

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Безкровна Катерина Сергіївна

УДК: 615.014.2:615.453.6:615.32:616.34

ДИСЕРТАЦІЯ

**Розробка складу, технології та дослідження таблеток
на основі родовика екстракту**

226-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

_____ К. С. Безкровна

Науковий керівник: Шульга Людмила Іванівна, доктор фармацевтичних наук,
професор, завідувач кафедри загальної фармації та
безпеки ліків ІПКСФ НФаУ

Харків – 2020

АНОТАЦІЯ

Безкровна К. С. Розробка складу, технології та дослідження таблеток на основі родовика екстракту. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 «Фармація». – Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2020.

Дисертаційна робота присвячена розробці складу та технології одержання таблеток на основі родовика коренів екстракту сухого для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту.

У розділі 1 «Сучасний стан створення та дослідження лікарських засобів рослинного походження для гастроентерології (огляд літератури)» розглянуто та систематизовано дані фахових джерел відносно етіології, патогенетичних механізмів розвитку, а також фармакотерапевтичних заходів при захворюваннях шлунково-кишкового тракту. Надано інформацію про місце фітозасобів у фармакотерапії означених хвороб (гастрит, коліт, виразка шлунку та дванадцятипалої кишки). Представлено результати клінічних та експериментальних досліджень, що свідчать про ефективність застосування лікарських рослин, рослинних екстрактів, продуктів бджільництва у терапії гастроентерологічних захворювань.

Опрацьовано та систематизовано дані літературних джерел щодо використання родовика лікарського у народній та офіційній медицині, теоретично обґрунтовано його вибір як перспективного діючого об'єкту для одержання нового лікарського засобу гастроентерологічної спрямованості.

Проведено аналіз фармацевтичного ринку України щодо асортименту зареєстрованих лікарських засобів рослинного походження для лікування хвороб шлунково-кишкового тракту. Здійснено структурування відібраного переліку лікарських засобів за АТХ-класифікацією і встановлено належність

їх більшості до фармакотерапевтичної групи A16AX – «Різні препарати». За виробничою ознакою – більшість лікарських засобів вітчизняного виробництва (86,49 %). Встановлено незначне превалювання однокомпонентних фітопрепаратів. Визначено, що за агрегатним станом найбільш широко представлені лікарські засоби у вигляді твердих лікарських форм (67,57 %), вагома частка яких – фасована лікарська рослинна сировина. Побудовано макроконтур вивченого сегмента. Досліджено пропозиції лікарських засобів рослинного походження при окремих патологіях шлунково-кишкового тракту відповідно до Міжнародного класифікатора хвороб 10, встановлено, що значною мірою представлені лікарські засоби для лікування гастриту та дуоденіту, неінфекційного ентериту та коліту, диспепсії, виразки шлунку та виразки дванадцятипалої кишки. Проте, попри наявність на вітчизняному фармацевтичному ринку зареєстрованих лікарських засобів рослинного походження, що передбачені для лікування хвороб шлунково-кишкового тракту, відмічається обмеженість асортименту лікарських засобів з рослинними екстрактами, що вказує на доцільність та своєчасність пошуку перспективних рослинних об'єктів та їх опрацювання.

Розглянуто технологічні аспекти виробництва твердих лікарських форм – таблеток та капсул з рослинними екстрактами. Зокрема, висвітлено процес підбору кількості допоміжних речовин при розробці складу та обґрунтуванні технології їх одержання.

У розділі 2 «Обґрунтування загальної концепції та методів дослідження» представлено методологію створення таблеток на основі екстракту сухого, у основі якої закладено послідовне виконання фармако-технологічних, фізико-хімічних та біологічних досліджень.

Висвітлено покрокові алгоритми пошуку рослинних об'єктів, одержання з лікарської рослинної сировини екстракту сухого, досліджень з розробки складу та технології таблеток на основі одержаного екстракту. Виконання запропонованих алгоритмів окреслює фармацевтичну розробку нового лікарського засобу на основі екстракту сухого у формі таблеток.

Наведено об'єкти дослідження (родовика корені, родовика коренів екстракт сухий, допоміжні речовини, порошкові маси та таблетки на основі родовика коренів екстракту сухого, препарати порівняння) та їх характеристики. Представлено методи визначення фармако-технологічних властивостей родовика коренів, родовика коренів екстракту сухого, порошкових мас та таблеток на його основі.

Наведено методики ідентифікації та кількісного вмісту біологічно активних речовин у лікарській рослинній сировині, екстракті сухому та таблетках. Описано методики проведення мікробіологічних досліджень - визначення мікробіологічної чистоти, антимікробної (антихелікобактерної) дії та визначення фармакологічної активності як екстракту, так і таблеток, до складу яких його введено.

У розділі 3 «Технологія отримання родовика коренів екстракту сухого та його дослідження» на підставі аналізу переліку екстрактів, що зареєстровані на фармацевтичному ринку України та зважаючи на обмеженість їх асортименту, доведено виправданість пошукової роботи інших рослинних об'єктів, а поглибленим розглядом сформованого сегменту лікарських засобів рослинного походження для лікування хвороб шлунково-кишкового тракту визначено напрям пошуку серед родин Айстрові і Розоцвіті, у підсумку якого обрано як об'єкт для вивчення родовик лікарський.

На підставі анкетування фахівців фармації проведено вивчення споживацьких переваг відносно лікарських засобів рослинного походження для лікування хвороб шлунково-кишкового тракту, яким відзначено прихильність споживачів до них та узагальнено думку про важливість розробки нового лікарського засобу у формі таблеток, як найбільш затребуваної лікарської форми.

Наведено фармако-технологічну характеристику родовика коренів. На підставі фізико-хімічних та мікробіологічних досліджень (методом дифузії в агар у модифікації «колодязів» та методом двократних серійних розведень)

доведено раціональність застосування у технологічному процесі одержання родовика коренів екстракту сухого методом дрібної мацерації як екстрагенту 50 % етанолу.

Експериментально обґрунтовано та апробовано в умовах фармацевтичного виробництва на ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС» (м. Харків) спосіб одержання родовика коренів екстракту сухого (акт апробації від 14.06.2017 р.). Проведено дослідження фармако-технологічних та фізико-хімічних властивостей родовика коренів екстракту сухого, за результатами яких встановлено можливість одержання таблеток методом прямого пресування за умови введення до складу порошкових мас допоміжних речовин з вологоадсорбуючими властивостями. Вивчено основні показники його якості, запропоновано методику кількісного визначення вмісту танінів, наявних в екстракті, що включено до специфікації. Досліджено стабільність родовика коренів екстракту сухого за розробленим проєктом методів контролю якості, визначено термін (2 роки) та умови його зберігання (температура 25 ± 2 °C, відносна вологість $60 \pm 5\%$) у щільно закритих флаконах.

