години після ініціювання патології.

Розвиток цитолітичних процесів у міокарді щурів групи ПК супроводжувався достовірним підвищенням у 1,62 рази рівня маркерного ферменту цитолізу АсАТ у сироватці крові відносно групи ІК (табл. 5.7).

**Вплив субстанції ППТЕГ та препарату порівняння «Трикардин»
на перебіг адреналінової міокардіодистрофії у щурів ($M \pm m$)**

Показники	Умови досліджу				
	Інтактний контроль	Позитивний контроль	ППТЕГ, 100 мг/кг	ППТЕГ, 200 мг/кг	Трикардин, 5 кр./кг
Вживання, %	100	86	100	100	100
КМ серця, %	0,31±0,01	0,37±0,01*	0,35±0,01 _{т*}	0,32±0,01* _*	0,35±0,01 _{т*} _*
сироватка крові					
АсАТ, ммоль/(год*л)	1,67±0,08	2,708±0,22*	2,30±0,06 */**	2,10±0,09 */**	2,19±0,12 */**
гомогенат серця					
ВГ, мкмоль/г	3,16±0,71	1,40±0,21 *	2,52±0,22	2,80±0,22 _т **	2,34±0,21 _т **
ТБК-АП, мкмоль/г	28,63±1,19	51,79±3,70*	46,58±1,03 */***/#	27,99±2,30 **	31,84±2,46 **

Примітки:

1. * – відмінності вірогідні порівняно з інтактним контролем ($p \leq 0,05$);
2. ** – відмінності вірогідні порівняно з контрольною патологією ($p \leq 0,05$);
3. *** – відмінності вірогідні порівняно з ППТЕГ у дозі 200 мг/кг ($p \leq 0,05$);
4. # – відмінності вірогідні порівняно з ПП «Трикардин» ($p \leq 0,05$).

Вірогідне підвищення КМ серця свідчить про розвиток міокардіодистрофії, що супроводжується посиленням альтеративних процесів, пошкодженням тканини, руйнуванням міокардіоцитів [132]. У тканинах міокарду тварин ПК спостерігався дисбаланс в системі ПОЛ/АОС, про це свідчить достовірне ($p < 0,05$) підвищення вмісту ТБК-АП в 1,8 разів порівняно з ІК. Статистично значущі у порівнянні з групою ІК зниження в 2,26 разів рівня ВГ у тканині серця свідчать про виснаження

антиоксидантного захисту за умови адреналін-індукованої патології (табл. 5.7).

Результати дослідження показників ЕКГ наведено в табл. 5.8.

Таблиця 5.8

Вплив субстанції ППТЕГ та препарату порівняння «Трикардин» на функціональний стан міокарду у щурів з моделлю адреналінової міокардіодистрофії ($M \pm m$)

Показ- ники	Умови досліджу				
	Інтактний контроль	Позитивний контроль	ППТЕГ, 100 мг/кг	ППТЕГ, 200 мг/кг	Трикардин, 5 кр./кг
ЧСС, уд/хв	405,36± 8,34	448,35± 8,08	421,11± 14,54	415,61± 12,36	427,20± 17,31
СП, %	42,84± 1,92	64,07± 1,92*	53,67± 1,72*/**	49,76±2,98 т*/**	53,69±3,63 */**
QT, с	0,063± 0,002	0,086± 0,004*	0,077± 0,002*/**	0,072± 0,003*/**	0,075± 0,002*/**
PQ, с	0,046± 0,002	0,048± 0,004	0,047± 0,003	0,045± 0,002	0,047± 0,002
QRS, с	0,017± 0,001	0,013± 0,001*	0,015± 0,001т*	0,016± 0,001т*	0,015± 0,001
R, мВ	0,54±0,03	0,67±0,02	0,55± 0,04т**	0,49± 0,03**	0,60±0,06
P, мВ	0,06±0,01	0,11±0,01	0,10±0,02	0,08±0,02	0,063±0,01
T, мВ	0,13±0,02	0,20±0,03	0,17±0,01	0,14±0,02	0,18±0,02
Зміщення ST, с	0,024± 0,004	0,050± 0,003*	0,035± 0,004**	0,030± 0,005**	0,037± 0,003**

Примітки:

1. * – відмінності вірогідні порівняно з групою ІК, $p < 0,05$;
2. ** – відмінності вірогідні порівняно з групою ПК, $p < 0,05$;
3. *** – відмінності вірогідні порівняно з групою ПП «Трикардин», $p < 0,05$;
4. т – значення прямує до вірогідного, $0,05 < p < 0,1$.

Було встановлено, що у тварин з групи ПК відбувалось незначне збільшення ЧСС ($p > 0,05$) проти ІК, та статистично значуще відповідно до групи ІК зростання СП ($64,07 \pm 1,92$ % проти $42,84 \pm 1,92\%$, $p < 0,05$), а також

зменшення інтервалу QRS ($0,013 \pm 0,001$ с проти $0,017 \pm 0,001$ с, $p < 0,05$), збільшення інтервалу QT ($0,086 \pm 0,004$ с проти $0,063 \pm 0,002$ с, $p < 0,05$) та достовірні зміни маркера ішемії міокарда – сегмента ST ($0,050 \pm 0,003$ с проти $0,024 \pm 0,004$ с, $p < 0,05$) було виявлено.

Такі зміни ЕКГ показників не відповідають класичній картині кардіостимулювального впливу адреналіну, проте мають підґрунття для пояснення. Відомо, що при фізіологічних (помірних) концентраціях адреналін, діє на кардіоміоцити шлуночків через активацію $\beta 2$ -адренорецепторів і виявляє позитивну інотропну (підвищення сили серцевих скорочень) та хронотропну (підвищення частоти серцевих скорочень) дію. Такий вплив адреналіну реалізується через активацію каскаду реакцій, що запускаються в ході конформації Gs (стимулюючого) мембранного білку. У високих концентраціях адреналін, а саме такі були використані в експерименті, є травмуючим агентом, викликаючи спазм судин міокарда, сприяючи розвитку ішемії, про свідчить достовірне зміщення сегменту ST. Відомо, що в ураженому міокарді значно збільшується щільність та активність мембранного Gi (інгібуючого) білка в порівнянні з Gs (стимулюючим) білком. На цьому фоні гормон-рецепторний комплекс Gs- $\beta 2$ -адренорецептори-Gi блокує кальцієві канали L-типу, призводячи до негативних реакцій серця: зменшення амплітуди комплексу QRS, подовження інтервалу QT, що свідчить про зниження збудливості міокарда [173].

Отже, встановлені зміни у діяльності серця є наслідком саме кардіотоксичної дії адреналіну і розвитку ішемії у щурів групи ПК.

Під впливом ППТЕГ у дозі 100 та 200 мг/кг спостерігали певну нормалізацію деяких показників ЕКГ порівняно з ПК: незначне недостовірне зниження ЧСС та достовірне зниження ($p < 0,05$) інтервалу QT, що характеризує систолу шлуночків (відповідно $0,077 \pm 0,002$ с та $0,072 \pm 0,003$ с проти $0,086 \pm 0,004$ с у групі ПК), що сприяло достовірному зниженню показника СП (відповідно $53,67 \pm 1,72$ % та $49,76 \pm 2,98$ % проти $64,07 \pm 1,92$ % у

групі ПК), та позитивну динаміку до нормалізації зубця R. ППТЕГ в обох досліджуваних дозах сприяв зниженню зміщення сегменту ST (відповідно $0,035 \pm 0,004$ с (в дозі 100 мг/кг) та $0,030 \pm 0,005$ (в дозі 200 мг/кг) проти $0,050 \pm 0,003$ у групі ПК), що вказує на його здатність знижувати кардіотоксичний вплив адреналіну та виразність ішемії. Препарат порівняння «Трикардин» виявляв подібну до ППТЕГ дію на функціональний стан міокарда в умовах адреналінової інтоксикації.

Достовірне ($p < 0,05$) зниження КМ серця відбувалось на тлі дії ППТЕГ в дозі 200 мг/кг, що свідчить про зменшення виразності альтеративних процесів у органі. Під впливом ППТЕГ в дозі 100 мг/кг та препарату порівняння спостерігали підвищення КМ серця порівняно з інтактним контролем на рівні тенденції ($0,05 < p < 0,1$), що було практично на рівні ПК. Застосування ППТЕГ в обох дозах та препарату порівняння «Трикардин» сприяло зниженню виразності цитолітичних процесів: активність ферменту АсАТ – маркера кардіоцитолізу, була нижчою за таку у групі ПК: відповідно $2,30 \pm 0,06$ ммоль / (год•л) під впливом ППТЕГ в дозі 100 мг/кг та $2,10 \pm 0,09$ / (год•л) під впливом ППТЕГ в дозі 200 мг/кг та $2,19 \pm 0,12$ під впливом ПП проти $2,71 \pm 0,22$ ммоль / (год•л) у групі ПК.

Дослідження впливу ППТЕГ на систему ПОЛ/АОС показало, що більш виразну антиоксидантну дію засіб виявив у дозі 200 мг/кг: відбувалось тенденційне підвищення рівня ВГ і достовірне зниження вмісту ТБК-АП в 1,85 разів порівняно з групою ПК. Подібний ефект виявив і препарат порівняння «Трикардин». ППТЕГ у дозі 100 мг/кг був менш впливовим. Очевидно, що стримання порушень в системі ПОЛ/АОС відбилося на функціональному стані міокарду: під впливом ППТЕГ спостерігається тенденція до зменшення ЧСС, та покращення провідності в передсердях, про що свідчить достовірне у порівнянні з групою ПК зниження систолічного показника.

Відомо, що адреналін у високих дозах чинить надмірний стимулювальний вплив на міокард, що призводить до підвищення потреби у

кисні, розвивається гіпоксія, ішемія, порушення пластичного та енергетичного видів обміну в міокарді [190]. Встановлені порушення обміну ліпідів у міокарді, посилення ліпотоксичності [175], що створює умови для порушення в системі ПОЛ/АОС, про що свідчить підвищення вмісту ТБА-АП ПОЛ та зниження рівня компонента антиоксидантної системи ВГ у міокарді щурів з групи ПК.

Фенольні сполуки рослин є відомими антиоксидантами і виявляють цитопротекторну активність. Отримані нами результати дають можливість стверджувати про виражені антицитолітичні та антиоксидантні властивості ППТЕГ, про що свідчить зниження рівня маркера цитолізу АсАТ та продуктів ПОЛ ТБК-АП і підвищення концентрації ВГ у щурів з моделлю адреналінової міокардіодистрофії. Антицитолітичні та антиоксидантні властивості ППТЕГ були більш виражені в дозі 200 мг/кг. Описана динаміка досліджуваних показників поряд з нормалізацією коефіцієнта маси серця та функціонального стану серця доводить ефективність ППТЕГ при катехоламін-індукованих ураженнях серця, зокрема таких що відбуваються при стресі, оскільки стрес супроводжується підвищенням рівня катехоламіну адреналіну [169]. Препарат порівняння «Трикардин» мав аналогічний до ППТЕГ вплив на цитолітичні процеси та стан системи ПОЛ/АОС у міокарді. БАР, що містяться у коренях та кореневищах валеріани лікарської (складний ефір борнеолу та ізовалеріанової кислоти, борнеол, ізовалеріанова кислота, алкалоїди, дубильні речовини, цукри), зменшують збудливість ЦНС, знижують напруження та дратівливість при психічному перевантаженні і розумовій втомі, проявляють седативні, снодійні, спазмолітичні властивості.

БАР, які містить трава кропиви собачої (пустирника) (ефірна олія, сапоніни, дубильні речовини, алкалоїди), зменшують процеси збудження у ЦНС, сприяють нормалізації артеріального тиску. БАР, що містяться у плодах глоду (флавоноїди, холін, ацетилхолін, дубильні речовини, фітостерини), проявляють гіпотензивні, кардіопротекторні, спазмолітичні властивості; посилюють кровообіг у коронарних судинах і в судинах мозку,

посилюють скорочення серцевого м'яза і разом з тим зменшують його збудливість [42].

Встановлені кардіопротективні властивості досліджуваної субстанції ППТЕГ, що реалізуються за рахунок антицитолітичних і антиоксидантних властивостей, та обґрунтовують актуальність подальшого його дослідження з метою створення на його основі ЛЗ кардіопротекторної дії.

5.4 Дослідження кардіопротекторної дії таблеток «Пастинокард» за умов адреналінової міокардіодистрофії

Розроблені на основі субстанції ППТЕГ таблетки під умовною назвою «Пастинокард» піддавали доклінічним випробуванням за умови гострої адреналінової міокардіодистрофії у щурів. Відомо, що адреналін у високих дозах проявляє надмірний стимулювальний вплив на міокард, що призводить до підвищення потреби у кисні, внаслідок чого розвивається гіпоксія, ішемія, порушення пластичного та енергетичного видів обміну в міокарді. Ці процеси є причиною порушення кровообігу, внаслідок прискорення обміну речовин і уповільнення виведення токсичних продуктів життєдіяльності клітин розвивається метаболічний дисбаланс [37, 73, 91, 130].

За наведеними даними (табл. 5.9) можливо стверджувати, що у тварин з групи ПК, відбувався розвиток міокардіодистрофії, що характеризується зміною багатьох показників діяльності серцево-судинної системи, визначеними при аналізі ЕКГ через 24 години після ініціювання патології.

ЕКГ-дослідження (табл. 5.9) показало збільшення ЧСС на 15% ($p < 0,05$) проти ІК, яке супроводжується порушенням провідності в передсерді, про що свідчить статистично значуще відповідно до групи ІК зростання СП, та зменшенням на 17% ($p < 0,05$) інтервалу QRS. Про кардіостимулювальну дію адреналіну та напруження функціонування міокарду у щурів групи ПК свідчать достовірні зміни сегмента ST і виявлено значне збільшення зубця T

на 257% ($p<0,05$) проти групи ІК. Зазначені зрушення узгоджуються з даними літератури [17, 69].

Таблиця 5.9

Вплив таблеток з ППТЕГ та препарату порівняння на функціональний стан міокарду у щурів за умови адреналінової міокардіодистрофії,

$M \pm m, n=6$

Показники	Умови досліджу				
	Інтактний контроль	Позитивний контроль	Таблетки з ППТЕГ, 100 мг/кг	Таблетки з ППТЕГ, 200 мг/кг	Трикардин, 5 кр./кг
ЧСС, уд/хв	383,82±7,95	441,76±8,06*	395,57±18,42**	396,43±8,14**	410,12±8,05**
СП, %	41,65±1,96	54,51±3,16*	44,99±2,70**/**	42,84±1,04**/**	55,80±2,35*
QT, с	0,065±0,002	0,074±0,004	0,068±0,003	0,065±0,002	0,072±0,003
PQ, с	0,045±0,002	0,046±0,002	0,038±0,002	0,043±0,002	0,043±0,002
QRS, с	0,018±0,001	0,015±0,001 _{т*}	0,017±0,001	0,016±0,001	0,016±0,001
R, мВ	0,54±0,058	0,70±0,051	0,48±0,070**	0,66±0,061	0,63±0,040
P, мВ	0,06±0,007	0,06±0,012	0,08±0,010	0,08±0,016	0,08±0,016
T, мВ	0,07±0,02	0,18±0,02*	0,10±0,02 _{т**}	0,11±0,02 _{т**}	0,13±0,02 _{т**}
Зміщення ST, с	0,029±0,003	0,050±0,003*	0,048±0,003*	0,046±0,003*	0,043±0,002*

Примітки:

1. * – відмінності достовірні порівняно з групою ІК, $p<0,05$;
2. ** – відмінності достовірні порівняно з групою ПК, $p<0,05$;
3. *** – відмінності достовірні порівняно з групою тварин, яких лікували препаратом «Трикардин», $p<0,05$;
4. т – значення має тенденцію до достовірного, $0,05<p<0,100$;
5. n – кількість тварин у групі.

Розвиток цитолітичних процесів у міокарді щурів групи ПК супроводжувався достовірним підвищенням у 2 рази рівня маркерного ферменту цитолізу АсАТ у сироватці крові відносно групи ІК (табл. 5.10).