У розділі 4 «Розробка складу та технології таблеток на основі родовика екстракту сухого» фармакологічними дослідженнями на моделі гострої спирто-преднізолонової виразки шлунка у щурів та при використанні у якості препарату порівняння «Обліпихи олії» (ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», м. Житомир, Україна) як препарата-аналога за походженням, обґрунтовано умовноефективну дозу (40 мг) родовика коренів екстракту сухого на одну таблетку.

Використовуючи метод математичного планування експерименту (гіпер-греко-латинський квадрат) вивчено вплив 25 допоміжних речовин (згрупованих у 5 груп) на фармако-технологічні властивості порошкових мас та таблеток на основі родовика коренів екстракту сухого з побудовою ранжованих рядів переваг. За результатами фармако-технологічних досліджень порошкових мас визначено лідери серед груп, що вивчено, а

саме: наповнювачів на основі мікрокристалічної целюлози найкращі результати встановлено у порошкових мас, до яких введено просолв 90; серед ковзних речовин – неуселін US 2; серед розпушуючих та змащувальних допоміжних речовин лідерів не визначено.

Для встановлення показників якості таблеток порошкові маси таблетували використовуючи метод прямого пресування та проводили їх фармако-технологічне вивчення. Для вибору оптимальних допоміжних речовин будували функцію бажаності, результати якої піддавали дисперсійному аналізу. Визначали речовини (лідери) за кожним із значущих факторів.

За результатами фармакологічних та фармако-технологічних досліджень розроблено наступний склад таблеток (на одну таблетку масою 120 мг): родовика коренів екстракт сухий 40 мг; компрі-цукор 24 мг; просолв 90 36,8 мг; натрію кроскармелоза 9,6 мг; неуселін US 2 8,4 мг; кальцію стеарат 1,2 мг.

Розроблено промислову технологію виробництва таблеток методом прямого пресування під умовною назвою «Гастро-Сан», розроблено проєкт технологічного регламенту, проведено апробацію в умовах промислового виробництва лікарських засобів на ПАТ «Хімфармзавод «Червона Зірка» (акт апробації від 31.08.2020 р.). Досліджено фармако-технологічні параметри одержаних таблеток, встановлено відповідність їх якості вимогам Державної Фармакопеї України.

Розроблено методики ідентифікації суми поліфенольних сполук та вивчено їх кількісний вміст у перерахунку на пірогалол (вміст танінів) у таблетках Гастро-Сан, що разом з фармако-технологічними параметрами закладено до розробленого проєкту методів контролю якості.

Досліджено рівень мікробіологічної чистоти таблеток на основі родовика коренів екстракту сухого та встановлено його відповідність за рівнем мікробної контамінації вимогам ДФУ до лікарських засобів для внутрішнього застосування.

Вивчено стабільність таблеток у процесі довгострокового зберігання (27 місяців) та встановлено термін придатності лікарського засобу Гастро-Сан протягом 2 років при температурі $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ та вологості $60\pm 5\%$ в чарунковій упаковці із плівки полівінілхлоридної і фольги алюмінієвої.

У розділі 5 «Обговорення результатів фармакологічних та мікробіологічних досліджень родовика коренів екстракту сухого та таблеток Гастро-Сан» проаналізовано та узагальнено результати фармакологічних та мікробіологічних досліджень як родовика коренів екстракту сухого, так і таблеток Гастро-Сан, до складу яких його введено.

На моделі субхронічного ерозивно-геморагічного ураження слизової оболонки шлунка щурів, що викликане ацетилсаліциловою кислотою, встановлено гастропротекторну дію родовика коренів екстракту сухого, що підтверджено вивченням даного виду активності і для таблеток Гастро-Сан.

Дослідженням гострої токсичності доведено належність родовика коренів екстракту сухого, згідно загальноприйнятої класифікації до VI класу токсичності (відносно нешкідливі сполуки), що дозволяє використовувати його як безпечну складову нового лікарського засобу.

Вперше проведено дослідження антихелікобактерної активності родовика коренів екстракту сухого по відношенню до клінічних штамів *H. pylori*, вилучених з біоптатів слизової оболонки антрального відділу шлунку від хворих на запально-виразкові захворювання гастродуоденального тракту, при використанні у якості препаратів порівняння лікарських засобів «Стилен» (Dong-A ST Co., Ltd., Республіка Корея) та «Де-Нол» (Astellas Pharma Europe B. V., Нідерланди). Встановлено, що за показниками антихелікобактерної дії родовика коренів екстракт сухий перевищує препарат порівняння рослинного походження Стилен, за спектром дії та значеннями мінімально інгібуючої концентрації його можна співставити з лікарським засобом Де-Нол, проте за бактерицидною активністю досліджуваний екстракт поступається означеному препарату.

Мікробіологічними дослідженнями, що проведені методом дифузії в агар в модифікації «колодязів» (препарат порівняння 1% розчин спиртовий «Хлорофіліпт» (ПАТ «Галичфарм», м. Львів, Україна; ПАТ «Київмедпрепарат», м. Київ, Україна), встановлено антимікробну дію родовика коренів екстракту сухого у відношенні до всіх досліджуваних тест-штамів мікроорганізмів, але найбільшу чутливість досліджуваного рослинного об'єкта відмічено по відношенню до *S. aureus* та *B. subtilis*. Підтверджено антимікробну активність таблеток Гастро-Сан методом двократних серійних розведень відносно музейних та клінічних штамів мікроорганізмів.

Підсумовуючи вищенаведене, розроблені таблетки Гастро-Сан на основі родовика коренів екстракту сухого мають перспективи впровадження та застосування як засобу з гастропротекторною та антимікробною активністю у комплексній терапії захворювань шлунково-кишкового тракту, у тому числі спричинених *H. pylori*.

Ключові слова: родовик лікарський, рослинні екстракти, допоміжні речовини, технологія, таблетки, захворювання шлунково-кишкового тракту.

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

Статті у наукових фахових виданнях

1. Шульга Л. І., Безкровна К. С., Пересадько І. Г. Застосування родовика лікарського у народній і офіційній медицині – базис нових фармацевтичних розробок. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2017. Вип. 27. С. 173–185. (Особистий внесок: проведення літературного пошуку, узагальнення отриманих даних, підготовка статті).
2. Шульга Л. І., Безкровна К. С., Безценна Т. С. Аналіз сегмента фітопрепаратів для лікування хвороб шлунково-кишкового тракту на фармацевтичному ринку України. *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 1. С. 93–101. (Особистий внесок: опрацювання джерел літератури, проведення

аналізу вітчизняного ринку ЛЗ гастроентерологічної спрямованості, участь у підготовці статті).

3. Шульга Л. І., Безкровна К. С., Пересадько І. Г., Безценна Т. С. Дослідження компонентного складу фітопрепаратів для терапії захворювань шлунково-кишкового тракту. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2018. Вип. 30. С. 674–683. (Особистий внесок: участь у формулюванні мети, узагальненні отриманих даних, підготовці статті).

4. Shulga L. I., Bezкровна K. S., Soldatov D. P., Osolodchenko T. P. Burnet roots extract dry: study of pharmaco-technological and antibacterial properties. *Annals of Mechnikov Institute*. 2019. № 3. P. 39–43. (Особистий внесок: участь у проведенні фармако-технологічних досліджень, узагальнення отриманих результатів мікробіологічного вивчення, підготовка статті).

5. Файзуллін О. В., Безкровна К. С., Шульга Л. І. Функціональний взаємозв'язок елементного балансу в організмі людини та стану системи травлення. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2019. Вип. 33. С. 63–73. (Особистий внесок: опрацювання наукових джерел, узагальнення інформації, підготовка статті).

6. Bezкровна K. S., Shulga L. I., Domar N. A. Pharmaco-technological and thermogravimetric researches of burnet roots in optimization of the process of obtainment of extract dry. *Norwegian Journal of development of the International Science*. 2019. № 36, Vol. 2. P. 44–49. (Особистий внесок: участь у плануванні та виконанні експериментальних досліджень, узагальнення отриманих результатів та їх статистична обробка, підготовка статті).

7. Shulga L., Bezкровна K., Domar N. Research on the selection of excipients as the rationale for the composition of the tablets with dry extract of *Sanguisorba officinalis*. *EUREKA: Health Sciences*. 2020. № 2. P. 66–75. (Особистий внесок: участь у плануванні експерименту, виготовлення експериментальних зразків, узагальнення отриманих результатів, підготовка статті).

Статті в інших виданнях

8. Шульга Л. І., Безкровна К. С. Лікування хвороб шлунково-кишкового тракту: фокус на продукти бджільництва. *Застосування методів лікування і аніпрепаратів у медичній, фармацевтичній та косметичній практиці* : матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнар. уч., Харків, 29-30 берез. 2018 р., Харків : НФаУ, 2018 р. С. 265–273. (*Особистий внесок: опрацювання наукових джерел, узагальнення інформації, підготовка статті*).

9. Безкровна К. С., Тартинська Г. С., Шульга Л. І. Ідентифікація та визначення кількісного вмісту дубильних речовин у сухому екстракті родовика лікарському (*Sanguisorba officinalis* L.). *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : зб. наук. пр. Харків : НФаУ, 2018. Вип. 5. С. 37–39. (*Особистий внесок: участь у виконанні експериментальних досліджень, узагальнення отриманих результатів, підготовка статті*).

Патенти

10. Шульга Л. І., Безкровна К. С., Файзуллін О. В., Осолодченко Т. П. Спосіб одержання екстракту з гастропротекторною та антимікробною дією з родовика коренів: пат. 141325 Україна. № у 2019 06081; заявл. 31.05.2019; опубл. 10.04.2020, Бюл. № 7 (*Особистий внесок: планування патентного пошуку, проведення експериментальних досліджень з розробки технології одержання екстракту, підготовка формули та опису до патенту*).

11. Шульга Л. І., Безкровна К. С., Пімінов О. Ф., Осолодченко Т. П. Застосування родовика коренів екстракту сухого в якості субстанції з антихелікобактерною дією: пат. 141358 Україна. № у 2019 08235; заявл. 15.07.2019; опубл. 10.04.2020, Бюл. № 7 (*Особистий внесок: планування патентного пошуку, узагальнення отриманих результатів, підготовка формули та опису до патенту*).

Тези доповідей

12. Безкровая Е. С. Перспективы создания нового растительного препарата для гастроэнтерологической практики. *Роль молодёжи в развитии медицинской науки* : материалы XII науч.-практ. конф. молодых учёных и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с междунар. участием, посвященной «Году молодёжи», Душанбе, 28 апреля 2017 г. Душанбе «ТГМУ им. Абуали ибни Сино», 2017. С. 285.

13. Bezkovna K. S. Methodological aspects of the drugs development – as an initial stage of the new herbal remedy creation. *Topical issues of new drugs development* : тези доповідей XXIV міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів : в 2 т. Харків, 20 квітня 2017 р. Харків : НФаУ, 2017. Т. 1. С. 55.

14. Безкровая К. С., Шульга Л. И. Экспериментальное обоснование выбора концентрации экстрагента новой растительной субстанции: методологический аспект. *Фармация: наука, образование, инновации и производство* : материалы республиканской науч.-практ. конф. с междунар. уч. Ташкент, 16-17 ноября 2017 г. С. 148–149.

15. Bezkovna K. S., Shulga L. I. Approaches to evaluation of consumer choices to drugs of vegetable gastronethological directions. *Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики* : матеріали VI Міжнар. наук.-практ. дист. конф., Харків, 22-23 березня 2018 р. Харків : НФаУ, 2018. С. 330–331.

16. Безкровна К. С. Вивчення технологічних параметрів родовика кореневищ та коренів. *Всеукраїнський медичний журнал молодих вчених ХИСТ*. 2018. Вип. 20. С. 415.

17. Bezkovna K. S., Shulga L. I. The expediency creation of new drugs on a plant basis orienting on preference of consumers. *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження* :

матеріали I Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., Харків, 5 квітня 2018 р. Харків : НФаУ, 2018. С. 4.

18. Bezкровна К. S. Study of the thermal behavior of Burnet rhizomes and roots by the termogravymetric method – based on the development of the technology of think extract. *Topical issues of new drugs development* : матеріали XXV Міжнар. наук.-практ. конф. молодих учених та студентів, Харків 18-20 квітня, 2018 р. Харків : НФаУ, 2018. С. 134–135.

19. Файзуллін О. В., Безкровна К. С. Проблеми прогнозування ефективності та корекції схем антихелікобактерної терапії з позиції персоніфікованої медицини. *Фармацевтична наука та практика : проблеми, досягнення, перспективи розвитку* : матеріали II наук.-практ. інтернет конф. з міжнар. участю, Харків, 27 квітня 2018 р. Харків : НФаУ, 2018. С. 378–381.