**Вплив таблеток з ППТЕГ та препарату порівняння Трикардин на
перебіг адреналінової міокардіодистрофії у щурів, $M \pm m$, $n=6$**

Показники	Умови досліджу				
	Інтактний контроль	Позитивний контроль	Таблетки з ППТЕГ, 100 мг/кг	Таблетки з ППТЕГ, 200 мг/кг	Трикардин, 5 кр./кг
Вживання, %	—	86	100	100	100
КМ серця, %	$0,31 \pm 0,01$	$0,38 \pm 0,01^*$	$0,33 \pm 0,01^{**}$	$0,34 \pm 0,02^{**}$	$0,35 \pm 0,01^{**}$
сироватка крові					
АсАТ, ммоль/(год*л)	$1,81 \pm 0,04$	$3,88 \pm 0,04^*$	$3,34 \pm 0,05$ */Т**	$3,31 \pm 0,14^*$	$3,47 \pm 0,15^*$
Сечовина, ммоль/л	$4,59 \pm 0,29$	$9,08 \pm 0,51$ */**	$7,03 \pm 0,36$ */**/***	$6,52 \pm 0,28$ */**	$5,17 \pm 0,33$ */**
гомогенат серця					
ВГ, мкмоль/г	$3,07 \pm 0,73$	$1,37 \pm 0,15^*$	$1,78 \pm 0,25^*$	$1,88 \pm 0,23^*$	$1,77 \pm 0,14^*$
ТБК-АП, мкмоль/г	$37,2 \pm 5,38$	$48,2 \pm 5,36^*$	$39,2 \pm 1,85^{**}$	$38,8 \pm 2,07^{**}$	$38,2 \pm 2,07^{**}$
Каталаза, мккат/(хв*г)	$67,2 \pm 6,19$	$37,19 \pm 5,38^*$	$49,5 \pm 2,67$	$57,3 \pm 2,88$	$51,47 \pm 3,17$

Примітки:

1. * – відмінності достовірні порівняно з інтактним контролем ($p < 0,05$);
2. ** – відмінності достовірні порівняно з позитивним контролем ($p < 0,05$);
3. ** – відмінності достовірні порівняно з групою тварин, яких лікували препаратом «Трикардин» ($p \leq 0,05$); 4. n – кількість тварин у групі.

Вірогідне підвищення КМ серця свідчить про розвиток міокардіодистрофії, що супроводжується посиленням альтеративних процесів, пошкодженням тканини, руйнуванням клітин.

У тканинах міокарду тварин спостерігається напруження в системі ПОЛ, про це свідчить вміст ТБК-АП, який в 1,3 рази ($p < 0,05$) перевищує групу ІК. Про виснаження антиоксидантного захисту за умови адреналін-індукованої патології вказують статистично значущі у порівнянні з групою

ІК зниження в 2,2 рази рівня ВГ та зменшення у 1,8 разів вмісту каталази у тканині серця. На розвиток ендогенної інтоксикації вказувало вірогідне зростання у 2 рази сечовини проти групи ІК.

За результатами досліджень, проведених на тваринах, яким профілактично вводили таблетки з ППТЕГ у дозах 100 мг/кг і 200 мг/кг спостерігалась певна нормалізація деяких показників ЕКГ: зниження ЧСС ($p < 0,05$) та показника СП ($p < 0,05$) до рівня ІК, нормалізація інтервалу QRS, зубців R і T, спостерігали позитивну тенденцію до зміни сегмента ST. Препарат порівняння «Трикардин» виявляв подібну тенденцію на адреналінову інтоксикацію, проте показник серцевої провідності СП залишався на рівні групи ПК.

Введення препаратів з ППТЕГ в обох дозах сприяло зменшенню КМ серця порівняно з ПК, практично до рівня ІК, тобто відбувалось зменшення виразності альтеративних процесів в органі.

Застосування препаратів з ППТЕГ у дозі 100 і 200 мг/кг та препарату порівняння «Трикардин» сприяли зниженню ступеня ендогенної інтоксикації, яке проявилось вірогідним ($p < 0,05$) у порівнянні з ПК зниженням вмісту сечовини у сироватці крові відповідно в 1,3 і 1,4 рази та в 1,8 разів відповідно. Досліджувані засоби певною мірою впливали на цитолітичні процеси: цифрові показники активності маркера кардіоцитолізу АсАТ були нижчими за такі у групі ПК, проте не досягали вірогідності.

У досліді показано антиоксидантні властивості досліджуваних об'єктів: таблетки з ППТЕГ у обох дозах вірогідно у порівнянні з групою ПК відновлював до групи ІК рівень ВГ і активність каталази в гомогенаті серця та знижував вміст ТБК-АП відповідно в 1,22 (дозою 100 мг/кг) та 1,24 рази (дозою 200 мг/кг). Ці зміни відбиваються на функціональному стані міокарду: під впливом препаратів з ППТЕГ у обох дозах спостерігається тенденція до зменшення ЧСС, та покращення провідності в передсердях, про що свідчить достовірне у порівнянні з групою ПК зниження систолічного показника.

Препарат порівняння «Трикардин» мав аналогічний до таблетованих препаратів з ППТЕГ вплив на процеси ПОЛ та АОЗ у міокарді, проте на відміну від таблеток з ППТЕГ не сприяв вірогідному зниженню СП, що, ймовірно зумовлено особливостями впливу біологічно активних речовин складових препарату на функцію серцево-судинної системи. Біологічно активні речовини, що містяться у коренях та кореневищах валеріани лікарської (складний ефір борнеолу та ізовалеріанової кислоти, борнеол, ізовалеріанова кислота, алкалоїди, дубильні речовини, цукри), зменшують збудливість ЦНС, знижують напруження та дратівливість при психічному перевантаженні і розумовій втомі, проявляють седативні, снодійні, спазмолітичні властивості. Біологічно активні речовини, які містить трава кропиви собачої (пустирника) (ефірна олія, сапоніни, дубильні речовини, алкалоїди), зменшують процеси збудження у ЦНС, сприяють нормалізації артеріального тиску. Біологічно активні речовини, що містяться у плодах глоду (флавоноїди, холін, ацетилхолін, дубильні речовини, фітостерини), мають гіпотензивні, кардіопротекторні, спазмолітичні властивості; посилюють кровообіг у коронарних судинах і в судинах мозку, посилюють скорочення серцевого м'яза і разом з тим зменшують його збудливість [42].

Таким чином, отримані результати свідчать про здатність таблетованої форми на основі пастернаку посівного трави екстракту густого запобігати метаболічним порушенням та функціональним розладам серцевої діяльності за умови адреналінової міокардіодистрофії, що обґрунтовує доцільність створення нового кардіопротекторного засобу.

Висновки до розділу 5

1. За результатами вивчення токсикологічних параметрів встановлено, що ППТЕГ в дозі 5000 мг/кг при одноразовому внутрішньошлунковому введенні щурам і мишам за токсикологічною класифікацією речовин К. К. Сидорова відноситься до V класу токсичності – практично нешкідливих

речовин ($LD_{50} > 5000$ мг/кг) і до IV класу – малотоксичних речовин при внутрішньоочеревинному введенні ($LD_{50} > 1000$ мг/кг) щурам і мишам. Субстанція ППТЕГ не виявляє кумулятивних властивостей, алергізуючої та імунотоксичної дії. За результатами дослідження хронічної токсичності встановлено, що при тривалому застосуванні протягом 1-го року та 3-х місяців субстанція ППТЕГ не виявляє шкідливої дії на внутрішні органи та системи лабораторних тварин, що підтверджено біохімічними та гістологічними дослідженнями.

2. Встановлено антибактеріальну активність рослинної субстанції ППТЕГ по відношенню до грампозитивних бактерій *S. aureus*, *B. subtilis*, вибірково антибактеріальну здатність по відношенню до *E. coli*, *P. vulgaris* та *P. Aeruginosa* та помірну антифунгальну дію відносно штамів грибів роду *C. albicans*.
3. На моделі гострої адреналінової міокардіодистрофії встановлені кардіопротективні властивості досліджуваної субстанції та таблеток ППТЕГ, що реалізуються за рахунок антицитолітичних і антиоксидантних властивостей.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Горяча Л. М., Симоненко Н. А., Галузінська Л. В., Шпичак О. С., Кисличенко В. С. Дослідження кардіопротекторної дії пастернаку посівного трави екстракту густого. *Український біофармацевтичний журнал*. 2020. № 4 (65). С. 46–50. (Особистий внесок: виготовлення експериментальних зразків, участь у плануванні та виконанні експериментальних досліджень, узагальнення отриманих результатів та їх статистична обробка, підготовка статті).

2. Symonenko N. A., Mishchenko O. Ya., Shpychak O. S., Grashchenkova S. A., Berezniakov A. V., Khalieieva O. L. Cardioprotective

properties of tablets with a thick extract of the herb Pasternak in the conditions of adrenaline myocardiodystrophy. *Pharmacologyonline*. 2021. Vol. 3. P. 376–382. (Особистий внесок: виготовлення експериментальних зразків, участь у плануванні та виконанні експериментальних досліджень, узагальнення отриманих результатів та їх статистична обробка, підготовка статті).

3. Natalia Symonenko, Oleh Shpychak, Oksana Mishchenko, Viktoriia Kyslychenko, Tamara Shpychak, Svetlana Graschenkova. Antioxidant and anti-cytolytic activity of Parsnip (*Pastinaca sativa* L.) herb thick extract in conditions of catecholamine myocardiodystrophy in rats. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2022. № 1 (35). P. 70–76. (Особистий внесок: виготовлення експериментальних зразків, участь у плануванні та виконанні експериментальних досліджень, узагальнення отриманих результатів та їх статистична обробка, підготовка статті).

4. Симоненко Н. А., Шпичак О. С., Галузінська Л. В. Вивчення кардіопротекторної активності нової рослинної субстанції пастернаку посівного трави екстракту густого. *Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку* : матеріали III наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 15–16 квіт. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 351–354. (Особистий внесок: участь у виконанні експериментальних досліджень, узагальнення отриманих результатів, підготовка статті).

5. Симоненко Н. А., Шпичак О. С. Дослідження антибактеріальних та протигрибкових властивостей рослинної субстанції пастернаку посівного трави екстракту густого. *Мікробіологічні та імунологічні дослідження в сучасній медицині* : матеріали наук.-практ. міжнар. дистанційної конф., м. Харків, 26 берез. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 39–41.

6. Симоненко Н. А., Шпичак О. С. Розробка технології та методів стандартизації рослинної субстанції пастернаку посівного трави екстракту густого. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної*

технології : матеріали I Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 13 жовт. 2021 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2021. С. 170–172.

7. Симоненко Н. А., Шпичак О. С., Міщенко О. Я. Дослідження кардіопротекторної дії таблеток «Пастинокард» за умов адреналінової міокардіодистрофії у щурів. Хімія природних сполук: матеріали VI Всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнародною участю, м. Тернопіль, 27–28 жовтня 2022 р. Тернопіль : ТНМУ, 2022. С. 136–138.

ВИСНОВКИ

На підставі проведених теоретичних та експериментальних досліджень уперше здійснено розробку складу, технології та методів стандартизації нового ЛЗ кардіопротекторної, антиоксидантної та антицитолітичної дії «Пастинокард» у формі таблеток на основі одержаного рослинного екстракту густого з трави пастернаку посівного.

1. Проаналізовано та узагальнено дані сучасних наукових інформаційних джерел щодо захворюваності та смертності від серцево-судинних патологій в Україні та в світі в цілому, встановлено причини епідеміологічної ситуації щодо виникнення захворювань ССС, визначено основні клінічні ознаки ІХС, ІМ, кардіосклерозу та їх наслідки, що провокують утворення й розвиток інших патологічних процесів та їх ускладнень, висвітлено ефективність РЛЗ у комплексі заходів при лікуванні ССЗ та встановлено перспективність створення ЛЗ для кардіопротекторної дії з рослинної сировини пастернаку посівного.

2. Запропоновано алгоритми проведення науково-дослідної роботи з вибору рослинних об'єктів, одержання екстрактів та розробки фітопрепаратів у формі таблеток на їх основі для лікування захворювань ССС, відповідно до яких представлено етапи експериментальних досліджень.

3. Досліджено сегмент кардіологічних ЛЗ на вітчизняному фармацевтичному ринку та проведено аналіз їх економічної доступності за період 2016–2020 рр. у розрізі фармакотерапевтичних груп, компаній-виробників, лікарських форм та ін. У відповідності до результатів здійсненого аналізу репрезентованих ЛЗ за АТХ-класифікацією визначено незначне переважання ТЛФ на рівні 54-56 % у групі кардіологічних препаратів, підкреслено актуальність пошуку перспективних рослинних субстанцій та подальшої розробки фітопрепаратів на їх основі.

4. Визначено фармако-технологічні характеристики рослинної субстанції ППТЕГ, комплексом фізико-хімічних та мікробіологічних

досліджень обґрунтовано умови екстрагування для оптимального вилучення основних груп БАР, проведено фізико-хімічні та фармако-технологічні випробування, досліджено показники якості та стабільності ППТЕГ. Розроблено промислову технологію одержання екстракту густого з трави пастернаку посівного, яку апробовано у фітохімічному цеху ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків (акт апробації від 15.03.2021 р.). Досліджено специфікацію та розроблено і удосконалено проєкт МКЯ (Редакція II) на розроблений екстракт.

5. На підставі одержаних результатів фармако-технологічних випробувань таблетованих сумішей на основі ППТЕГ та даних доклінічних фармакологічних досліджень теоретично обґрунтовано та експериментально розроблено склад ЛЗ під умовною назвою «Пастинокард»: ППТЕГ – 280 мг; МКЦ – 250 мг; крохмалю картопляного – 50 мг; кросповідону XL 10 – 80 мг; кремнію діоксиду колоїдного – 10 мг. Запропонована технологія одержання таблеток з ППТЕГ методом вологого гаранулювання.

6. Здійснено вивчення показників якості таблеток на основі ППТЕГ. Розроблені проєкти ТР та МКЯ на ЛЗ «Пастинокард», що апробовано у промислових умовах ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків (акти апробації від 30.06.2021 р.).

7. Доведена стабільність ППТЕГ (у щільно закритих флаконах) та таблеток «Пастинокард» (в чарунковій упаковці із плівки полівінілхлоридної і фольги алюмінієвої) протягом 2-х років зберігання при температурі $25 \pm 2^\circ\text{C}$ та вологості $60 \pm 5\%$.

8. Обговорено результати доклінічних фармакологічних досліджень, якими встановлено належність ППТЕГ до V класу токсичності (практично нешкідливих речовин), кардіопротекторну, антиоксидантну та антицитолітичну дію ППТЕГ та таблеток на його основі. Узагальнено дані мікробіологічного вивчення атимікробної активності ППТЕГ, за результатами якого встановлено антибактеріальну та антифунгальну дію одержаного екстракту густого щодо досліджуваних референтних та клінічних

штамів мікроорганізмів. За одержаними результатами доклінічних фармакологічних досліджень обґрунтовано перспективність включення таблеток «Пастинокард» до комплексної терапії захворювань ССС.

9. Фрагменти дисертаційної роботи впроваджені у науково-педагогічний процес кафедр закладів вищої освіти України медичного (фармацевтичного) профілю.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аминокислоты глазами химиков, фармацевтов, биологов : в 2-х т. / А. О. Сыровая и др. Харьков : Щедра садиба плюс, 2015. Т. 2. 268 с.
2. Андрійчук Я. С. Розробка складу та технології таблеток жувальних на основі екстракту вівса та кверцетину : дис. ... канд. фармацевт. наук: 15.00.01. Київ, 2016. 170 с.
3. Андрюкова Л. М., Русанова С. В., Фетісова О. Г., Яковенко В. К., Шпичак О. С., Симоненко Н. А. Загальна оцінка ризиків для якості процедури біовейвер : метод. рек. для сем. і практ. занять та сам. роботи за напрямом «Промислова фармація та економіка» в системі післядипломної освіти спеціалістів фармації. Харків : НФаУ, 2020. 53 с.
4. Андрюкова Л. М., Фетісова О. Г., Шпичак О. С., Яковенко В. К., Сокурєнко І. А., Симоненко Н. А. Дослідження біоеквівалентності лікарських засобів за процедурою біовейвер на підставі Біофармацевтичної системи класифікації : метод. рек. для сем. і практ. занять та сам. роботи за напрямом «Промислова фармація та економіка» в системі післядипломної освіти спеціалістів фармації. Харків : НФаУ, 2020. 34 с.
5. Артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність : діагностика, клініка, лікування : навч. посіб. / Ю. М. Мостовой, І. С. Чекман, А. Г. Степанюк, Л. В. Бурдейна. Вінниця : ДП «ДКФ», 2012. 240 с.
6. Барчук О. З., Грошовий Т. А., Заліська О. М., Шалата В. Я. Вивчення впливу допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеток екстракту чорниці листя, екстракту козлятника трави та таурину, отриманих методом прямого пресування. *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 1. С. 47–56.
7. Безуглая Е. П., Ляпунов Н. А., Бовтенко В. А. Методологический подход к фармацевтической разработке лекарственных препаратов и его стандартизация. *Промышленное обозрение*. 2008. № 6. С. 36–41.

8. Белей Н. М., Марценюк В. П., Белей С. Я., Грошовий Т. А. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 14. *Фармацевтичний часопис*. 2014. № 2. С. 123–129.
9. Белей Н. М., Марценюк В. П., Підгірний В. В., Грошовий Т. А. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 7. *Фармацевтичний часопис*. 2012. № 1. С. 135–140.
10. Бідненко О. С. Розробка і стандартизація таблеток «Ангіолін» : дис. ... канд. фармацевт. наук: 15.00.03. Запоріжжя, 2017. 247 с.
11. Бобокало С. В. Розробка складу і стандартизація технології рідких оральних та ін'єкційних розчинів на основі дигідрокверцетину : дис. ... д-ра філософії: 226-Фармація, 22 – Охорона здоров'я. Харків, 2021. 216 с.
12. Васенда М. М. Сучасний стан виробництва фітопрепаратів. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 4. С. 143–147.
13. Гандзюк В. А., Дячук Д. Д., Кондратюк Н. Ю. Динаміка захворюваності та смертності внаслідок хвороб системи кровообігу в Україні (регіональний аспект). *Вісник проблем біології і медицини*. 2017. № 2. С. 319–323.
14. Герасимова І. В., Вишневська Л. І., Бисага Є. І., Олійник С. В., Литвиненко Є. Ю. Хроматографічні дослідження олійних екстрактів з трави селери пахучої та пастернаку посівного. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* : зб. наук. пр. Харків, 2017. С. 52–54.
15. Горяча Л. М., Кисличенко В. С., Симоненко Н. А., Шпичак О. С. Одержання екстракту з трави пастернаку посівного (*Pastinaca Sativa L.*). *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження* : матеріали III Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 2 квіт. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 77.

16. Горяча Л. М., Симоненко Н. А., Галузінська Л. В., Шпичак О. С., Кисличенко В. С. Дослідження кардіопротекторної дії пастернаку посівного трави екстракту густого. *Український біофармацевтичний журнал*. 2020. № 4 (65). С. 46–50.
17. Гофман Б. Катехоламины и средства, влияющие на адренергическую передачу. *Клиническая фармакология по Гудману и Гилману*. Москва, 2006. Кн. 1. С. 185.
18. Громова В. Ф., Шаповал Г. С., Миронюк И. Е., Нестюк Н. В. Антиоксидантные свойства лекарственных растений. *Химико-фармацевтический журнал*. 2008. Т. 42, № 1. С. 26–29.
19. Гуз В. С., Заліська О. М., Максимович Н. М. Ретроспективний аналіз рецептів для лікування серцево-судинних захворювань у програмі «Доступні ліки» на прикладі аптеки. *Фармацевтичний журнал*. 2020. Т. 75, № 3. С. 69–79.
20. Гулага О. І., Ташук В. К., Полянська О. С. Процеси ліпопероксидації у хворих на серцеву недостатність. *Буковинський медичний вісник*. 2010. Т. 14, № 2 (54). С. 122–124.
21. Гурєєва С. М., Демчук М. Б., Грошовий Т. А. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують в лікарських засобах, що зареєстровані на території України. *Фармацевтичний часопис*. 2014. № 2. С. 34–40.
22. Дарзулі Н. П. Розробка складу, технології та дослідження таблетованих лікарських засобів на основі екстракту грушанки круглолистої: дис. ... канд. фармацевт. наук: 15.00.01. Львів, 2019. 233 с.
23. Дарзулі Н. П., Грошовий Т. А. Дослідження впливу кількісних факторів на фармако-технологічні властивості порошкових мас та таблеток екстракту грушанки круглолистої. *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 3. Р. 45–51.

24. Денис А. І. Дослідження впливу кількісних факторів на фармако-технологічні властивості таблеток екстракту листя тополі китайської *Фармацевтичний часопис*. 2012. № 3. С.64–66.
25. Денис А. І. Обґрунтування вибору допоміжних речовин для створення таблеток на основі екстракту листя тополі китайської. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2012. № 1. С. 58–62.
26. Денис А. І. Оптимізація складу та технології таблеток екстракту листя тополі китайської. *Фармацевтичний часопис*. 2014. № 1. С. 62–67.
27. Державна Фармакопея України / ДП «Науково–експертний фармакопейний центр». 1–е вид., 1 допов. Харків : РІРЕГ, 2004. 494 с.
28. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
29. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
30. Державний реєстр лікарських засобів України: Інформаційний фон. URL: <http://www.drlz.kiev.ua/>. (дата звернення: 01.12.2021).
31. Директива Совета ЕС о сближении законов, постановлений и администрирование положений государств ЕС по вопросам защиты животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (86/609/ЕЕС). *Надлежащая производственная практика лекарственных средств*. / под ред. Н. А. Ляпунова, В. А. Загория, В. П. Георгиевского, Е. П. Безуглой. Киев : Морион, 1999. С. 508-545.
32. Добровольний О. О. Розробка технології сухого екстракту суплідь хмелю в якості активного фармацевтичного інгредієнта лікарських засобів: дис. ... канд. фармацевт. наук: 15.00.01. Київ, 2015. 160 с.

33. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. чл.–кор. АМН України О. В. Стефанова. Київ : Авіценна, 2001. 528 с.
34. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студентів вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій; за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2016. – 720 с.
35. Доступні ліки. Міністерство охорони здоров'я. URL: <https://moz.gov.ua/dostupni-liki> (дата звернення: 01.12.2021).
36. Єзерська О. І., Калинюк Т. Г. Дослідження впливу кількісних факторів на основні показники якості таблеток екстракту цикорію та кукурудзи. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 2. С. 44–47.
37. Жабборова Д. М., Кароматов И. Д. Лекарственное растение пастернак. *Биология и интегративная медицина*. 2018. № 5 (22). С. 115–120.
38. Зарівна Н. О. Розробка та стандартизація муколітичного засобу з густим екстрактом чабрецю повзучого та ефірною олією чебрецю звичайного в капсулах : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук: спец. 15.00.03 «Стандартизація та виробництво лікарських засобів». Харків, 2013. 22 с.
39. Зыкова И. Д., Ефремов А. А., Нарчуганов А. Н. Компонентный состав эфирного масла корней пастернака лесного по данным Хромато-масс-спектрометрии. *Сибирский медицинский журнал*. 2013. № 4. С. 102–104.
40. Изучение фармакогностических и технологических параметров плодов *Pastinaca sativa* L. / Н. Н. Бойко и др. *Вестник фармации*. 2017. № 3 (77). С. 58–62.
41. Индивидуальная рецептура в косметологии и аромологии : учеб. пособие / А. Г. Башура и др. Харьков : Синтекс, 2008. 272 с.
42. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу трикардин серцеві краплі. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&style=4C48CB109042CC90C225863F00431A1B> (дата звернення: 14.09.2021).

43. Кверкус 4: Фармакопея. Издание XIV. Т. IV. Биологические лекарственные препараты, растительные средства и препараты, гомеопатические фармацевтические субстанции. URL: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_4/HTML/1689/index.html (дата обращения : 24.07.2019).

44. Кешева А. Т. Самый доступный эликсир здоровья. Нальчик : Издательство «Эльфа», 2003. 243 с.

45. Кисличенко О. А. Фармакогностичне вивчення рослин для розробки лікарських засобів для лікування серцево-судинних захворювань : дис. ... д-ра фармацевт. наук: 22 – Охорона здоров'я; 15.00.02. Харьков, 2020. 665 с.

46. Коваленко К. В., Тарасенко Г. В. Розробка складу та технології виробництва лікарського засобу на основі кореня імбиру. *Фізико-органічна хімія, фармакологія та фармацевтична технологія біологічно активних речовин* : зб. наук. пр. / за заг. ред. А. Ф. Попова. Київ : КНУТД, 2019. Вип. 2, т. 2. С. 44–53.

47. Козак І. В., Белей Н. М., Грошовий Т. А. Вплив кількісних факторів на фармако-технологічні властивості таблеток екстракту шкірки лимона. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 1. С. 86–89.

48. Козак І. В., Мельник О. А., Белей Н. М., Грошовий Т. А. Вплив природи допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеток екстракту шкірки лимона. *Фармацевтичний часопис*. 2011. № 4. С. 59–63.

49. Компендіум 2019 – лікарські препарати / за ред. В. М. Коваленка. Київ : МОРІОН. 2019. 2480 с. URL: <https://compendium.com.ua/> (дата обращения: 24.07.2019).

50. Котвіцька А. А., Волкова А. В., Кубарева І. В., Корж Ю. В., Сурікова І. О. Аналіз показників фізичної доступності лікарських засобів у Харківському регіоні. *Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи* : матеріали VI Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 23-24 квіт. 2020 р. / ред. кол.: А. А. Котвіцька та ін. Харків : НФаУ, 2020. С. 16–27.

51. Куриленко Ю. Є. Науково-методичні підходи до оцінки технологій охорони здоров'я з фармацевтичної допомоги хворим на серцево-судинні захворювання : дис. ... д-ра філософії: 226-Фармація, 22 – Охорона здоров'я. Харків, 2019. 340 с.

52. Кухтенко О. С. Методологічні, технологічні, біофармацевтичні аспекти розробки складних екстрактів та лікарських засобів на їх основі : дис. ... д-ра фармацевт. наук: 15.00.01. Харків, 2019. 552 с.

53. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев : «Морион», 2001. 408 с.

54. Лашкул З. В., Курочка В. Л. Соціально-гігієнічне дослідження факторів ризику серцево-судинних захворювань серед лікарів різних фахових груп, з'ясування ставлення лікарів до проблем профілактики. *Запорожский медицинский журнал*. 2014. № 3 (84). С. 23-25.

55. Лікарські засоби. Належна лабораторна практика / Міністерство охорони здоров'я України. Київ, 2009. 27 с.

56. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. Видання офіційне / М. Ляпунов та ін. Київ, 2011. 33 с. (Стандарт МОЗ України).

57. Логойда Л. С., Вронська Л. В., Грошовий Т. А. Вивчення впливу допоміжних речовин на основні показники таблеток, що містять рослинні екстракти та гліцин. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2011. Вип. XXIV, № 3. С. 52–55.

58. Марценюк В. П., Белей Н. М., Гуреева С. М., Грошовий Т. А. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 5. *Фармацевтичний часопис*. 2011. № 1. С. 82–89.

59. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т. А. Грошовий та ін. Тернопіль : ТДМУ «Укрмедкнига», 2008. 368 с.

60. Мацех О. Ю., Вронська Л. В., Тихонов О. І., Грошовий Т. А. Оптимізація складу і технології таблеток, що містять екстракти валеріани і хмелю. *Фармацевтичний часопис*. 2007. № 2. С. 65–69.
61. Мацюк О. Д., Вишневська Л. І., Бугай А. В. Огляд асортименту екстрактів лікарських на фармацевтичному ринку України. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2021. Т. 7, № 3. С. 31–40.
62. Мельник О. А., Грошовий Т. А., Левицький А. П. Порівняльна оцінка допоміжних речовин з метою створення таблеток з насіння соняшника методом прямого пресування. *Фармацевтичний часопис*. 2011. № 3. С. 43–48.
63. Метод определения активности каталазы / М. А. Королук и др. *Лабораторное дело*. 1988. № 1. С. 16–19.
64. Мінарченко В. М., Бутко А. Ю. Дослідження вітчизняного ринку лікарських засобів рослинного походження. *Фармацевтичний журнал*. 2017. № 1. С. 30–36.
65. Мудрак І. Г. Методика забезпечення інформацією про рослинні лікарські засоби за даними доказової медицини : інформ. лист / Укрмедпатентінформ. Київ, 2008. 3 с.
66. Науково практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якін та ін. Київ : Авіцена, 2002. 156 с.
67. Немченко А. С., Куриленко Ю. Є. Маркетингові дослідження фармацевтичного ринку лікарських засобів для лікування серцево-судинних захворювань. *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 2. С. 77–81.
68. Немченко А. С., Назаркіна В. М., Куриленко Ю. Є. Оцінка стану фармацевтичної допомоги хворим на серцево-судинні захворювання за результатами частотного аналізу призначень лікарських засобів. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2018. Т. 4, № 3. С. 20–26.
69. Непомнящих Л. М. Альтернативная недостаточность мышечных клеток сердца при метаболических и ишемических повреждениях. Москва : Изд-во БЭБиМ РАМН, 1998. С. 56.

70. Оксидативный стресс и воспаление: патогенетическое партнерство : моногр. / под ред. О. Г. Хурцилавы. Санкт–Петербург : Изд–во СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2012. 340 с.

71. Онишків О. І., Белей Н. М., Коваль В. М. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 3. *Фармацевтичний часопис*. 2010. № 3. С. 77–80.

72. Оцінка програми «Доступні ліки» в Україні. Європейське регіональне бюро Всесвітньої організації охорони здоров'я. Бюро ВООЗ в Україні.

URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0019/400429/52308-WHO-Affordable-Medicines-Programme-Ukraine-UKR_low_V7.pdf?ua=1 (дата звернення: 14.09.2021).

73. Пастинацин. URL: <https://www.webapteka.ru/drugbase/name9885.html> (дата звернення: 14.09.2021).

74. Попова Н. В., Литвененко В. И. Лекарственные растения мировой флоры. Харьков : Диска-плюс, 2016. 540 с.

75. Практикум з ідентифікації лікарської рослинної сировини : навч. посіб. / В. М. Ковальов та ін. ; за ред. В. М. Ковальова, С. М. Марчишин. Тернопіль : ТДМУ, 2014. 264 с.

76. Препараты аминокислот и их производных в спортивной медицине: реалии и перспективы. 3. Дипептиды, олиго- и полипептиды / С. А. Олейник и др. *Спортивна медицина*. 2006. № 1. С. 90–99.

77. Про затвердження Державної стратегії реалізації державної політики забезпечення населення лікарськими засобами на період до 2025 року: постанова Кабінету Міністрів України від 5.12.2018 р. № 1022 (у ред. від 5.12.2018). URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1022-2018-%D0%BF> (дата звернення: 14.09.2021).

78. Про затвердження Концепції розвитку фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я України на 2011–2020 роки : Наказ МОЗ України від

13.09.2010 р. № 769. URL:
https://ips.ligazakon.net/document/view/MOZ18938?an=7&ed=2013_03_27 (дата
звернення: 15.01.2020).

79. Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» : Наказ МОЗ України № 167 від 05.04.2007 р. URL:
https://zakononline.com.ua/documents/show/95792___95792 (дата звернення: 14.09.2021).

80. Про затвердження Переліків назв допоміжних речовин та барвників, що входять до складу лікарського засобу : Наказ МОЗ України № 339 від 19.06.2007 р. URL:
https://zakononline.com.ua/documents/show/61764___61764. (дата звернення: 14.09.2021).

81. Растительные ресурсы России: Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. Т. 3. Семейства Fabaceae – Apiaceae / отв. ред. А. Л. Буданцев. Санкт–Петербург ; Москва : Товарищество научных изданий КМК, 2010. 601 с.

82. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. 3-е изд. Москва : МедиаСфера, 2006. 312 с.

83. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под рук. В. П. Фисенко. Москва : Ремедиум, 2000. С. 98.

84. Саханда І. В. Маркетинговий аналіз рослинної сировини, що входить до складу лікарських препаратів для лікування захворювань серцево-судинної системи. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* : зб. наук. пр. Харків : Вид-во НФаУ, 2016. С. 502–505.

85. Сбежнева В. Г., Югин В. А. Природные полиацетилены в лечении злокачественных новообразований и пострadiaционных поражений. *Фитотерапия и новые технологии: 21-й век* : материалы 5 (юбилейной)

международ. конф., Пятигорск, 22-23 января 2004 года. URL: <http://treskunov.narod.ru/conference2004/report12.html> (дата звернення: 14.09.2021).

86. Сергунова Е. В. Изучение состава биологически активных веществ лекарственного растительного сырья различных способов консервации и лекарственных препаратов на его основе : дис. на соискание учен. степ. д-ра фармацевт. наук. Москва, 2015. 242 с.

87. Серцево-судинні захворювання – головна причина смерті українців. Висновки з дослідження глобального тягаря хвороб у 2019 році. URL: <https://phc.org.ua/news/sercevo-sudinni-zakhvoryuvannya-golovna-prichina-smerti-ukrainciv-visnovki-z-doslidzhennya> (дата звернення: 14.09.2021).

88. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / за ред. В. М. Коваленка, М. І. Лутая, Ю. М. Сіренка, О. С. Сичова. 2-ге вид., перероб. та допов. Київ : МОРІОН, 2016. 192 с.