20. Безкровна К. С., Шульга Л. І. Вивчення кристалографічних показників нової рослинної субстанції на основі родовика лікарського. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Тернопіль, 27-28 вересня, 2018 р. Тернопіль : ТДМУ, 2018. С. 62.

21. Безкровна К. С., Файзуллін О. В., Шульга Л. І. Пошук нових субстанцій природного походження, що виявляють гастропротекторні властивості. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матеріали III Міжнар. наук.-практ. конф. в 2 т., Харків 14-15 березня 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. Т. 2. С. 43.

22. Bezкровна К. S., Shulga L. I. Mineral composition of the new plant substance of Burnet rhizomes and roots. *Topical issues of new medicines development* : матеріали XXVI Міжнародної наук.-практ. конф. молодих учених та студентів. Харків, 10-12 квітня 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. С. 38.

23. Безкровна К. С., Шульга Л. І. Передумови одержання субстанції з рослинної сировини родовика лікарського та її дослідження. *Хімія природних сполук* : матеріали V Всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Тернопіль, 30-31 травня 2019 р. Тернопіль : ТДМУ, 2019. С. 11–12.

24. Shulga L. I., Bezкровна K. S. Substantiation of expediency of obtaining a new extract on the basis of consideration of assortment of extracts (substances) available on the domestic pharmaceutical market. *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України у 2 т., Харків, 19-20 вересня 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. С. 197–198.

25. Безкровная Е. С., Шульга Л. И., Файзуллин А. В., Красильникова О. А. Изучение противоязвенного действия сухого экстракта кровохлебки. *Современные достижения фармацевтической науки и практики* : матеріали Міжнар. конф., присвяченої 60-річчю фармацевтичного факультету закладу освіти «Витебский государственный ордена дружбы народов медицинский университет», Витебск, 31 октября 2019 г. Витебск : ВГМУ, 2019. С 232–233.

26. Bezкровна K. S., Shulga L. I. Processing of primary sources of Patent research information in respect of the herbal drugs for gastroenterology. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали IV Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., Харків, 14-15 листопада 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. С. 6–10.

27. Безкровна К. С., Шульга Л. І. Визначення доцільності одержання нового екстракту для застосування у гастроентерології. *Сучасні досягнення та перспективи розвитку апітерапії в Україні* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Харків, 25 січня 2020 р. Харків : Оригінал, 2020. С. 30–33.

28. Безкровна К. С. Визначення основних показників якості таблеток під умовною назвою «Гастро-Сан». *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження* : матеріали II Міжнар.

наук.-практ. інтернет- конф., Харків, 11 березня 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 24.

29. Безкровна К. С., Файзуллін О. В., Шульга Л. І. Вивчення гострої токсичності родовика коренів екстракту сухого. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матеріали IV Міжнар. наук.-практ. конф., Харків, 12-13 березня 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. Т. 2. С. 130.

30. Безкровна К. С., Шульга Л. І. Фармакологічна дія екстрактів з родовика лікарського: світові розробки та власні дослідження. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Тернопіль, 23-24 вересня 2020 р. Тернопіль : ТНМУ, 2020. С. 268–270.

Інформаційні листи

31. Шульга Л. І., Безкровна К. С., Кисличенко В. С., Журавель І. О. Ідентифікація та кількісне визначення танінів у родовика коренів екстракту сухому / Інформ. лист МОЗ України № 56-2020. Київ, 2020. 4 с.

Методичні рекомендації

32. Шульга Л. І., Безкровна К. С., Файзуллін О. В. Науково-методичні підходи до вибору рослинних об'єктів при розробці фітопрепаратів для гастроентерології: метод. рек. . Харків : НФаУ, 2019. 48 с.

Авторські свідоцтва на твір

33. Шульга Л. І., Безкровна К. С., Файзуллін О. В. Науково-методичні підходи до вибору рослинних об'єктів при розробці фітопрепаратів для гастроентерології : свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 94721. Дата реєстр. 13.12.2019 р.

Публікації у реєстрі нововведень

34. Шульга Л. І., Безкровна К. С., Файзуллін О. В. Науково-методичні підходи до вибору рослинних об'єктів при розробці фітопрепаратів для гастроентерології; реєстр нововведень №293/6/19.

ANNOTATION

Bezkravna K. S. Development of composition, technology and research of tablets based Burnet extract. – Qualification scientific work with the manuscript copyright.

The thesis for a Doctor of Philosophy degree in specialty 226 «Pharmacy» – National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2020.

The dissertation deals with the elaboration of composition and technology of obtaining tablets on the basis of dry extract of *Sanguisorba officinalis* roots for the treatment of gastrointestinal diseases.

Section 1 «Current state of development and research of herbal medicines for gastroenterology (literature review)» discusses and systematizes data from professional sources on the etiology, pathogenic mechanisms of development, as well as pharmacotherapeutic measures in gastrointestinal diseases. Information on the place of phytomedicines in pharmacotherapy of the specified diseases (gastritis, colitis, gastric and duodenal ulcers) is provided. The results of clinical and experimental studies that show the effectiveness of medicinal plants, plant extracts, bee products in the treatment of gastrointestinal diseases are presented.

The data of literature sources on the use of *Sanguisorba officinalis* in folk and official medicine are processed and systematized, its choice as a promising active object for obtaining a new gastroenterological agent is theoretically substantiated.

The analysis of the pharmaceutical market of Ukraine on the range of registered medical drugs for the treatment of inflammatory diseases of the gastrointestinal tract was conducted. The list of selected drugs was structured according to ATX-classification, which established the belonging of their overwhelming number to the pharmacotherapeutic group A16AX – «Different drugs». On the basis of manufacturers, most of the drugs of domestic production were noted (86,49 %). An insignificant predominance of single-component medicines was established. It was detected that according to the aggregate

condition as the most used produced are the drugs in the solid dosage forms (67,57%), the main part of which is medical raw material. The macrocontour of the segment was constructed. The proposals of herbal medicines for certain gastrointestinal impairments in accordance with International Statistical Classification of Diseases-10 were shown to be mainly agents for the treatment of gastritis and duodenitis, non-infectious enteritis and colitis, dyspepsia, gastric ulcers and duodenal ulcers. However, despite the availability of registered herbal medicines for the treatment of gastrointestinal diseases in the domestic pharmaceutical market, there is a limited range of medicines with plant extracts, which indicates the feasibility and timeliness of finding promising plant objects and their processing.

Technological aspects of production of solid dosage forms, namely tablets and capsules with plant extracts are considered. In particular, the process of selection of the amount of excipients in the development of the composition and justification of the technology of their production is covered.