89. Симоненко Н. А., Подгайна М. В., Немченко А. С., Шпичак О. С. Аналіз економічної доступності окремих груп кардіологічних препаратів в Україні за 2016–2020 роки. *Фармацевтичний часопис*. 2021. № 2 (58). С. 79–86.

90. Симоненко Н. А., Подгайна М. В., Немченко А. С., Шпичак О. С. Ретроспективний аналіз фармацевтичного ринку кардіологічних препаратів в Україні за 2016–2020 роки. *Фармацевтичний журнал*. 2021. Т. 76. № 3. С. 14–24.

91. Симоненко Н. А., Шпичак О. С. Види, хімічний склад та фармакологічна дія роду рослин *PASTINACA*, що застосовуються в медицині і фармації. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : зб. наук. пр. Харків : НФаУ, 2018. Вип. 4. С. 230–235.

92. Симоненко Н. А., Шпичак О. С. До питання проведення оцінки системи управління ризиками для якості процесів виробництва у твердих лікарських формах на етапі фармацевтичної розробки. *Управління якістю в*

фармації : матеріали XV наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 25 трав. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 124–125.

93. Симоненко Н. А., Шпичак О. С. Дослідження антибактеріальних та протигрибкових властивостей рослинної субстанції пастернаку посівного трави екстракту густого. *Мікробіологічні та імунологічні дослідження в сучасній медицині* : матеріали наук.-практ. міжнар. дистанційної конф., м. Харків, 26 берез. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 39–41.

94. Симоненко Н. А., Шпичак О. С., Міщенко О. Я. Дослідження кардіопротекторної дії таблеток «Пастинокард» за умов адреналінової міокардіодистрофії у щурів. *Хімія природних сполук: матеріали VI Всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнародною участю, м. Тернопіль, 27–28 жовтня 2022 р. Тернопіль : ТНМУ, 2022. С. 136–138.*

95. Симоненко Н. А., Шпичак О. С. Пастернак посівний – перспективна сировина для застосування в медицині, фармації та косметології. *Косметологія та аромологія: етапи становлення і майбутнє* : зб. наук. пр. матеріалів Міжнар. наук.-практ. конф., Харків, 22-23 лют. 2018 р. Харків : НФаУ, 2018. С. 127–130.

96. Симоненко Н. А., Шпичак О. С. Розробка промислової технології рослинної субстанції пастернаку посівного трави екстракту густого. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2022. Т. 15, № 1 (38). С. 52-58.*

97. Симоненко Н. А., Шпичак О. С. Розробка технології та методів стандартизації рослинної субстанції пастернаку посівного трави екстракту густого. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : матеріали I Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 13 жовт. 2021 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2021. С. 170–172.

98. Симоненко Н. А., Шпичак О. С., Галузінська Л. В. Вивчення кардіопротекторної активності нової рослинної субстанції пастернаку посівного трави екстракту густого. *Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку* : матеріали III наук.-практ.

інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 15–16 квіт. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 351–354.

99. Симоненко Н. А., Шпичак О. С., Рубан О. А., Сліпченко Г. Д. Обґрунтування вибору допоміжних речовин при розробці складу таблеток з рослинної субстанції пастернаку посівного трави екстракту густого. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали VI Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 11–12 листоп. 2021 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2021. С. 449–450.

100. Симоненко Н. А., Шпичак О. С., Сліпченко Г. Д., Рубан О. А. Обґрунтування вибору допоміжних речовин для створення таблеток на основі пастернаку посівного трави екстракту густого. *Український журнал військової медицини*. 2021. Т. 2, № 4. С. 149-160.

101. Симоненко Н., Шпичак О. Загальна концепція та методологія створення твердих лікарських засобів з рослинними екстрактами для лікування серцево-судинних захворювань. *SSP Modern Pharmacy and Medicine*. 2021. Vol. 1, № 2. Р. 1-17.

102. Современные методы в биохимии / под ред. В. Н. Ореховича. Москва : Медицина, 1977. С. 66–68.

103. Соколов С. Я. Фитотерапия и фитофармакология: Руководство для врачей. Москва : Медицинское информационное агентство, 2000. 976 с.

104. Спосіб одержання фармацевтичної композиції кардіопротекторної, протизапальної та спазмолітичної дії у формі таблеток: пат. № 152131 України: МПК51 (2022.01), А61К 9/20 (2006.01), А61К 36/23 (2006.01), А61К 47/38 (2006.01), А61К 47/36 (2006.01), А61К 31/695 (2006.01), А61Р 9/00, А61Р 29/02 (2006.01), А61Р 1/06 (2006.01). / Симоненко Н. А., Шпичак О. С., Рубан О. А., Сліпченко Г. Д.; № и 202107138; заявл. 10.12.2021; опубл. 02.11.2022. Бюл. № 44. 6 с.

105. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» / М. Ляпунов та ін. Київ : МОЗ України, 2020. 338 с.

106. СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004 «Лікарські засоби. Настанова з якості. Випробування стабільності» / В. Гергієвський та ін. Київ : МОЗ України, 2012. 338 с. URL: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-3-3-2004/> (дата звернення: 01.06.2021).
107. Сучасна фітотерапія : навч. посіб. / С. В. Гарна та ін. Харків : «Друкарня Мадрид», 2016. 580 с.
108. Теренда Н. О. Тенденції та прогноз поширеності стенокардії та інфаркту міокарда в Україні. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2015. № 3 (65). С. 35–40.
109. Технологія косметичних засобів : підруч. для студентів вищ. навч. закладів / О. Г. Башура та ін. ; за ред. О. Г. Башури і О. І. Тихонова. Харків : НФаУ ; Оригінал, 2017. 552 с.
110. Фетісова О. Г., Андрюкова Л. М., Симоненко Н. А., Шпичак О. С., Яковенко В. К., Шевченко В. О. Огляд змін у сучасній нормативній базі щодо забезпечення якості лікарських засобів. *Управління якістю в фармації* : матеріали XV наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 25 трав. 2021 р. / ред. кол.: С.М. Коваленко та ін. Харків : НФаУ, 2021. С. 142–143.
111. Фітотерапія в кардіології : навч. посіб. / Ю. І. Корнієвський та ін. Запоріжжя : Вид-во ЗДМУ, 2017. 470 с.
112. Халафян А. А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных. 3-е изд., перераб. и доп. Москва : Бином-Пресс, 2007. 512 с.
113. Хохлова К. О., Вишневська Л. І., Набока О. І., Гарна С. В. Обґрунтування складу настойки складної «Атерофіт-норма» для терапії серцево-судинних захворювань. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. 2012. Т. 7, № 4. С. 212–217.
114. Цветков М. Л., Панков Д. М., Пугач Д. А. Интенсификация процессов биологизации земледелия с использованием медоносной пчелы.

Вестник Алтайского государственного аграрного университета. 2011. № 6 (80). С. 4–45.

115. Чубка М. Б., Вронська Л. В., Грошовий Т. А. Алгоритм розробки складу і технології твердих капсул із комплексним густим екстрактом та ефірними оліями. *Фармацевтичний часопис*. 2014. № 1. С. 47–51.

116. Чубка М. Б., Вронська Л. В., Грошовий Т. А. Вибір допоміжних речовин для отримання твердої лікарської форми Уролесану. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2010. Вип. XXIII, № 2. С. 46-49.

117. Чуваев И. В., Глотова С. В. Оптимизация адреналиновой модели инфаркта миокарда на крысах. *Эффективные и безопасные лекарственные средства в ветеринарии* : материалы Всерос. съезда ветеринарных фармакологов и токсикологов. Санкт-Петербург, 2009. С. 28–31.

118. Шалата В. Я., Сур С. В. Вивчення впливу допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеток «Седавіт». *Фармацевтичний часопис*. 2011. № 2. С. 50–55.

119. Шалата В. Я., Сур С. В. Розробка оптимального складу і технології таблеток «Седавіт». *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 25. С. 82–85.

120. Шевіна В. Л., Хохленкова Н. В., Борщевська М. І. Обґрунтування технології виробництва таблеток для лікування сечокам'яної хвороби. *Ліки України*. 2018. № 1 (34). С. 42–46.

121. Шиморова Ю. Е., Кисличенко В. С., Кузнецова В. Ю. Изучение гидроксикоричных кислот корнеплодов *Pastinaca sativa* L. *Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2017* : сб. тезисов докладов LXXI Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых / под ред. А. В. Сикорского, О. К. Дорониной. Минск : БГМУ, 2017. С. 1566.

122. Шиморова Ю. Е., Кисличенко В. С., Кузнецова В. Ю. Исследование фитостеролов корнеплодов пастернака посевного (*Pastinaca sativa* L.). *Актуальные вопросы современной медицины и фармации* :

материалы 69-й итоговой науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых. Витебск : ВГМУ, 2017. С. 700.

123. Шиморова Ю. Є. Фармакогностичне вивчення пастернаку посівного (*Pastinaca sativa* L.) : дис. ... д-ра філософії: 226-Фармація, 22 – Охорона здоров'я. Харків, 2020. 173 с.

124. Шиморова Ю. Є., Кисличенко В. С. Протизапальний засіб на основі пастернаку посівного: пат. 139957 України. № u201910054 ; заявл. 27.09.2019 ; опубл. 27.01.2020. Бюл. № 2/2020

125. Шиморова Ю. Є., Кисличенко В. С., Кузнецова В. Ю. Мінеральний склад коренеплодів та плодів пастернаку посівного (*Pastinaca sativa* L.) сорту «Петрик». *Медична та клінічна хімія*. 2017. Т. 19, № 2. С. 101–104.

126. Шиморова Ю. Е., Кисличенко В. С., Кузнецова В. Ю. *Pastinaca sativa* – перспективы фитохимического изучения и использования в медицине. *Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации* : материалы Респуб. науч.-практ. конф. с междунар. участием, 17-18 нояб. 2016 г. Тошкент, 2016. С. 121–122.

127. Шостак Т. А. Калинюк Т. Г. Гудзь Н. І. Особливості фармацевтичної розробки рослинних препаратів (Огляд літератури). *Фітотерапія. Часопис*. 2014. № 4. С. 77-82.

128. Шпичак О. С., Андрюкова Л. М., Фетісова О. Г., Симоненко Н. А. Огляд змін щодо державної реєстрації лікарських засобів у нормативних документах в Україні. *Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки та логістики* : матеріали ІХ наук.-практ. internet-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 28 жовт. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 184–186.

129. Шханукова З. Х., Губанова Л. Б. Эфирное извлечение из корней сельдерея пахучего и пастернака посевного. *Достижения и проблемы современной науки* : сб. публ. науч. журнала «Globus» по материалам IV междунар. науч.-практ. конф. Санкт-Петербург, 2015. С. 152–154.

130. Шханукова З. Х., Коновалов Д. А. Изучение минерального состава пастернака посевного (*Pastinaca sativa* L.). *Современные проблемы науки и образования*. 2015. № 2-2. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=23037> (дата звернення: 14.09.2021).
131. Щипицына О. С., Ефремов А. А. Компонентный состав эфирного масла различных вегетативных частей дудника лекарственного сибирского региона. *Химия растительного сырья*. 2010. № 4. С. 115–119.
132. Щокіна К. Г. Експериментальне вивчення кардіопротекторної активності рекомбінантного антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 (APIL-1) та ліпіну на моделі іммобілізаційного стресу в щурів. *Український біофармацевтичний журнал*. 2010. № 2 (7). С. 39–43.
133. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2017 рік / МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України». Київ : МВЦ «Медінформ», 2018. 458 с.
134. Юсифова Д. Ю. Определение оксикоричных кислот и полифенольных соединений в сухом экстракте лещины обыкновенной. *Фармация Казахстана*. 2015. № 8. С. 41–43.
135. Azmin S. N. H. M., Yunus N. A., Mustaffa A. A. A framework for solvent selection based on herbal extraction process design. *Journal of Engineering Science and Technology*. 2015. Vol. 4. P. 25-34.
136. Azwanida N. N. A review on the extraction methods use in medicinal plants, principle, strength and limitation. *Med aromat plants*. 2015. Vol. 4, № 3. P. 6. URL: <https://www.omicsonline.org/open-access/a-review-on-the-extraction-methods-use-in-medicinal-plants-principle-strength-and-limitation-2167-0412-1000196.php?aid=58448>. (Date of access: 12.12.2021).
137. Barnes J., Anderson L. A., Phillipson J. D. *Herbal Medicines*. 3rd ed. London : Pharmaceutical Press, 2007. P. 721.
138. Beley S. Ya., Hroshovyi T. A., Beley N. M. Investigation of the pharmaceutical factors influence on technological properties of the compression

mixture and some quality indicators of tablets based on *Malva Sylvestris* L. and *Plantago lanceolata* L. dry extracts. *Фармацевтичний часопис*. 2017. № 4. С. 41–49.

139. Beutler E., Duron O., Kelly B. M. Improved method for the determination of blood glu-tathion. *Lab. Clin. Med.* 1963. Vol. 63, № 5. P. 882–888.

140. Bioactive polyphenols and cardiovascular disease: chemical antagonists, pharmacological agents or xenobiotics that drive an adaptive response? / K. Goszcz et al. *British Journal of Pharmacology*. 2017. № 174. P. 1209–1225.

141. Boland T. A., Lee V. H., Bleck T. P. Stress-induced cardiomyopathy. *Crit. Care Med.* 2015. Vol. 43, № 3. P. 686–693.

142. Bryan L. S., Colegate S. M., Knoppel E. L., Rood K. A. Collett. Wild parsnip (*Pastinaca sativa*) – induced photosensitization. *Toxicon*. 2019. Vol. 167. P. 60–66.

143. Bufler G., Horneburg B. Changes in sugar and starch concentrations in parsnip (*Pastinaca sativa* L.) during root growth and development and in cold storage. *The Journal of Horticultural Science and Biotechnology*. 2013. Vol. 88, № 6. P. 756–761.

144. Călin Jianu, Ionuț Goleț, Daniela Stoin, Ileana Cocan. Antioxidant Activity of *Pastinaca sativa* L. ssp. *sylvestris* [Mill.] Rouy and Camus Essential Oil. *Molecules*. 2020. Vol. 25, № 4. P. 869.

145. Castro A., Bergenståhl B., Tornberg E. Parsnip (*Pastinaca sativa* L.): Dietary fibre composition and physicochemical characterization of its homogenized suspensions. *Food Research International*. 2012. Vol. 48, Issue 2. P. 598–608.

146. Christian Zidorn. Polyacetylenes from the Apiaceae Vegetables Carrot, Celery, Fennel, Parsley, and Parsnip and Their Cytotoxic Activities. *J. Agric. FoodChem.* 2005. Vol. 53. P. 2518–2523.

147. Comana V., Vodnar D. C. Hydroxycinnamic acids and human health: recent advances. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2019. doi:10.1002/jsfa.10010 (Date of access: 12.12.2021).
148. Del Río J. A., Díaz L., García-Bernal D. Furanocoumarins: Biomolecules of Therapeutic Interest. *Studies in Natural Products Chemistry*. 2014. Vol. 43. P. 145–195.
149. Eapen Z. J, Peterson E. D. Can Mobile Health Applications Facilitate Meaningful Behavior Change. Time for Answers. *JAMA*. 2015. Vol. 314, № 12. P. 1236–1237. doi:10.1001/jama.2015.11067 (Date of access: 12.12.2021).
150. European Pharmacopoeia / European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care. 8th ed. Strasbourg, 2014. 3655 p.
151. Farjadmand F., Khanavi M., Eftekhari M. The effect of extraction method on the major constituents and biological effects of *Trachyspermum ammi*. L. fruits. *Research Journal of Pharmacognosy*. 2018. № 5. P. 55-61.
152. Five insights from the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2020. Vol. 396, № 10258. P. 1135–1159.
153. Foltá K. M., Gardiner S. E. Plant genetics and genomics: vol.6: Genetics and genomics of Rosaceae. New York : Springer science + business media, 2009. 654 p.
154. Golubkina N., Kirsanov K., Deryagina V., Rizhova N. Changes in elemental composition of Lewis carcinoma tumors in mice due to the supply of water–ethanolic extracts of *Artemisia dracunculus* and *Pastinaca sativa*. *Banat's Journal of Biotechnology*. 2020. Vol. XI (22). P. 11-21. doi: 10.7904/2068–4738–XI(22)–11. (Date of access: 12.12.2021).
155. Gross M. Flavonoids and Cardiovascular Disease. *Pharmaceutical Biology*. 2004. Vol. 42. P. 21–35.
156. Hoorieh Mohammadi Kenari, Gholamreza Kordafshari, Maryam Moghimi, Fatemeh Eghbalian, Dariush TaherKhani. Review of Pharmacological Properties and Chemical Constituents of *Pastinaca sativa*. *J. Pharmacopuncture*. 2021. Vol. 24 (1). P. 14–23. doi: 10.3831/KPI.2021.24.1.14. (Date of access:

12.12.2021).

157. HPLC analysis of hydro-ethanolic extracts from *Pastinaca sativa* L. fruits / V. Yu. Kuznietsova et al. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2017. Vol. 8, № 6. P. 705–712.

158. Jelena S. Matejić, Ana M. Džamić, Tatjana Mihajilov-Krstev, Vladimir N. Randelović. Antimicrobial potential of essential oil from *Pastinaca sativa* L. *Biologica Nyssana*. 2014. Vol. 5, № 1. P. 31–35.

159. Jianu C., Goleț I., Stoin D., Cocan I., Lukinich-Gruia A. T. Antioxidant Activity of *Pastinaca sativa* L. ssp. *Sylvestris* [Mill.] Rouy and Camus Essential Oil. *Molecules*. 2020. Vol. 25, № 4. P. 869. URL: <https://doi.org/10.3390/molecules25040869> (Date of access: 12.12.2021).

160. Jovanović S. Č., Jovanović O. P., Petrović G. M., Stojanović G. S. Endemic Balkan parsnip *Pastinaca hirsuta*: the chemical profile of essential oils, headspace volatiles and extracts - *Nat. Prod. Commun.* 2015. Vol. 10, № 4. P. 661–664.

161. Kaliniewicz Z., Jadwisieńczyk K., Choszcz D., Kolankowska E., Przywitowski M., Śliwiński D. Correlations between germination capacity and selected properties of parsnip seeds (*Pastinaca Sativa* L.). *Agricultural Engineering*. 2014. Vol. 1, № 149. P. 39–49. DOI: <http://dx.medra.org/10.14654/ir.2014.149.004>. (Date of access: 12.12.2021).

162. Kashif Ameer, Hafiz Muhammad Shahbaz, Joong-Ho Kwon. Green extraction methods for polyphenols from plant matrices and their byproducts: a review. *Comprehensive reviews in food science and food safety*. 2017. Vol. 16. P. 295–315.

163. Kenari H. M., Kordafshari G., Moghimi M., Eghbalian F., Khani D. T. Review of Pharmacological Properties and Chemical Constituents of *Pastinaca sativa*. *J. Pharmacopuncture*. 2021. Vol. 24, № 1. P. 14–23. doi: 10.3831/KPI.2021.24.1.14. (Date of access: 12.12.2021).

164. Kuznietsova V. Yu. HPLC analysis of hydro-ethanolic extracts from *Pastinaca sativa* L. fruits. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2017. № 8 (6). P. 705-712.
165. Kviesis J., Klīmenkovs I., Arbidans L. Evaluation of furanocoumarins from seeds of the wild parsnip (*Pastinaca sativa* L. s.l.). *Journal of Chromatography B*. 2019. Vol. 1105. P. 54–66. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2018.12.012>. (Date of access: 12.12.2021).
166. Lam K. New aspects of natural products in drug discovery. *Trends Microbiol.* 2007. Vol. 15, № 6. P. 279–289.
167. Langrish T. A. G. New engineered particles from spray dryers: research needs in spray drying. *Drying Techn.* 2007. Vol. 25, № 6. P. 971–983.
168. Lauren H. K. Chappell, Adrian J. Dunford. Parsnip (*Pastinaca sativa* L.) Breeding for the Future. *Advances in Plant Breeding Strategies: Vegetable Crops*. 2021. P. 239-273. DOI: 10.1007/978-3-030-66965-2_6. (Date of access: 12.12.2021).
169. Markus Wallner, Jason M. Duran, Sadia Mohsin. Acute catecholamine exposure causes reversible myocyte injury without cardiac regeneration. *Circulation Research*. 2016. Vol. 119, № 7. P. 865–879. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308687. (Date of access: 12.12.2021).
170. Melough M. M., Cho E., Chun O. K. Furocoumarins: A review of biochemical activities, dietary sources and intake, and potential health risks. *Food and Chemical Toxicology*. 2018. Vol. 113. P. 99–107.
171. Munakata R., Olry A., Karamat F. Molecular evolution of parsnip (*Pastinaca sativa*) membrane-bound prenyltransferases for linear and/or angular furanocoumarin biosynthesis. *New Phytologist Foundation*. 2016. Vol. 211, № 1. P. 332-344. URL: <https://doi.org/10.1111/nph.13899>. (Date of access: 12.12.2021).
172. Nascimento B. R., Brant L. C., Moraes D. N., Ribeiro A. L. Global health and cardiovascular disease. *Heart*. 2014. Vol. 100. P. 1743–1749. URL: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-306026>. (Date of access: 12.12.2021).

173. Natalia Symonenko, Oleh Shpychak, Oksana Mishchenko, Viktoriia Kyslychenko, Tamara Shpychak, Svetlana Graschenkova. Antioxidant and anti-cytolytic activity of Parsnip (*Pastinaca sativa* L.) herb thick extract in conditions of catecholamine myocardiodystrophy in rats. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2022. № 1 (35). P. 70–76.

174. Nur Aqilah Kamarudin, Masturah Markom, Jalifah Latip. Effects of solvents and extraction methods on herbal plants *Phyllanthus niruri*, *Orthosiphon stamineus* and *Labisia pumila*. *Indian Journal of Science and Technology*. 2016. Vol. 9. 5 p. URL: <http://www.indjst.org/index.php/indjst/article/viewFile/95235/70220> (Date of access: 12.12.2021).

175. Omerovic E. How to think about stress-induced cardiomyopathy? – Think “out of the box”! *Scand. Cardiovasc. J.* 2011. Vol. 45, № 2. P. 67–71. doi: 10.3109/14017431.2011.565794. (Date of access: 12.12.2021).

176. Phytochemicals: extraction, isolation, and identification of bioactive compounds from plant extracts / A. Altemimi et al. *Plants*. 2017. № 6. 23 p.

177. Quality Control Guidelines for Medicinal Plant Materials / Geneva World Health Organization. Geneva. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/41986> (Date of access: 07.11.2021).

178. Rawlins E. A. Bentley's Text book of Pharmaceutics. All India Travellers Booksellers Publishers & Distributors Elsevier. 2004. 725 p.

179. Sambamurthy K. Pharmaceutical Engineering. New Delhi: New Age International (P.) Ltd., 2007. 500 p.

180. Sanapala A. K., Kumar K. E. Hepatoprotective activity of *Pastinaca sativa*, extract against acetaminophen induced hepatic damage in rats. *International Journal of Pharmacy and Biological Sciences*. 2017. Vol. 7, № 4. P. 282–287.

181. Sharifi N., Mahernia Sh., Amanlou M. Comparison of different methods in quercetin extraction from leaves of *Raphanus sativus* L. *Pharmaceutical Sciences*. 2017. № 23. P. 59-65.

182. Studies of physico-chemical and pharmacotechnological properties of Zingiber officinale dry extract / M. V. Alkhalaf et al. *Journal of Pharmaceutical Science and Research*. 2018. Vol. 10, № 1. P. 5–7.
183. Symonenko N. A., Mishchenko O. Ya., Shpychak O. S., Grashchenkova S. A., Berezniakov A. V., Khalieieva O. L. Cardioprotective properties of tablets with a thick extract of the herb Pasternak in the conditions of adrenaline myocardiodystrophy. *Pharmacologyonline*. 2021. Vol. 3. P. 376–382.
184. Symonenko N. A., Podgaina M. V., Nemchenko A. S., Shpychak O. S. Basic tendencies in domestic pharmaceutical market of cardiac medicines. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку* : матеріали XIII наук.-практ. INTERNET-конф., м. Харків, 21 трав. 2021 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2021. С. 45.
185. Tecucianu A. C., Oancea S. Ultrasound-assisted and enzyme-assisted extraction of fructans and phenolics from parsnip (*Pastinaca Sativa* L.). *Current Trends in Natural Sciences*. 2019. Vol. 8, № 15. P. 29–34.
186. The Effects of Flavonoids in Cardiovascular Diseases / L. Ciumărnean et al. *Molecules*. 2020. Vol. 25, 4320. doi:10.3390/molecules25184320. (Date of access: 07.11.2021).
187. Tosun B., Karadoğan T., Şanlı A. Determination of Essential Oil Content and Composition, Total Phenolic Content and Antioxidant Activities of *Pastinaca sativa* L. subsp. *urens* (Req. Ex Gordon). *Curr. Pers. MAPs*. 2019. Vol. 2, № 2. P. 125–132.
188. Townsend N. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *European Heart Journal*. 2016. Vol. 37, № 42. P. 3232–3245.
189. Walling A. L., Walling H. W. Phytophotodermatitis induced by wild parsnip - *Dermatol. Online J*. 2018. Vol. 24, № 2. P. 13030.
190. Wang A. R., Dean S. A., Grebe S. K., Hood I. C. Fatal catecholamine-induced cardiotoxicity associated with pheochromocytoma: Report of a postpartum case and review of the literature. *Acad. Forensic Pathol*. 2016. Vol. 6, № 2. P. 315-324. doi: 10.23907/2016.032 (Date of access: 07.11.2021).

191. WHO guidelines on good herbal processing practices (GHPP) for herbal medicines. Traditional and Complementary Medicine, Service Delivery and Safety / Department, World Health Organization. Geneva, 2016. 57 p. URL: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/C-F-V-global_review-draftWHO-GHPP2016.pdf. (Date of access: 07.11.2021).
192. World Health Organization. URL: www.who.int/cardiovascular_diseases/ru/ (Date of access: 07.11.2021).
193. Wrona O., Rafin'ska K., Mozen'ski C., Buszewski B. Supercritical fluid extraction of bioactive compounds from plant materials. *Journal of AOAC international*. 2017. Vol. 100, № 6. P. 1624–1635.
194. Xun Yan, Jatinder Rana, Amitabh Chandra. Medicinal herb extraction strategy – a solvent selection and extraction method study. 5p. URL: <https://pdfs.semanticscholar.org/c049/60879a0795db0c462ba25506c6eb999533b0.pdf>. (Date of access: 07.11.2021).
195. Zbicinski I., Piatkowski M. Spray drying tower experiments. *Drying Technology*. 2004. Vol. 22, № 6. P. 1325–1349.
196. Zykova I. D., Efremov A. A. Chemical composition and antimicrobial activity of essential oils from different bodies of *Pastinaca silvestris*. *American Scientific Journal*. 2017. Vol. 1, № 9. P. 48–51.

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій здобувача

Статті у наукових фахових виданнях

1. Горяча Л. М., Симоненко Н. А., Галузінська Л. В., Шпичак О. С., Кисличенко В. С. Дослідження кардіопротекторної дії пастернаку посівного трави екстракту густого. *Український біофармацевтичний журнал*. 2020. № 4 (65). С. 46–50. DOI: 10.24959/ubphj.20.294 (*Особистий внесок: виготовлення експериментальних зразків, участь у плануванні та виконанні експериментальних досліджень, узагальнення отриманих результатів та їх статистична обробка, підготовка статті*).
2. Симоненко Н. А., Подгайна М. В., Немченко А. С., Шпичак О. С. Ретроспективний аналіз фармацевтичного ринку кардіологічних препаратів в Україні за 2016–2020 роки. *Фармацевтичний журнал*. 2021. Т. 76. № 3. С. 14–24. DOI: 10.32352/0367-3057.3.21.02 (*Особистий внесок: опрацювання джерел літератури, проведення аналізу вітчизняного ринку ЛЗ кардіологічної спрямованості, участь у підготовці статті*).
3. Симоненко Н. А., Подгайна М. В., Немченко А. С., Шпичак О. С. Аналіз економічної доступності окремих груп кардіологічних препаратів в Україні за 2016–2020 роки. *Фармацевтичний часопис*. 2021. № 2 (58). С. 79–86. DOI: 10.11603/2312-0967.2021.2.12183 (*Особистий внесок: опрацювання джерел літератури, проведення аналізу економічної доступності вітчизняного ринку ЛЗ кардіологічної спрямованості, участь у підготовці статті*).

4. Симоненко Н. А., Шпичак О. С., Сліпченко Г. Д., Рубан О. А. Обґрунтування вибору допоміжних речовин при створенні таблеток на основі пастернаку посівного трави екстракту густого. *Український журнал військової медицини*. 2021. Т. 2, № 4. С. 149-160. DOI: 10.46847/ujmm.2021.4(2)-149 (Особистий внесок: виготовлення експериментальних зразків, участь у проведенні фармако-технологічних досліджень, узагальнення отриманих результатів та їх статистична обробка, підготовка статті).

5. Natalia Symonenko, Oleh Shpychak, Oksana Mishchenko, Viktoriia Kyslychenko, Tamara Shpychak, Svetlana Graschenkova. Antioxidant and anti-cytolytic activity of Parsnip (*Pastinaca sativa L.*) herb thick extract in conditions of catecholamine myocardiodystrophy in rats. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2022. № 1 (35). P. 70–76. (Scopus) DOI: 10.15587/1729-4061.2022.253546 (Особистий внесок: виготовлення експериментальних зразків, участь у плануванні та виконанні експериментальних досліджень, узагальнення отриманих результатів та їх статистична обробка, підготовка статті).

6. Симоненко Н. А., Шпичак О. С. Розробка промислової технології рослинної субстанції пастернаку посівного трави екстракту густого. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2022. Т. 15, № 1 (38). С. 52-58. DOI: 10.14739/2409-2932.2022.1.251976 (Особистий внесок: виготовлення експериментальних зразків, участь у проведенні фармако-технологічних досліджень, узагальнення отриманих результатів та їх статистична обробка, підготовка статті).

Продовж. дод. А

Статті в іноземних спеціалізованих наукових виданнях, що включені
до міжнародних наукометричних баз

7. Symonenko N. A., Mishchenko O. Ya., Shpychak O. S., Grashchenkova S. A., Berezniakov A. V., Khalieieva O. L. Cardioprotective properties of tablets with a thick extract of the herb Pasternak in the conditions of adrenaline myocardiodystrophy. *Pharmacologyonline*. 2021. Vol. 3. P. 376–382. (Scopus) *(Особистий внесок: виготовлення експериментальних зразків, участь у плануванні та виконанні експериментальних досліджень, узагальнення отриманих результатів та їх статистична обробка, підготовка статті).*

8. Симоненко Н., Шпичак О. Загальна концепція та методологія створення твердих лікарських засобів з рослинними екстрактами для лікування серцево-судинних захворювань. *SSP Modern Pharmacy and Medicine*. 2021. Vol. 1, № 2. P. 1-17. DOI: 10.53933/ssppmpm.v1i2.33 *(Особистий внесок: проведення літературного пошуку, опрацювання наукових джерел, узагальнення інформації, підготовка статті).*

Статті в інших виданнях

9. Симоненко Н. А., Шпичак О. С. Пастернак посівний – перспективна сировина для застосування в медицині, фармації та косметології. *Косметологія та аромологія: етапи становлення і майбутнє* : зб. наук. пр. матеріалів Міжнар. наук.-практ. конф., Харків, 22-23 лют. 2018 р. Харків : НФаУ, 2018. С. 127–130. *(Особистий внесок: опрацювання наукових джерел, узагальнення інформації, підготовка статті).*

10. Симоненко Н. А., Шпичак О. С. Види, хімічний склад та фармакологічна дія роду рослин *PASTINACA*, що застосовуються в медицині і фармації. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : зб. наук. пр. Харків : НФаУ, 2018. Вип. 4. С. 230–235. *(Особистий внесок: опрацювання наукових джерел, узагальнення інформації, підготовка статті).*

Продовж. дод. А

11. Симоненко Н. А., Шпичак О. С., Галузінська Л. В. Вивчення кардіопротекторної активності нової рослинної субстанції пастернаку посівного трави екстракту густого. *Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку* : матеріали ІІІ наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 15–16 квіт. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 351–354. (*Особистий внесок: участь у виконанні експериментальних досліджень, узагальнення отриманих результатів, підготовка статті*).

Патент

12. Спосіб одержання фармацевтичної композиції кардіопротекторної, протизапальної та спазмолітичної дії у формі таблеток: пат. № 152131 України: МПК51 (2022.01), А61К 9/20 (2006.01), А61К 36/23 (2006.01), А61К 47/38 (2006.01), А61К 47/36 (2006.01), А61К 31/695 (2006.01), А61Р 9/00, А61Р 29/02 (2006.01), А61Р 1/06 (2006.01). / Симоненко Н. А., Шпичак О. С., Рубан О. А., Сліпченко Г. Д.; № и 202107138; заявл. 10.12.2021; опубл. 02.11.2022. Бюл. № 44. 6 с.