Section 2 «Substantiation of the general concept and methods of research» presents the methodology of creating tablets based on dry extract, which is centered on the consistent implementation of pharmaco-technological, physico-chemical and biological studies.

Step-by-step algorithms for searching for plant objects, obtaining a dry extract from medicinal plant raw materials, research on the development of the composition and technology of tablets based on the received extract are presented. The implementation of the proposed algorithms outlines the pharmaceutical development of a new agent based on dry extract in tablet form.

The objects of research (*Sanguisorba officinalis* roots, dry extract of *Sanguisorba officinalis* roots, excipients, powder masses and tablets based on dry extract of *Sanguisorba officinalis* roots, comparison agents) and their characteristics are given. Methods for determining the pharmaco-technological properties of *Sanguisorba officinalis* roots, dry extract of *Sanguisorba officinalis* roots, powder masses and tablets based on it are presented.

Methods of identification and quantitative content of biologically active substances in medicinal plant raw materials, dry extract and tablets are given. Methods of microbiological research (determination of microbiological purity, antimicrobial (antihelicobacterial) action and determination of pharmacological activity of both extract and tablets, in which it is introduced, are described.

Section 3 «Technology of obtaining dry extract of *Sanguisorba officinalis* roots and its research» based on the assessment of the list of extracts registered in the pharmaceutical market of Ukraine and given the limited range, the justification of the search of other plant objects, of plant origin for the treatment of gastrointestinal diseases is proved and the direction of the search among the *Asteraceae* and *Rosaceae* families is determined, as a result of which *Sanguisorba officinalis* was selected as an object for study.

Based on a survey of pharmacy experts, a study of consumer preferences for herbal medicines for the treatment of gastrointestinal diseases was carried out, which showed commitment of consumers to them and summarized the importance of developing a new agent in tablet form as the most popular dosage form.

The pharmaco-technological characteristics of the *Sanguisorba officinalis* roots are presented. On the basis of physicochemical and microbiological studies (by agar diffusion in the modification of «wells» and by the method of double serial dilutions) the rationality of application in the technological process of obtaining dry extract of *Sanguisorba officinalis* roots by the method of fine maceration of 50% ethanol as an extractant is proved.

The method of obtaining dry extract of *Sanguisorba officinalis* roots (approbation act dated 14.06.2017) was experimentally substantiated and tested in the conditions of pharmaceutical production at LLC «Pilot Plant «GNCLS» (Kharkiv). The study of pharmaco-technological and physico-chemical properties of the dry extract of *Sanguisorba officinalis* roots, the results of which established the possibility of obtaining tablets by direct compression, subject to the introduction into the powder masses of excipients with moisture-absorbing properties. The main indicators of its quality are studied, the method of

quantitative determination of the content of tannins present in the extract is proposed, which is included in the specification. The stability of dry extract of *Sanguisorba officinalis* roots was studied according to the elaborated quality control methods, the term (2 years) and its storage conditions (temperature $25\pm 2^{\circ}\text{C}$, relative humidity $60\pm 5\%$) in tightly closed vials were determined.

In section 4 «Development of the composition and technology of tablets based on dry extract of *Sanguisorba officinalis* roots» by pharmacological studies on a model of acute alcohol-prednisolone gastric ulcer in rats and when used as a comparison drug «Sea buckthorn oil» (LLC SME «Pharmaceutical Factory», Zhytomyr, Ukraine) as an agent analogous by origin, the conditionally effective dose (40 mg) of extract dry of *Sanguisorba officinalis* roots per one tablet is substantiated.

Using the method of mathematical planning of the experiment (hyper-Greek-Latin square) the effect of 25 excipients (grouped in 5 groups) on the pharmaco-technological properties of powder masses and tablets based on dry extract of *Sanguisorba officinalis* roots with the construction of ranked series of advantages was studied. According to the results of pharmaco-technological studies of powder masses, the leaders among the groups studied were identified, namely: fillers based on microcrystalline cellulose, the best results were found in powder masses, to which ProSolv 90 was introduced; among glidants – neuselin US 2; among loosening and lubricating excipients leaders were not identified.

To establish the quality of tablets, the powder masses were tableted using the method of direct compression and their pharmaco-technological study was carried out. To select the optimal excipients, a desirability function was constructed, the results of which were subjected to analysis of variance. Substances (leaders) were determined for each of the significant factors.

According to the results of pharmacological and pharmaco-technological studies, the following composition of tablets (for one tablet weighing 120 mg) has been developed: extract dry of *Sanguisorba officinalis* roots 40 mg; compress

sugar 24 mg; ProSolv 90 36,8 mg; croscarmellose sodium 9,6 mg; neuselin US 2 8,4 mg; calcium stearate 1,2 mg.

The industrial technology for the production of tablets by direct compression under the conditional name «Gastro-San» was developed, the draft technological regulations were developed, approbation was carried out in the conditions of industrial production of medicines at PJSC «Khimfarmzavod Chervona Zirka» (approbation act dated 31.08.2020). The pharmaco-technological parameters of the obtained tablets were studied, their compliance with the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine was established.

Methods for identifying the amount of polyphenolic compounds have been developed and their quantitative content in terms of pyrogallol (tannin content) in Gastro-San tablets has been studied, which together with pharmaco-technological parameters is included in the developed project of quality control methods.

The level of microbiological purity of tablets on the basis of dry extract of *Sanguisorba officinalis* roots was investigated and its compliance with the level of microbial contamination to the requirements of the SPU for agents for internal use was established.

The stability of tablets in the process of long-term storage (27 months) was studied and the shelf life of Gastro-San for 2 years at a temperature of $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ and humidity of $60\pm 5\%$ in a cellular package made of PVC film and aluminum foil was established.

Section 5 «Discussion of the results of pharmacological and microbiological studies of dry extract of *Sanguisorba officinalis* roots and Gastro-San tablets» analyzes and summarizes the results of pharmacological and microbiological studies of both dry extract of *Sanguisorba officinalis* roots and Gastro-San tablets, which included it.

In the model of subchronic erosive-hemorrhagic lesion of the gastric mucosa of rats caused by acetylsalicylic acid, the gastroprotective effect of dry extract of *Sanguisorba officinalis* roots was established, which was confirmed by studying this type of activity also for Gastro-San tablets.

The study of acute toxicity proved the affiliation of the dry extract of *Sanguisorba officinalis* roots, according to the generally accepted classification to class VI toxicity (relatively harmless compounds), which allows its use as a safe component of a new therapeutic agent.