Тези доповідей

13. Симоненко Н. А., Шпичак О. С. Дослідження антибактеріальних та протигрибкових властивостей рослинної субстанції пастернаку посівного трави екстракту густого. *Мікробіологічні та імунологічні дослідження в сучасній медицині* : матеріали наук.-практ. міжнар. дистанційної конф., м. Харків, 26 берез. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 39–41.

14. Горяча Л. М., Кисличенко В. С., Симоненко Н. А., Шпичак О. С. Одержання екстракту з трави пастернаку посівного (*Pastinaca Sativa L.*). *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження* : матеріали ІІІ Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 2 квіт. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 77.

Продовж. дод. А

15. Symonenko N. A., Podgaina M. V., Nemchenko A. S., Shpychak O. S. Basic tendencies in domestic pharmaceutical market of cardiac medicines. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку* : матеріали XIII наук.-практ. INTERNET-конф., м. Харків, 21 трав. 2021 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2021. С. 45.

16. Симоненко Н. А., Шпичак О. С. До питання проведення оцінки системи управління ризиками для якості процесів виробництва у твердих лікарських формах на етапі фармацевтичної розробки. *Управління якістю в фармації* : матеріали XV наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 25 трав. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 124–125.

17. Фетісова О. Г., Андрюкова Л. М., Симоненко Н. А., Шпичак О. С., Яковенко В. К., Шевченко В. О. Огляд змін у сучасній нормативній базі щодо забезпечення якості лікарських засобів. *Управління якістю в фармації* : матеріали XV наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 25 трав. 2021 р. / ред. кол.: С.М. Коваленко та ін. Харків : НФаУ, 2021. С. 142–143.

18. Симоненко Н. А., Шпичак О. С. Розробка технології та методів стандартизації рослинної субстанції пастернаку посівного трави екстракту густого. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : матеріали I Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 13 жовт. 2021 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2021. С. 170–172.

19. Шпичак О. С., Андрюкова Л. М., Фетісова О. Г., Симоненко Н. А. Огляд змін щодо державної реєстрації лікарських засобів у нормативних документах в Україні. *Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки та логістики* : матеріали IX наук.-практ. internet-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 28 жовт. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 184–186.

Продовж. дод. А

20. Симоненко Н. А., Шпичак О. С., Рубан О. А., Сліпченко Г. Д. Обґрунтування вибору допоміжних речовин при розробці складу таблеток з рослинної субстанції пастернаку посівного трави екстракту густого. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали VI Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 11–12 листоп. 2021 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2021. С. 449–450.

21. Симоненко Н. А., Шпичак О. С., Міщенко О. Я. Дослідження кардіопротекторної дії таблеток «Пастинокард» за умов адреналінової міокардіодистрофії у щурів. *Хімія природних сполук: матеріали VI Всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнародною участю, м. Тернопіль, 27–28 жовтня 2022 р. Тернопіль : ТНМУ, 2022. С. 136–138.*

Методичні рекомендації

22. Андрюкова Л. М., Фетісова О. Г., Шпичак О. С., Яковенко В. К., Сокурєнко І. А., Симоненко Н. А. Дослідження біоеквівалентності лікарських засобів за процедурою біоєйвер на підставі Біофармацевтичної системи класифікації : метод. рек. для сем. і практ. занять та сам. роботи за напрямом «Промислова фармація та економіка» в системі післядипломної освіти спеціалістів фармації. Харків : НФаУ, 2020. 34 с.

23. Андрюкова Л. М., Русанова С. В., Фетісова О. Г., Яковенко В. К., Шпичак О. С., Симоненко Н. А. Загальна оцінка ризиків для якості процедури біоєйвер : метод. рек. для сем. і практ. занять та сам. роботи за напрямом «Промислова фармація та економіка» в системі післядипломної освіти спеціалістів фармації. Харків : НФаУ, 2020. 53 с.

Продовж. дод. А

Апробація результатів дисертації

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

1. Міжнародній науково-практичній конференції «Косметологія та аромологія: етапи становлення і майбутнє» (м. Харків, 22-23 лютого 2018 р., форма участі – усна доповідь та публікація тез);
2. II Міжнародній науково-практичній дистанційній конференції «Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних і косметичних лікарських засобів» (м. Харків, 1-2 березня 2018 р., форма участі – усна доповідь);
3. III науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку = Pharmaceutical science and practice: problems, achievements, prospects» (м. Харків, 15-16 квітня 2021 р., форма участі – усна доповідь);
4. Науково-практичній міжнародній дистанційній конференції «Мікробіологічні та імунологічні дослідження в сучасній медицині» (м. Харків, 26 березня 2021 р., форма участі – усна доповідь);
5. III Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження» (м. Харків, 2 квітня 2021 р., форма участі – усна доповідь та публікація тез);
6. XIII науково-практичній Internet-конференції «Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку» (м. Харків, 21 травня 2021 р., форма участі – публікація тез);
7. XV науково-практичній конференції з міжнародною участю «Управління якістю в фармації» (м. Харків, 25 травня 2021 р., форма участі – усна доповідь та публікація тез);

Продовж. дод. А

8. I Міжнародній науково-практичній конференції «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» (м. Харків, 13 жовтня 2021 р., форма участі – усна доповідь та публікація тез);
9. IX міжнародній науково-практичній Internet-конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки та логістики» (м. Харків, 28 жовтня 2021 р., форма участі – публікація тез);
10. VI Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (м. Харків, 11-12 листопада 2021 р., форма участі – публікація тез);
11. VI Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Хімія природних сполук» (м. Тернопіль, 27–28 жовтня 2022 р., форма участі – публікація тез).

Додаток Б



Продовж. дод. Б

(11) 152131		
(19) UA	(51) МПК (2022.01)	
	A61K 9/20 (2006.01)	A61K 31/695 (2006.01)
	A61K 36/23 (2006.01)	A61P 9/00
	A61K 47/38 (2006.01)	A61P 29/02 (2006.01)
	A61K 47/36 (2006.01)	A61P 1/06 (2006.01)
(21) Номер заявки:	u 2021 07138	(72) Винахідники:
(22) Дата подання заявки:	10.12.2021	Симоненко Наталія
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	03.11.2022	Анатоліївна, UA,
(46) Дата публікації відомостей про державну реєстрацію та номер Бюлетеня:	02.11.2022, Бюл. № 44	Шпичак Олег Сергійович, UA,
		Рубан Олена Анатоліївна, UA,
		Сліпченко Галина
		Дмитрівна, UA
		(73) Володілець:
		НАЦІОНАЛЬНИЙ
		ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
		УНІВЕРСИТЕТ,
		вул. Пушкінська, 53, м. Харків,
		61002, UA

(54) Назва корисної моделі:

СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ КАРДІОПРОТЕКТОРНОЇ, ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТА СПАЗМОЛІТИЧНОЇ ДІЇ У ФОРМІ ТАБЛЕТОК

(57) Формула корисної моделі:

Спосіб одержання фармацевтичної композиції кардіопротекторної, протизапальної та спазмолітичної дії у формі таблеток, що включає:

- таблетування і знепильнення із попереднім вологим гранулюванням рослинної субстанції пастернаку посівного трави екстракту густого (ППТЕГ) та допоміжних речовин, зокрема мікрокристалічної целюлози, крохмалю картопляного, кросповідону XL 10, та опудрюванням кремнію діоксидом колоїдним;
- причому до змішувача завантажують допоміжні речовини: мікрокристалічну целюлозу, крохмаль картопляний та кросповідон XL 10, та ретельно перемішують протягом 5-10 хвилин;
- до зваженого ППТЕГ додають спочатку третю частину суміші допоміжних речовин та перемішують до повного розподілення допоміжних речовин;
- після отримання однорідної маси додають залишок допоміжних речовин та перемішують до рівномірного розподілення компонентів і передають на стадію вологого гранулювання;
- гранулювання проводять через сітку з розміром отворів 3,0-2,5 мм та висушують при температурі 55-60 °C до залишкового вологовмісту 2,0-3,0 %;
- висушену масу піддають сухому гранулюванню, при цьому одержаний гранулят опудрюють кремнію діоксидом колоїдним і знову ретельно перемішують до рівномірного розподілу компонентів таблеткової маси;
- одержану масу таблетують і знепильнують.

Додаток В

37

вх № 24
11.01.22.
Форма В4

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ»
(УКРПАТЕНТ)

вул. Глазунова, буд. 1, м. Київ, 01601, тел.: (044) 494-05-05, факс: (044) 494-05-06
E-mail: office@ukrpatent.org, сайт: www.ukrpatent.org, код згідно з ЄДРПОУ 31032378

22.12.2021 № 27877/ЗА/21

Стосується заявки № а 2021 07137
/ при листуванні просимо посилатися на цей № /

Адреса для листування
Національний фармацевтичний університет,
вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002



**Повідомлення
про встановлення дати подання заявки на винахід (корисну модель)**

(21) Реєстраційний номер заявки а 2021 07137

(71) Заявник(и)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

(54) Назва винаходу /корисної моделі/

**ЗАСІБ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ
ЗАХВОРЮВАНЬ У ФОРМІ ТАБЛЕТОК**

Матеріали заявки відповідають вимогам ст. 13 Закону щодо встановлення дати подання заявки на дату одержання Державним підприємством "Український інститут інтелектуальної власності":

- матеріалів заявки

Дата подання заявки **10.12.2021**

Заступник начальника відділу

Любов ЛУЦЕНКО

Виконавець
Телефон

Яворська Л.Г.
494-05-98

Додаток Г

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор з якості та
сертифікації, уповноважена
особа

ТОВ Фармацевтична компанія

«Здоров'я», м. Харків

Олена ГРОМНА

з обмеженою
виповідальністюФармацевтична
компанія

«Здоров'я»

№31437750

місто Харків

АКТ

апробації технології виробництва

Пастернаку посівного трави екстракту густого

Pastinacae sativae herbae extracti spissi

На базі ТОВ Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків проведено напрацювання Пастернаку посівного трави екстракту густого за технологією, що розроблена аспіранткою кафедри промислової фармації та економіки ІПКСФ НФаУ Симоненко Н. А. під керівництвом д. фарм. н., проф. Кисличенко В. С. та д. фарм. н., проф. Шпичака О. С.

У результаті проведеної роботи встановлено повне відтворення технології, що викладена у проекті технологічного регламенту у виробничих умовах ТОВ Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків на промисловому обладнанні, а виготовлені зразки екстракту густого відповідають вимогам проекту МКЯ на розроблену та стандартизовану рослинну субстанцію.

Від ТОВ Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків:

Начальник ВКЯ, заступник директора з якості Г. І. Рикова

Від НФаУ:

аспірантка кафедри ПФЕ ІПКСФ НФаУ Н. А. Симоненко

д. фарм. н., проф. В. С. Кисличенко

д. фарм. н., проф. О. С. Шпичак

Додаток Д

ПРОЄКТ



Проректор з науково-педагогічної
роботи Національного
фармацевтичного університету,

 І. М. Владимірова

«» «» 2021 р.

Заявник, країна: Національний фармацевтичний університет, Україна

Виробник, країна: ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна

МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ

Pastinacae sativae herbae extractum spissum

Пастернаку посівного трави екстракт густий

Продовж. дод. Д

ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ

2 роки.

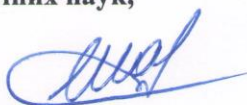
Кардіопротекторний, протизапальний, спазмолітичний засіб.

Завідувач кафедри хімії природних
сполук і нутриціології НФаУ,
доктор фармацевтичних наук,
професор



В. С. Кисличенко
« 25 » 01 2021 р.

Завідувач кафедри промислової фармації
та економіки ІПКСФ НФаУ,
доктор фармацевтичних наук,
професор



О. С. Шпичак
« 25 » 01 2021 р.

Аспірант кафедри промислової фармації
та економіки ІПКСФ НФаУ,



Н. А. Симоненко
« 25 » 01 2021 р.

Додаток Е

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор з якості та
сертифікації, уповноважена
особа

ТОВ Фармацевтична компанія

«Здоров'я», м. Харків

Олена БРОНЦЬКА

«30» 06 2019 р.



АКТ АПРОБАЦІЇ

проєкту технологічного регламенту

на виробництво таблеток «Пастинокард»

На базі ТОВ Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків в умовах дільниці виробництва цеху готових лікарських форм проведено апробацію проєкту технологічного регламенту на таблетки «Пастинокард» та отримано дослідну серію препарату.

Проєкт технологічного регламенту на виробництво таблеток «Пастинокард» є продуктом науково-дослідної роботи, здійсненої аспіранткою кафедри промислової фармації та економіки ІПКСФ НФаУ Симоненко Н. А. під керівництвом зав. кафедри ПФЕ ІПКСФ, д. фарм. н., проф. Шпичака О. С.

Запропонований розробниками технологічний процес та контроль критичних стадій, що закладено до проєкту технологічного регламенту на виробництво таблеток «Пастинокард», відтворюється у промислових умовах дільниці цеху ТОВ Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків.

Начальник ВКЯ, заступник директора з якості

Г. І. Рикова

Аспірантка кафедри ПФЕ ІПКСФ НФаУ

Н. А. Симоненко

Зав. кафедрою промислової фармації

та економіки ІПКСФ НФаУ, д. фарм. н., проф.

О. С. Шпичак

Додаток Ж

**ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ
ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ «ЗДОРОВ'Я», м. ХАРКІВ**

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор з якості та
сертифікації, уповноважена
особа
ТОВ Фармацевтична компанія
«Здоров'я», м. Харків
Олена БРОНІНА
«30» _____ 2021 р.

ТЕХНОЛОГІЧНИЙ РЕГЛАМЕНТ (ПРОЄКТ)

на виробництво лікарського засобу

«ПАСТИНОКАРД»,

таблетки 280 мг, № 10 у блістерах

ТРП 100-31437750-000-01

(Вводиться вперше)

Розглядати разом з Досьє виробничої дільниці

ДВД 100-31437750-00

Термін дії до «__» _____ 20__ р.

Регламент є власністю ТОВ
Фармацевтична компанія
«Здоров'я», м. Харків та не може
бути повністю або частково
відтворений, тиражований,
розповсюджений без дозволу ТОВ
Фармацевтична компанія
«Здоров'я», м. Харків

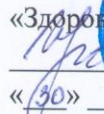
Додаток Ж.1

**ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ
ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ «ЗДОРОВ'Я», м. ХАРКІВ**

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор з якості та
сертифікації, уповноважена
особа

ТОВ Фармацевтична компанія
«Здоров'я», м. Харків

 **Олена БРОНІНА**
«30» 06 2022 р.



ІНСТРУКЦІЯ З ПАКУВАННЯ (ПРОЄКТ)

до ТРП 100-31437750-100-01

на виробництво лікарського засобу

«ПАСТИНОКАРД»,

таблетки 280 мг, № 10 у блістерах

ІПП-100

Версія 01

Додаток Ж.2

**ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ
ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ «ЗДОРОВ'Я», м. ХАРКІВ**

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор з якості та
сертифікації, уповноважена
особа

ТОВ Фармацевтична компанія

«Здоров'я», м. Харків

Олена БРОНІНА

«30» 06 2022 р.



ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА (ПРОЄКТ)

до ТРП 100-31437750-100-01

на виробництво лікарського засобу

«ПАСТИНОКАРД»,

таблетки 280 мг, № 10 у блістерах

ВРП-100

Версія 01

Додаток Ж.3

**ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ
ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ «ЗДОРОВ'Я», м. ХАРКІВ**

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор з якості та
сертифікації, уповноважена
особа

ТОВ Фармацевтична компанія
«Здоров'я», м. Харків


Олена БРОНІНА
«30» 06 2021 р.

ТЕХНОЛОГІЧНА ІНСТРУКЦІЯ (ПРОЄКТ)

до ТРП 100-31437750-100-01

на виробництво лікарського засобу

«ПАСТИНОКАРД»,

таблетки 280 мг, № 10 у блістерах

ТП-100

Версія 01

Додаток К

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор з якості та
сертифікації, уповноважена
особа

ТОВ Фармацевтична компанія

«Здоров'я», м. Харків

Олена БРОНІНА

«30» _____ 2021 р.



АКТ АПРОБАЦІЇ

проекту методів контролю якості на таблетки «Пастинокард»

В умовах лабораторії відділу контролю якості ТОВ Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків проведено апробацію проекту методів контролю якості на таблетки «Пастинокард».

Проект методів контролю якості на таблетки «Пастинокард» є продуктом науково-дослідної роботи, здійсненої аспіранткою кафедри промислової фармації та економіки ІПКСФ НФаУ Симоненко Н. А. під керівництвом зав. кафедри ПФЕ ІПКСФ, д. фарм. н., проф. Шпичака О. С.

Запропоновані розробниками методики контролю якості, що закладено до проекту методів контролю якості на таблетки «Пастинокард», відтворюються в умовах лабораторії відділу контролю якості ТОВ Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків.

Начальник ВКЯ, заступник директора з якості Г. І. Рикова

Аспірантка кафедри ПФЕ ІПКСФ НФаУ Н. А. Симоненко

Зав. кафедрою промислової фармації
та економіки ІПКСФ НФаУ, д. фарм. н., проф. О. С. Шпичак

Додаток Л

ПРОЄКТ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор з якості та
сертифікації, уповноважена
особа

ТОВ Фармацевтична компанія

«Здоров'я», м. Харків

Олена БРОНІНА

«30» _____ 20____ р.



Заявник, країна: Національний фармацевтичний університет,
м. Харків, Україна

Виробник, країна: Національний фармацевтичний університет,
м. Харків, Україна

**МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ
ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ**

**«ПАСТИНОКАРД»
«PASTINOCARD»**

Таблетки з пастернаку посівного трави екстракту густого

Tabulaetae Pastinacae sativae herbae extracti spissi

таблетки 280 мг, № 10 у блістерах

Продовж. дод. Л

Додатково на пачці вказують перелік допоміжних речовин «Зберігати у недоступному для дітей місці», «Не застосовувати після закінчення терміну придатності», умови відпуску – «Без рецепта».

ЗБЕРІГАННЯ

У оригінальній упаковці у сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С.

ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ

2 роки.

Лікарський засіб з протизапальною, кардіопротекторною та спазмолітичною дією.

Директор з якості та сертифікації,
уповноважена особа ТОВ Фармацевтична
компанія «Здоров'я», м. Харків



О.А. Броніна
«30» 06 2021р.

Завідувач кафедри промислової
фармації та економіки ІПКСФ НФаУ,
доктор фармацевтичних наук,
професор

О. С. Шпичак
«30» 06 2021р.

Аспірантка кафедри промислової
фармації та економіки ІПКСФ НФаУ

Н. А. Симоненко
«30» 06 2021р.

Додаток М.1

ЗАТВЕРДЖУЮ

Начальник Української військово-медичної академії

доктор медичних наук, професор

Валерій САВИЦЬКИЙ



2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** методичні рекомендації «Дослідження біоеквівалентності лікарських засобів за процедурою біоєйвер на підставі Біофармацевтичної системи класифікації».
2. **Ким запропоновано, адреса виконувача:** Кафедрою промислової фармації та економіки Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, 61001, м. Харків, Майдан Захисників України, 17.
3. **Укладачі (автори):** Андрюкова Л. М., Фетісова О. Г., Шпичак О. С., Яковенко В. К., Сокурєнко І. А., Симоненко Н. А.
4. **Джерело інформації:** Андрюкова Л. М., Фетісова О. Г., Шпичак О. С., Яковенко В. К., Сокурєнко І. А., Симоненко Н. А. Дослідження біоеквівалентності лікарських засобів за процедурою біоєйвер на підставі Біофармацевтичної системи класифікації : метод. рек. для сем. і практ. занять та сам. роботи за напрямом «Промислова фармація та економіка» в системі післядипломної освіти спеціалістів фармації. Харків : НФаУ, 2020. 34 с.
5. **Ким і коли впроваджено:** кафедрою військової фармації Української військово-медичної академії, 2020 рік.
6. **Ефективність впровадження:** Результати наукових досліджень, що наведені у методичних рекомендаціях містять узагальнений об'єм інформації щодо вимог реєстрації генериків, доведення біоеквівалентності з референтними лікарськими засобами, в тому числі детальні аспекти застосування процедури біоєйвер на підставі Біофармацевтичної системи класифікації та стануть корисними для слухачів системи післядипломного навчання спеціалістів фармації, а також для викладачів, магістрів, аспірантів, фахівців, що проводять дослідження біоеквівалентності генеричних лікарських засобів.
7. **Зауваження та пропозиції:** немає.

«18» серпня 2021 р.

Відповідальний за впровадження:

Начальник кафедри військової фармації
Української військово-медичної академії,
доктор фармацевтичних наук, професор
Олександр ШМАТЕНКО

Додаток М.2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної
роботи Запорізького державного
медичного університету
доктор медичних наук, професор
В. А. Візір

» 04 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** методичні рекомендації «Дослідження біоеквівалентності лікарських засобів за процедурою біоєйвер на підставі Біофармацевтичної системи класифікації».
2. **Ким запропоновано, адреса виконувача:** Кафедрою промислової фармації та економіки Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету. 61001, м. Харків, майдан Захисників України, 17.
3. **Укладачі (автори):** Андрюкова Л. М., Фетісова О. Г., Шпичак О. С., Яковенко В. К., Сокурєнко І. А., Симоненко Н. А.
4. **Джерело інформації:** Андрюкова Л. М., Фетісова О. Г., Шпичак О. С., Яковенко В. К., Сокурєнко І. А., Симоненко Н. А. *Дослідження біоеквівалентності лікарських засобів за процедурою біоєйвер на підставі Біофармацевтичної системи класифікації* : метод. рек. для сем. і практ. занять та сам. роботи за напрямом «Промислова фармація та економіка» в системі післядипломної освіти спеціалістів фармації. Харків : НФаУ, 2020. 34 с.
5. **Ким і коли впроваджено:** кафедрою управління і економіки фармації та фармацевтичної технології ЗДМУ, 2021 рік.
6. **Ефективність впровадження:** Результати наукових досліджень, що наведені у методичних рекомендаціях містять узагальнений об'єм інформації щодо вимог реєстрації генериків, доведення біоеквівалентності з референтними лікарськими засобами, в тому числі детальні аспекти застосування процедури біоєйвер на підставі Біофармацевтичної системи класифікації та стануть корисними для слухачів системи післядипломного навчання спеціалістів фармації, а також для викладачів, магістрів, аспірантів, фахівців, що проводять дослідження біоеквівалентності генеричних лікарських засобів.
7. **Зауваження та пропозиції:** немає.

«22» 04 2021 р.

Відповідальна за впровадження:

Завідувачка кафедри управління і економіки
фармації та фармацевтичної технології
Запорізького державного медичного університету,
доктор фармацевтичних наук, професор
І. В. БУШУЄВА

Додаток М.3

ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної роботи
 Буковинського державного медичного
 університету
 Ігор GERUSH
 « 23 » « вересня » 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** методичні рекомендації «Дослідження біоеквівалентності лікарських засобів за процедурою біоєвейвер на підставі Біофармацевтичної системи класифікації».
2. **Ким запропоновано, адреса виконувача:** кафедрою промислової фармації та економіки Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету.
61001, м. Харків, майдан Захисників України, 17.
3. **Укладачі (автори):** Андрюкова Л. М., Фетісова О. Г., Шпичак О. С., Яковенко В. К., Сокурєнко І. А., Симоненко Н. А.
4. **Джерело інформації:** Андрюкова Л. М., Фетісова О. Г., Шпичак О. С., Яковенко В. К., Сокурєнко І. А., Симоненко Н. А. Дослідження біоеквівалентності лікарських засобів за процедурою біоєвейвер на підставі Біофармацевтичної системи класифікації: метод. рек. для сем. і практ. занять та сам. роботи за напрямом «Промислова фармація та економіка» в системі післядипломної освіти спеціалістів фармації. Харків: НФаУ, 2020. 34 с.
5. **Ким і коли впроваджено:** кафедрою фармації Буковинського державного медичного університету, 2021-2022 навчальний рік.
6. **Ефективність впровадження:** результати наукових досліджень, що наведені у методичних рекомендаціях містять узагальнений об'єм інформації щодо вимог реєстрації генериків, доведення біоеквівалентності з референтними лікарськими засобами, в тому числі детальні аспекти застосування процедури біоєвейвер на підставі Біофармацевтичної системи класифікації та стануть корисними для слухачів системи післядипломного навчання спеціалістів фармації, а також для викладачів, магістрів, аспірантів, фахівців, що проводять дослідження біоеквівалентності генеричних лікарських засобів.
7. **Зауваження та пропозиції:** немає.
Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фармації БДМУ, протокол № 2 від «10» вересня 2021 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри фармації

Буковинського державного медичного університету,
кандидат фармацевтичних наук, доцент

Олег GERUSH

Додаток М.4



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Вінницького національного медичного
університету імені М.І. Пирогова
проф. Олег ВЛАСЕНКО
«10» «жовтня» 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** методичні рекомендації «Дослідження біоеквівалентності лікарських засобів за процедурою біоєвейвер на підставі Біофармацевтичної системи класифікації».
2. **Ким запропоновано, адреса виконавця:** Кафедрою промислової фармації та економіки Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету.
61001, м. Харків, майдан Захисників України, 17.
3. **Укладачі (автори):** Андрюкова Л. М., Фетісова О. Г., Шпичак О. С., Яковенко В. К., Сокурєнко І. А., Симоненко Н. А.
4. **Джерело інформації:** Андрюкова Л. М., Фетісова О. Г., Шпичак О. С., Яковенко В. К., Сокурєнко І. А., Симоненко Н. А. Дослідження біоеквівалентності лікарських засобів за процедурою біоєвейвер на підставі Біофармацевтичної системи класифікації : метод. рек. для сем. і практ. занять та сам. роботи за напрямом «Промислова фармація та економіка» в системі післядипломної освіти спеціалістів фармації. Харків : НФаУ, 2020. 34 с.
5. **Ким і коли впроваджено:** кафедрою фармації Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, січень-вересень 2021 р.
6. **Ефективність впровадження:** Результати наукових досліджень, що наведені у методичних рекомендаціях містять узагальнений об'єм інформації щодо вимог реєстрації генериків, доведення біоеквівалентності з референтними лікарськими засобами, в тому числі детальні аспекти застосування процедури біоєвейвер на підставі Біофармацевтичної системи класифікації та стануть корисними для слухачів системи післядипломного навчання спеціалістів фармації, а також для викладачів, магістрів, аспірантів, фахівців, що проводять дослідження біоеквівалентності генеричних лікарських засобів.
7. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Протокол № 7«01» жовтня 2021 р.

Відповідальна за впровадження:

Завідувач кафедри фармації
Вінницького національного медичного
університету імені М. І. Пирогова
доктор фармацевтичних наук, професор

Олена КРИВОВ'ЯЗ

Додаток Н.1

ЗАТВЕРДЖУЮ

Начальник Української військово-медичної



доктор медичних наук, професор

Валерій САВИЦЬКИЙ

01 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

8. Найменування пропозиції для впровадження: методичні рекомендації «Загальна оцінка ризиків для якості процедури біовейвер».

9. Ким запропоновано, адреса виконувача: Кафедрою промислової фармації та економіки Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, 61001, м. Харків, Майдан Захисників України, 17.

10. Укладачі (автори): Андрюкова Л. М., Русанова С. В., Фетісова О. Г., Яковенко В. К., Шпичак О. С., Симоненко Н. А.

11. Джерело інформації: Андрюкова Л. М., Русанова С. В., Фетісова О. Г., Яковенко В. К., Шпичак О. С., Симоненко Н. А. Загальна оцінка ризиків для якості процедури біовейвер : метод. рек. для сем. і практ. занять та сам. роботи за напрямом «Промислова фармація та економіка» в системі післядипломної освіти спеціалістів фармації. – Харків : НФаУ, 2020. 53 с.

12. Ким і коли впроваджено: кафедрою військової фармації Української військово-медичної академії, 2020 рік.

13. Ефективність впровадження: Результати наукових досліджень, що наведені у методичних рекомендаціях містять узагальнений об'єм інформації щодо здійснення загальної оцінки ризиків у процедурі біовейвер на підставі Біофармацевтичної системи класифікації, що може бути використано на систематичній основі для зменшення впливу факторів ризику на якість процедури біовейвер при доведенні еквівалентності генеричного і референтного лікарських засобів та забезпечення ефективності управління ризиками у цілому та стануть корисними для слухачів системи післядипломного навчання спеціалістів фармації, а також для викладачів, магістрів, аспірантів, фахівців, що проводять дослідження еквівалентності генеричних лікарських засобів з референтними.

14. Зауваження та пропозиції: немає.

«18» січня 2021 р.

Відповідальний за впровадження:

Начальник кафедри військової фармації
Української військово-медичної академії,
доктор фармацевтичних наук, професор
Олександр ШМАТЕНКО

Додаток Н.2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор з науково-педагогічної
роботи Запорізького державного
медичного університету
доктор медичних наук, професор
В. А. Візір
_____ 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** методичні рекомендації «Загальна оцінка ризиків для якості процедури біолейвер».
2. **Ким запропоновано, адреса виконувача:** Кафедрою промислової фармації та економіки Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету.
61001, м. Харків, майдан Захисників України, 17.
3. **Укладачі (автори):** Андрюкова Л. М., Русанова С. В., Фетісова О. Г., Яковенко В. К., Шпичак О. С., Симоненко Н. А.
4. **Джерело інформації:** Андрюкова Л. М., Русанова С. В., Фетісова О. Г., Яковенко В. К., Шпичак О. С., Симоненко Н. А. *Загальна оцінка ризиків для якості процедури біолейвер* : метод. рек. для сем. і практ. занять та сам. роботи за напрямом «Промислова фармація та економіка» в системі післядипломної освіти спеціалістів фармації. – Харків : НФаУ, 2020. 53 с.
5. **Ким і коли впроваджено:** кафедрою управління і економіки фармації та фармацевтичної технології ЗДМУ, 2021 рік.
6. **Ефективність впровадження:** Результати наукових досліджень, що наведені у методичних рекомендаціях містять узагальнений об'єм інформації щодо здійснення загальної оцінки ризиків у процедурі біолейвер на підставі Біофармацевтичної системи класифікації, що може бути використано на систематичній основі для зменшення впливу факторів ризику на якість процедури біолейвер при доведенні еквівалентності генеричного і референтного лікарських засобів та забезпечення ефективності управління ризиками у цілому та стануть корисними для слухачів системи післядипломного навчання спеціалістів фармації, а також для викладачів, магістрів, аспірантів, фахівців, що проводять дослідження еквівалентності генеричних лікарських засобів з референтними.
7. **Зауваження та пропозиції:** немає.

«12» 04 2021 р.

Відповідальна за впровадження:

Завідувачка кафедри управління і економіки
фармації та фармацевтичної технології
Запорізького державного медичного університету,
доктор фармацевтичних наук, професор
І. В. БУШУЄВА

Додаток Н.3

ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної роботи
 Буковинського державного медичного
 університету
 Ігор GERUSH
 « 23 » вересня 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** методичні рекомендації «Загальна оцінка ризиків для якості процедури біолейвер».
2. **Ким запропоновано, адреса виконавця:** кафедрою промислової фармації та економіки Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету.
61001, м. Харків, майдан Захисників України, 17.
3. **Укладачі (автори):** Андрюкова Л. М., Русанова С. В., Фетісова О. Г., Яковенко В. К., Шпичак О. С., Симоненко Н. А.
4. **Джерело інформації:** Андрюкова Л. М., Русанова С. В., Фетісова О. Г., Яковенко В. К., Шпичак О. С., Симоненко Н. А. *Загальна оцінка ризиків для якості процедури біолейвер:* метод. рек. для сем. і практ. занять та сам. роботи за напрямом «Промислова фармація та економіка» в системі післядипломної освіти спеціалістів фармації. – Харків: НФаУ, 2020. 53 с.
5. **Ким і коли впроваджено:** кафедрою фармації Буковинського державного медичного університету, 2021-2022 навчальний рік.
6. **Ефективність впровадження:** результати наукових досліджень, що наведені у методичних рекомендаціях містять узагальнений об'єм інформації щодо здійснення загальної оцінки ризиків у процедурі біолейвер на підставі Біофармацевтичної системи класифікації, що може бути використано на систематичній основі для зменшення впливу факторів ризику на якість процедури біолейвер при доведенні еквівалентності генеричного і референтного лікарських засобів та забезпечення ефективності управління ризиками у цілому та стануть корисними для слухачів системи післядипломного навчання спеціалістів фармації, а також для викладачів, магістрів, аспірантів, фахівців, що проводять дослідження еквівалентності генеричних лікарських засобів з референтними.
7. **Зауваження та пропозиції:** немає.
 Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фармації БДМУ, протокол № 4 від «10» вересня 2021 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри фармації

Буковинського державного медичного університету,
кандидат фармацевтичних наук, доцент

Олег GERUSH

Додаток Н.4



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Вінницького національного медичного
університету імені М.І. Пирогова
проф. Юрій ГУМІНСЬКИЙ
«жовтня» 20 21 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** методичні рекомендації «Загальна оцінка ризиків для якості процедури біолейвер».
2. **Ким запропоновано, адреса виконавця:** Кафедрою промислової фармації та економіки Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету.
61001, м. Харків, майдан Захисників України, 17.
3. **Укладачі (автори):** Андрюкова Л. М., Русанова С. В., Фетісова О. Г., Яковенко В. К., Шпичак О. С., Симоненко Н. А.
4. **Джерело інформації:** Андрюкова Л. М., Русанова С. В., Фетісова О. Г., Яковенко В. К., Шпичак О. С., Симоненко Н. А. *Загальна оцінка ризиків для якості процедури біолейвер* : метод. рек. для сем. і практ. занять та сам. роботи за напрямом «Промислова фармація та економіка» в системі післядипломної освіти спеціалістів фармації. — Харків : НФаУ, 2020. 53 с.
5. **Ким і коли впроваджено:** кафедрою фармації Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, січень-вересень 2021 р.
6. **Ефективність впровадження:** Результати наукових досліджень, що наведені у методичних рекомендаціях містять узагальнений об'єм інформації щодо здійснення загальної оцінки ризиків у процедурі біолейвер на підставі Біофармацевтичної системи класифікації, що може бути використано на систематичній основі для зменшення впливу факторів ризику на якість процедури біолейвер при доведенні еквівалентності генеричного і референтного лікарських засобів та забезпечення ефективності управління ризиками у цілому та стануть корисними для слухачів системи післядипломного навчання спеціалістів фармації, а також для викладачів, магістрів, аспірантів, фахівців, що проводять дослідження еквівалентності генеричних лікарських засобів з референтними.
7. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Протокол № 7«01» жовтня 2021 р.