For the first time a study of antihelicobacterial activity of dry extract of *Sanguisorba officinalis* roots against clinical strains of *H. pylori*, extracted from biopsies of the antrum of the stomach from patients with inflammatory-ulcerative diseases of the gastroduodenal tract, when used with a comparison agent «Stillen» (Dong-A ST Co., Ltd., Republic of Korea) and «De-Nol» (Astellas Pharma Europe BV, the Netherlands). In terms of antihelicobacterial action dry extract of *Sanguisorba officinalis* roots was found to exceed the comparison agent of plant origin Stillen, in terms of spectrum of action and values of minimal inhibitory concentration it can be compared with De-Nol, but the bactericidal activity of the studied extract is inferior to this agent.

Microbiological studies performed by the method of agar diffusion in the modification of «wells» (comparison agent 1% alcohol solution «Chlorophyllipt» (PJSC «Galychpharm», Lviv, Ukraine; PJSC «Kyivmedpreparat», Kyiv, Ukraine), showed antimicrobial effect of dry extract of *Sanguisorba officinalis* roots in relation to all studied test strains of microorganisms, but the highest sensitivity of the studied plant object was observed in relation to *S. aureus* and *B. subtilis* strains of microorganisms. The antimicrobial activity of Gastro-San tablets was confirmed by the method of double serial dilutions against archival and clinical strains of microorganisms.

Summarizing the above, the developed Gastro-San tablets based on dry extract of *Sanguisorba officinalis* roots have prospects for introduction and use as a tool with gastroprotective and antimicrobial activity in the treatment of gastrointestinal diseases, including those caused by *H. pylori*.

Key words: *Sanguisorba officinalis*, plant extracts, excipients, technology, tablets, gastrointestinal diseases.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	24
ВСТУП	25
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ ДЛЯ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ (огляд літератури)	35
1.1 Загальна характеристика фармакотерапії запальних станів шлунково-кишкового тракту. Роль фітозасобів при лікуванні цих захворювань	35
1.2 Застосування родовика лікарського у народній і офіційній медицині – базис нових фармацевтичних розробок	42
1.3 Аналіз сегмента фітопрепаратів для лікування хвороб шлунково-кишкового тракту на фармацевтичному ринку України	45
1.4 Технологічні аспекти виробництва твердих лікарських засобів з рослинними екстрактами	53
Висновки до розділу 1	57
РОЗДІЛ 2 ОБГРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	60
2.1 Обґрунтування загальної концепції досліджень	60
2.2 Об'єкти дослідження	65
2.3 Методи дослідження	66
Висновки до розділу 2	85
Розділ 3 ТЕХНОЛОГІЯ ОТРИМАННЯ РОДОВИКА КОРЕНІВ ЕКСТРАКТУ СУХОГО ТА ЙОГО ДОСЛІДЖЕННЯ	87
3.1 Теоретичні передумови визначення ЛРС-об'єктів у фокусі фармацевтичної розробки рослинних засобів для гастроентерології	87

3.1.1	Теоретичне обґрунтування доцільності пошуку нових ЛРС-об'єктів на підставі аналізу існуючих на фармацевтичному ринку екстрактів	87
3.1.2	Визначення родин для пошуку ЛРС-об'єктів	91
3.1.3	Вивчення споживацьких переваг щодо відношення до препаратів рослинного походження для гастроентерології	96
3.2	Обґрунтування технології одержання родовика екстракту сухого	101
3.2.1	Дослідження фармако-технологічних параметрів лікарської рослинної сировини родовика коренів	101
3.2.2	Вибір концентрації екстрагенту для оптимального вилучення біологічно активних речовин з родовика коренів	105
3.2.3	Отримання родовика коренів екстракту сухого	111
3.3	Дослідження фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей родовика екстракту сухого	116
3.4	Вивчення стабільності родовика екстракту сухого	124
3.5	Розробка проєкту методів контролю якості родовика екстракту сухого	127
	Висновки до розділу 3	131
Розділ 4	РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ РОДОВИКА ЕКСТРАКТУ СУХОГО	135
4.1	Обґрунтування вмісту родовика екстракту сухого у складі твердої лікарської форми	135
4.2	Вибір допоміжних речовин як складових для отримання таблеток на основі родовика екстракту сухого	139

		23
4.3	Дослідження з розробки технології таблеток Гастро-Сан	162
4.4	Розробка специфікації та методів контролю якості таблеток на основі родовика коренів екстракту сухого	168
	Висновки до розділу 4	175
Розділ 5	ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ТА МІКРОБІОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ РОДОВИКА КОРЕНІВ ЕКСТРАКТУ СУХОГО ТА ТАБЛЕТОК ГАСТРО-САН	178
5.1	Дослідження фармакологічної та мікробіологічної дії родовика коренів екстракту сухого	178
5.2	Дослідження фармакологічної та мікробіологічної дії таблеток Гастро-Сан	191
	Висновки до розділу 5	197
	ВИСНОВКИ	201
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	204
	ДОДАТКИ	228

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АСК – ацетилсаліцилова кислота;
БАР – біологічно активні речовини;
ВІ – виразковий індекс;
ВКЯ – відділ контролю якості;
ДПК – дванадцятипала кишка;
ДР – допоміжні речовини;
ДФУ – Державна Фармакопея України;
ЛЗ – лікарський засіб;
ЛР – лікарська рослина;
ЛРС – лікарська рослинна сировина;
ЛФ – лікарська форма;
МКХ-10 – Міжнародний класифікатор хвороб 10;
МКЦ – мікрокристалічна целюлоза;
МКЯ – методи контролю якості;
ПА – противиразкова активність;
РК – родовика корені;
РКЕС – родовика коренів екстракт сухий;
СУ – ступінь ураження;
ТР – технологічний регламент;
ШКТ – шлунково-кишковий тракт.

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Захворювання органів травлення, як і прогнозували експерти Всесвітньої організації охорони здоров'я у XXI ст., у структурі захворюваності населення посідають одне з провідних місць нарівні з серцево-судинною патологією. Відмічається тенденція до збільшення захворюваності на патологію верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ), а серед основних нозологій, які формують поширеність, 23,7% – це гастрит та дуоденіт, 13,3% – виразкова хвороба [Степанов Ю. М. та ін., 2019]. Попри чисельні фактори, що сприяють виникненню патологій, інфекція *H. pylori* залишається однією з основних причин хвороб гастродуоденальної зони, вона є головним етіологічним чинником хронічного гастриту, виявляється у 70-85% хворих на виразку шлунку та у 90-95% хворих на виразку дванадцятипалої кишки (ДПК).