Відповідальна за впровадження:

Завідувач кафедри фармації

Вінницького національного медичного

університету імені М. І. Пирогова

доктор фармацевтичних наук, професор

Олена КРИВОВ'ЯЗ

Додаток П.1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Ректор ДЗ «Луганський державний
 медичний університет», м. Рубіжне
 доктор медичних наук, професор
 Сергій СМІРНОВ
 «15» 09 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**1. Найменування пропозицій для впровадження:**

Аналіз фармацевтичного ринку та економічної доступності кардіологічних препаратів в Україні за 2016–2020 роки.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

61001, м. Харків, Майдан Захисників України, 17.
 Кафедрою промислової фармації та економіки (ПФЕ)
 Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації (ІПКСФ)
 Національного фармацевтичного університету (НФаУ), м. Харків
 Аспірант Симоненко Н. А., зав. каф. ПФЕ ІПКСФ НФаУ, д. фарм. н., проф. Шпичак О. С.

3. Джерела інформації:

Симоненко Н. А., Подгайна М. В., Немченко А. С., Шпичак О. С. Ретроспективний аналіз фармацевтичного ринку кардіологічних препаратів в Україні за 2016–2020 роки. *Фармацевтичний журнал*. 2021. Т. 76. № 3. С. 14-24.
 Симоненко Н. А., Подгайна М. В., Немченко А. С., Шпичак О. С. Аналіз економічної доступності окремих груп кардіологічних препаратів в Україні за 2016–2020 роки. *Фармацевтичний часопис*. 2021. № 2 (58). – С. 79-86.

4. Ким і коли впроваджено:

Кафедрою технології ліків, організації та економіки фармації
 ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне.

5. Впроваджено: в науково-дослідну та навчально-методичну роботу кафедри технології ліків, організації та економіки фармації ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне.

6. Ефективність впровадження:

Результати проведених маркетингових досліджень щодо аналізу та економічної доступності основних груп кардіологічних препаратів, які реімбурсуються для хворих в рамках запровадження урядової програми «Доступні ліки», що наведено у вищевказаних джерелах, впроваджено у навчальний процес кафедри з освітнього компоненту «Організація та економіка фармації»; вони стануть корисними для здобувачів вищої освіти, молодих науковців, викладачів тощо.

7. Зауваження, пропозиції – немає.

Відповідальний за впровадження:
 Завідувач кафедри технології ліків,
 організації та економіки фармації
 ДЗ «Луганський державний
 медичний університет», м. Рубіжне
 к. фарм. н., доцент



Наталія КУЧЕРЕНКО

Додаток П.2

ЗАТВЕРДЖУЮ

Начальник кафедри військової військово-медичної академії
доктор медичних наук, професор

Валерій САВИЦЬКИЙ



2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозицій для впровадження:**
Аналіз фармацевтичного ринку та економічної доступності кардіологічних препаратів в Україні за 2016–2020 роки.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:**
Кафедрою промислової фармації та економіки (ПФЕ)
Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації (ІПКСФ)
Національного фармацевтичного університету
61001, м. Харків, Майдан Захисників України, 17
Аспірант Симоненко Н. А., зав. каф. ПФЕ ІПКСФ, д. фарм. н., проф. Шпичак О. С.
3. **Джерела інформації:**
 - Симоненко Н. А., Подгайна М. В., Немченко А. С., Шпичак О. С. Ретроспективний аналіз фармацевтичного ринку кардіологічних препаратів в Україні за 2016–2020 роки. *Фармацевтичний журнал*. 2021. Т. 76. № 3. С. 14-24.
 - Симоненко Н. А., Подгайна М. В., Немченко А. С., Шпичак О. С. Аналіз економічної доступності окремих груп кардіологічних препаратів в Україні за 2016–2020 роки. *Фармацевтичний часопис*. 2021. № 2 (58). – С. 79-86.
4. **Ким і коли впроваджено:**
Кафедрою військової фармації Української військово-медичної академії.
5. **Впроваджено:** в науково-дослідну та навчально-методичну роботу кафедри військової фармації Української військово-медичної академії.
6. **Ефективність впровадження:**
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації, результати яких стануть корисними для студентів, магістрів, аспірантів, молодих науковців, викладачів як приклад щодо покращення доступності основних кардіологічних ліків, які реімбурсуються для хворих в рамках запровадження урядової програми «Доступні ліки».
7. **Зауваження, пропозиції** – немає.

«23» вересня 2021 р.

Відповідальний за впровадження:

Начальник кафедри військової фармації
Української військово-медичної академії,
доктор фармацевтичних наук, професор
Олександр ШМАТЕНКО

Додаток П.3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної роботи
 Буковинського державного медичного
 університету

 Олег GERUSH
 « 23 » вересня 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** технологія та дослідження фармацевтичної композиції у формі таблеток протизапальної, кардіопротекторної та спазмолітичної дії на основі пастернаку посівного трави екстракту густого.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** кафедра промислової фармації та економіки Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету.
 61001, м. Харків, Майдан Захисників України, 17.
 Аспірант Симоненко Н. А., д. фарм. н., проф. Шпичак О. С.
3. **Джерела інформації:**
 - Горяча Л. М., Симоненко Н. А., Галузінська Л. В., Шпичак О. С., Кисличенко В. С. Дослідження кардіопротекторної дії пастернаку посівного трави екстракту густого. *Український біофармацевтичний журнал*. 2020. № 4 (65). С. 46–50.
 - Симоненко Н. А., Подгайна М. В., Немченко А. С., Шпичак О. С. Аналіз економічної доступності окремих груп кардіологічних препаратів в Україні за 2016–2020 роки. *Фармацевтичний часопис*. 2021. № 2 (58). – С. 79-86.
4. **Впроваджено:** в науково-дослідну та навчально-методичну роботу кафедри фармації Буковинського державного медичного університету.
5. **Термін впровадження:** 2021-2022 н. р.
6. **Ефективність впровадження:** використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним в джерелах інформації.
7. **Зауваження, пропозиції** – немає.
 Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фармації БДМУ, протокол № 2 від «10» вересня 2021 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри фармації
 Буковинського державного медичного університету,
 кандидат фармацевтичних наук, доцент

Олег GERUSH

Додаток П.4



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:**
Технологія та дослідження фармацевтичної композиції у формі таблеток протизапальної, кардіопротекторної та спазмолітичної дії на основі пастернаку посівного трави екстракту густого.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:**
Кафедрою промислової фармації та економіки ІПКСФ НФаУ.
61001, м. Харків, Майдан Захисників України, 17.
Аспірант Симоненко Н. А., д. фарм. н., проф. Шпичак О. С.
3. **Джерела інформації:**
 - Горяча Л. М., Симоненко Н. А., Галузінська Л. В., Шпичак О. С., Кисличенко В. С. Дослідження кардіопротекторної дії пастернаку посівного трави екстракту густого. *Український біофармацевтичний журнал*. 2020. № 4 (65). С. 46–50.
 - Симоненко Н. А., Подгайна М. В., Немченко А. С., Шпичак О. С. Аналіз економічної доступності окремих груп кардіологічних препаратів в Україні за 2016–2020 роки. *Фармацевтичний часопис*. 2021. № 2 (58). – С. 79-86.
4. **Впроваджено:** в науково-дослідну та навчально-методичну роботу кафедри фармації Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова.
5. **Термін впровадження:** вересень-жовтень 2021 р.
6. **Ефективність впровадження:** Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним в джерелах інформації. Результати наукових досліджень використовуються студентами, аспірантами, науковцями та викладачами на кафедрі фармації.
7. **Зауваження, пропозиції** – немає.

Протокол № 7«01» жовтня 2021 р.

Відповідальна за впровадження:

Завідувач кафедри фармації
Вінницького національного медичного
університету імені М. І. Пирогова
доктор фармацевтичних наук, професор

Олена КРИВОВ'ЯЗ

Додаток П.5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної
роботи Донецького Національного
медичного університету
проф. Ольга ЧЕРНИШОВА

«11» «листопада» 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:**
Технологія та дослідження фармацевтичної композиції у формі таблеток протизапальної, кардіопротекторної та спазмолітичної дії на основі пастернаку посівного трави екстракту густого.
 2. **Установа, її адреса, виконавці:**
Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації НФаУ.
Кафедра промислової фармації та економіки.
61001, м. Харків, Майдан Захисників України, 17.
Аспірант Симоненко Н. А., д. фарм. н., проф. Шпичак О. С.
 3. **Джерела інформації:**
 - Горяча Л. М., Симоненко Н. А., Галузінська Л. В., Шпичак О. С., Кисличенко В. С. Дослідження кардіопротекторної дії пастернаку посівного трави екстракту густого. *Український біофармацевтичний журнал*. 2020. № 4 (65). С. 46–50.
 - Симоненко Н. А., Подгайна М. В., Немченко А. С., Шпичак О. С. Аналіз економічної доступності окремих груп кардіологічних препаратів в Україні за 2016–2020 роки. *Фармацевтичний часопис*. 2021. № 2 (58). – С. 79-86.
 4. **Впроваджено:** в науково-дослідну та навчально-методичну роботу кафедри фармації та фармакології Донецького Національного медичного університету.
 5. **Термін впровадження:** 2020-2021 рр.
 6. **Ефективність впровадження:** Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним в джерелах інформації. Результати наукових досліджень використовуються студентами, аспірантами, науковцями та викладачами на кафедрі фармації та фармакології.
 7. **Зауваження, пропозиції** – немає.
- Відповідальний за впровадження:**
Завідувач кафедри фармації та фармакології
Донецького Національного медичного університету
доктор фармацевтичних наук, професор



Віктор ХОМЕНКО

Додаток П.6



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор Одеського національного медичного
університету
академік НАМН Українипроф. Запорожан В.М.
«22» листопада 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозицій для впровадження:** Аналіз фармацевтичного ринку та економічної доступності кардіологічних препаратів в Україні за 2016–2020 роки.

Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Кафедрою промислової фармації та економіки (ПФЕ)
Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації (ІПКСФ)
Національного фармацевтичного університету (НФаУ), м. Харків
61001, м. Харків, Майдан Захисників України, 17.
Аспірант Симоненко Н. А., зав. каф. ПФЕ ІПКСФ, д. фарм. н., проф. Шпичак О. С.

2. **Джерела інформації:**

- Симоненко Н. А., Подгайна М. В., Немченко А. С., Шпичак О. С. Ретроспективний аналіз фармацевтичного ринку кардіологічних препаратів в Україні за 2016–2020 роки. *Фармацевтичний журнал*. 2021. Т. 76. № 3. С. 14-24.
- Симоненко Н. А., Подгайна М. В., Немченко А. С., Шпичак О. С. Аналіз економічної доступності окремих груп кардіологічних препаратів в Україні за 2016–2020 роки. *Фармацевтичний часопис*. 2021. № 2 (58). – С. 79-86.

3. **Впроваджено:** В науково-дослідну та навчально-методичну роботу кафедри організації та економіки фармації Одеського національного медичного університету, у лекційний курс.

4. **Термін впровадження:** жовтень-грудень 2021 р.

5. **Ефективність впровадження:**

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним в джерелах інформації. Результати наукових досліджень використовуються студентами, магістрами, аспірантами, науковцями та викладачами як приклад щодо покращення доступності основних кардіологічних ліків, які реімбурсуються для хворих в рамках запровадження урядової програми «Доступні ліки» на кафедрі організації та економіки фармації.		

6. **Зауваження, пропозиції** – не вносилися.

Відповідальна за впровадження:

Завідувач кафедри організації та економіки фармації
Одеського національного медичного університету
доктор фармацевтичних наук, професор

Л. М. Унгурян

Додаток П.7



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Національного фармацевтичного
університету

Інна ВЛАДИМИРОВА

«14» «січня» 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:**

Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу та розробка технології таблеток кардіопротекторної дії на основі пастернаку посівного трави екстракту густого (*Pastinacae sativae herbae extracti spissi*).

2. **Установа, її адреса, виконавці:**

Кафедра промислової фармації та економіки ІПКСФ НФаУ.
61001, м. Харків, Майдан Захисників України, 17.

Аспірант Симоненко Н. А., д. фарм. н., проф. Шпичак О. С.

3. **Джерела інформації:**

- Симоненко Наталія, Шпичак Олег. Загальна концепція та методологія створення твердих лікарських засобів з рослинними екстрактами для лікування серцево-судинних захворювань. *SSP Modern Pharmacy and Medicine*. 2021. Vol. 1. № 2. Р. 1-17.
- Симоненко Н. А., Шпичак О. С., Сліпченко Г. Д., Рубан О. А. Обґрунтування вибору допоміжних речовин при створенні таблеток на основі пастернаку посівного трави екстракту густого. *Український журнал військової медицини*. 2021. Т. 2. № 4. С. 149-160.

4. **Впроваджено:** в науково-дослідну та навчально-методичну роботу кафедри технологій фармацевтичних препаратів Національного фармацевтичного університету.5. **Термін впровадження:** 2021-2022 рр.6. **Ефективність впровадження:** Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним в джерелах інформації.7. **Зауваження, пропозиції** – немає.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри технологій фармацевтичних препаратів НФаУ, протокол № 6 від «10» «січня» 2022 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри технологій фармацевтичних препаратів
Національного фармацевтичного університету,

доктор фармацевтичних наук, професор Олександр КУХТЕНКО

Додаток П.8



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Національного фармацевтичного
університету

Інна ВЛАДИМИРОВА

«14» «січня» 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:

Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу та розробка технології таблеток кардіопротекторної дії на основі пастернаку посівного трави екстракту густого (*Pastinacae sativae herbae extracti spissi*).

2. Установа, її адреса, виконавці:

Кафедра промислової фармації та економіки ІПКСФ НФаУ.
61001, м. Харків, Майдан Захисників України, 17.
Аспірант Симоненко Н. А., д. фарм. н., проф. Шпичак О. С.

3. Джерела інформації:

- Симоненко Н. А., Шпичак О. С., Сліпченко Г. Д., Рубан О. А.
Обґрунтування вибору допоміжних речовин при створенні таблеток на основі пастернаку посівного трави екстракту густого. *Український журнал військової медицини*. 2021. Т. 2. № 4. С. 149-160.
- Симоненко Наталія, Шпичак Олег. Загальна концепція та методологія створення твердих лікарських засобів з рослинними екстрактами для лікування серцево-судинних захворювань. *SSP Modern Pharmacy and Medicine*. 2021. Vol. 1. № 2. Р. 1-17.

4. Впроваджено: в науково-дослідну та навчально-методичну роботу кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету.

5. Термін впровадження: 2021-2022 рр.

6. Ефективність впровадження: Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним в джерелах інформації.

7. Зауваження, пропозиції – немає.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри ЗТЛ НФаУ,
протокол № 9 від «19» січня 2022 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри заводської технології ліків
Національного фармацевтичного університету,
доктор фармацевтичних наук, професор

Олена РУБАН