Ускладнює лікування пацієнтів сформована резистентність *H. pylori* до препаратів груп, що використовуються у традиційних схемах лікування (метронідазол, кларитроміцин та інші антибіотики), що виправдовує доцільність пошуку перспективних об'єктів, зокрема, серед лікарської рослинної сировини (ЛРС), одержання екстрактів та створення нових лікарських засобів (ЛЗ) на їх основі для проведення фармакотерапії.

Позитивними рисами ЛЗ рослинного походження для гастроентерологічної практики є можливість тривалого застосування у комплексі лікувальних заходів, позитивний вплив на супутню патологію, м'яка полівалентна терапевтична дія (протизапальна, антимікробна, репаративна, гастропротекторна).

Не дивлячись на широке використання рослинних екстрактів як самостійно, так і у складі різних лікарських форм (ЛФ), спостерігається обмеженість асортименту вітчизняних ЛЗ гастропротекторної й антимікробної дії у формі таблеток, до складу яких введено рослинні екстракти.

Вищенаведене підкреслює актуальність розробки нових ЛЗ на основі рослинних екстрактів у формі таблеток для застосування у комплексній терапії гастроентерологічних захворювань.

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 родовика коренів екстракту сухого (РКЕС) для лікування захворювань ШКТ.

Для досягнення поставленої мети слід було вирішити наступні завдання:

- узагальнити дані сучасних наукових джерел щодо етіології та патогенезу запальних хвороб ШКТ, їх лікування та місця фітопрепаратів у комплексній терапії; оцінити перспективи використання родовика лікарського у гастроентерології на підставі аналізу прописів народної та традиційної медицини;
- проаналізувати сегмент фітопрепаратів, репрезентованих на вітчизняному фармацевтичному ринку для лікування хвороб ШКТ; розглянути технологічні аспекти створення й виробництва твердих ЛЗ на основі рослинних екстрактів;
- визначити доцільність створення нового ЛЗ для гастроентерології шляхом анкетного опитування фахівців фармації, теоретично обґрунтувати вибір ЛРС-об'єкту для одержання рослинного екстракту;
- дослідити фармако-технологічні, фізико-хімічні властивості родовика коренів (РК), визначити оптимальні умови екстрагування;

обґрунтувати технологію одержання РКЕС; вивчити фармако-технологічні та фізико-хімічні параметри одержаного екстракту;

- дослідити показники якості РКЕС; вивчити стабільність РКЕС, встановити термін придатності та умови його зберігання; розробити проекти технологічного регламенту (ТР) та методів контролю якості (МКЯ) на РКЕС;
- здійснити вибір допоміжних речовин (ДР), використовуючи методи математичного планування експерименту; розробити оптимальний склад та обґрунтувати технологію одержання таблеток на основі РКЕС;
- дослідити показники якості таблеток на основі РКЕС; вивчити їх стабільність; встановити термін придатності та умови зберігання; розробити проекти ТР та МКЯ на таблетки з РКЕС;
- проаналізувати та узагальнити результати фармакологічних та мікробіологічних досліджень РКЕС та таблеток на його основі.

Об'єкти дослідження: РК, експериментальні зразки витяжок з РК, РКЕС, ДР, експериментальні серії порошкових мас для таблетування, таблетки з РКЕС, анкети фахівців фармації.

Предмет дослідження: фармако-технологічні, фізико-хімічні дослідження РК, вибір умов екстрагування для одержання РКЕС, розробка складу та технології таблеток на основі РКЕС, встановлення фармакологічної та мікробіологічної активності РКЕС та таблеток на його основі, дослідження показників якості РКЕС та таблеток; визначення терміну придатності та умов зберігання РКЕС та таблеток на його основі, розробка проектів ТР та МКЯ на РКЕС та таблетки на основі РКЕС.

Методи дослідження. Для виконання завдань, що поставлені у роботі, було використано наступні методи досліджень: загальнонаукові (аналіз, узагальнення, моделювання), органолептичні (зовнішній вигляд), фармако-технологічні (ситовий аналіз; визначення питомої, насипної, об'ємної маси ЛРС; пористості та порізності РК; розрахунок вільного об'єму шару ЛРС; коефіцієнт поглинання екстрагенту; визначення показника набухання РК; оптична мікроскопія РКЕС; середній лінійний розмір частинок РКЕС;

текучість порошків; насипна густина та густина після усадки порошків; кут природного укосу; показник стисливості та коефіцієнт Гауснера; 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 РКЕС, втрати в масі при висушуванні РКЕС; вологопоглинання РКЕС; дослідження стійкості таблеток до вологи, визначення золи загальної та золи, не розчинної у хлористоводневій кислоті; ідентифікація та кількісний вміст біологічно активних речовин (БАР) у ЛРС, РКЕС та таблетках (спектрофотометричний метод), біологічні (вибір умовноефективної дози РКЕС, вивчення гострої токсичності РКЕС, дослідження фармакологічної активності РКЕС та таблеток), мікробіологічні (дослідження мікробіологічної чистоти РКЕС та таблеток, антимікробної (антихелікобактерної) 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 рослинних об'єктів, одержання екстрактів та розробки ЛЗ на їх основі для гастроентерологічної практики.

На підставі фармако-технологічних, фізико-хімічних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень уперше теоретично та експериментально обґрунтовано технологію одержання РКЕС, вивчено показники якості та визначено гастропротекторну та антимікробну (антихелікобактерну) дію.

Використовуючи один з методів математичного планування –гіпер-греко-латинський квадрат, досліджено вплив 25 ДР на фармако-технологічні властивості порошкових мас та таблеток з РКЕС, на підставі означеного обґрунтовано раціональний склад таблеток під умовною назвою «Гастро-Сан», розроблено та апробовано в умовах промислового виробництва технологію їх одержання. Досліджено показники якості таблеток на основі

РКЕС, встановлено умови та термін їх зберігання, що включено до проєкту МКЯ. Фармакологічними дослідженнями підтверджено гастропротекторну активність таблеток Гастро-Сан, а мікробіологічними дослідженнями доведено антимікробну дію розроблених таблеток щодо референтних та клінічних штамів мікроорганізмів.

Новизна досліджень захищена: патентом України на корисну модель «Спосіб одержання екстракту з гастропротекторною та антимікробною дією з родовика коренів»: пат. UA 141325 від 10.04.2020 р. та заявкою на отримання патенту на винахід № а201906080 від 31.05.2020 р.; патентом України на корисну модель «Застосування родовика коренів екстракту сухого в якості субстанції з антихелікобактерною дією»: пат. UA 141358 від 10.04.2020 р. та заявкою на отримання патенту на винахід № а201908238 від 15.07.2019 р.; заявкою на одержання патенту України на винахід та на корисну модель «Фармацевтична композиція з гастропротекторною та антимікробною дією» № а202000856 від 11.02.2020 р. та № u202000844 від 11.02.2020 р. відповідно.

На методичні рекомендації «Науково-методичні підходи до вибору рослинних об'єктів при розробці фітопрепаратів для гастроентерології», одержано свідоцтво Державної служби інтелектуальної власності України про реєстрацію авторського права на твір № 94721 від 13.12.2019 р.

Як нововведення до Переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для упровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (2020 р.), включено наукову розробку «Науково-методичні підходи до вибору рослинних об'єктів при розробці фітопрепаратів для гастроентерології» (реєстр. № 293/6/19).

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено і запропоновано для практичної фармації ЛЗ у формі таблеток на основі РКЕС з гастропротекторною та антимікробною дією.

За результатами проведених досліджень розроблено технологію одержання РКЕС, проєкти ТР та МКЯ, що апробовано на базі ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС», м. Харків (акт апробації від 14.07.2017 р.).

Розроблено проекти ТР та МКЯ на виробництво таблеток «Гастро-Сан», що апробовано на базі ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка» (акти апробації від 31.08.2020 р.).

За результатами проведених досліджень розроблено та затверджено Українським центром наукової медичної інформації і патентно-ліцензійної роботи МОЗ України (Укрмедпатентінформ) інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я «Ідентифікація та кількісне визначення танінів у родовика коренів екстракті сухому» №56-2020, що впроваджено у роботу аптечних закладів: КП ХОР «Фармація» Аптека № 195, м. Харків (акт впровадження від 27.08.2020 р.); ТОВ «Леда», м. Харків (акт впровадження від 18.08.2020 р.); аптека № 1 ФІРМИ «ІНТЕРМЕДСЕРВІС у вигляді ТОВ», м. Одеса (акт впровадження від 09.09.2020 р.); МЛА № 207-філії ПОКП «Полтавафарм», м. Полтава (акт впровадження від 22.09.2020 р.).

Методичні рекомендації «Науково-методичні підходи до вибору рослинних об'єктів при розробці фітопрепаратів для гастроентерології» впроваджено в освітній процес кафедр закладів вищої освіти України медичного (фармацевтичного) профілю: кафедри організації та економіки фармації і технології ліків Івано-Франківського національного медичного університету; кафедри технології ліків, організації та економіки фармації ДЗ «Луганський державний медичний університет»; кафедри військової фармації Української військово-медичної академії; кафедри клінічної фармації, фармакотерапії і управління та економіки фармації Запорізького медичного університету; кафедри організації і економіки фармації, технології ліків та фармакоекономіки Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (акти впровадження від 24.01.2020 р.; 03.02.2020 р.; 29.01.2020 р.; 10.01.2020 р.; 25.09.2020 р. відповідно).

Результати досліджень впроваджені у освітній процес низки профільних кафедр закладів вищої освіти України медичного (фармацевтичного) профілю, а саме: кафедри управління та економіки

фармації з технологією ліків ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет» ім. І. Я. Горбачовського МОЗ України» (акт впровадження від 26.09.2018 р.); кафедри клінічної фармації, фармакотерапії і управління та економіки фармації Запорізького медичного університету (акт впровадження від 10.01.2020 р.); кафедри організації та економіки фармації і технології ліків Івано-Франківського національного медичного університету (акт впровадження від 24.01.2020 р.); кафедри військової фармації Української військово-медичної академії (акт впровадження від 29.01.2020 р.); кафедри технології ліків, організації та економіки фармації ДЗ «Луганський державний медичний університет» (акт впровадження від 03.02.2020 р.); кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 02.09.2020 р.); кафедри організації і економіки фармації, технології ліків та фармакоекономіки Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (акт впровадження від 25.09.2020 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; окреслено алгоритми пошуку ЛРС-об'єктів, одержання екстрактів та фармацевтичної розробки ЛЗ на їх основі. Проведено фармако-технологічні, фізико-хімічні дослідження РКЕС, обґрунтована технологія одержання РКЕС. Розроблено проекти ТР та МКЯ на «Родовика коренів екстракт сухий», встановлено термін придатності і умови зберігання РКЕС, проведено напрацювання екстракту у промислових умовах на базі ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС», м. Харків. Проаналізовано результати фармакологічних та мікробіологічних досліджень одержаного рослинного екстракту.

Експериментально визначено оптимальний склад та обґрунтовано технологію одержання таблеток під умовною назвою «Гастро-Сан», за

допомогою методу математичного планування експерименту досліджено вплив 25 ДР на якість таблеток на основі РКЕС. Проведено вивчення фармако-технологічних та фізико-хімічних властивостей ЛЗ. Обговорено результати гастропротекторної та антимікробної (антихелікобактерної) дії таблеток Гастро-Сан. Розроблено проєкти ТР та МКЯ на «Таблетки з родовика коренів екстрактом сухим», що апробовано в умовах промислового виробництва на базі ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка». Узагальнено, систематизовано та статистично оброблено отримані результати експериментальних досліджень.

Розробка методик якісного і кількісного вмісту БАР у РК, РКЕС, таблетках Гастро-Сан 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 РК, витяжок з РК, РКЕС, таблеток Гастро-Сан проведене на базі кафедри промислової фармації НФаУ під керівництвом д. фарм. н., проф. Гладуха Є. В.; вивчення фармакологічної активності РКЕС та таблеток Гастро-Сан проведено на базі ЦНДЛ НФаУ під керівництвом к. ф. н., доцента Файзулліна О. В., мікробіологічні дослідження витяжок з РК, РКЕС, таблеток Гастро-Сан здійснено на базі лабораторії біохімії та біотехнології ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України» під керівництвом к. біол. н. Осолодченко Т. П.

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

Дисертантом опубліковано праці разом зі співавторами: Шульгою Л. І., Піміновим О. Ф., Кисличенко В. С., Журавель І. О., Осолодченко Т. П., Файзулліним О. В. Тартинською Г. С., Пересадько І. Г., Солдатовим Д. П., Красильниковою О. А., Домар Н. А., Безценною Т. С.

Апробація матеріалів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи викладено та обговорено на науково-практичних заходах різного рівня: XII науково-практичній конференції молодих вчених та студентів

ТГМУ ім. Абуалі ібні Сіно з міжнародною участю «Роль молодёжи в развитии медицинской науки» (Душанбе, 2017); XXIV, XXV та XXVI Міжнародних науково-практичних конференціях молодих учених та студентів «Topical issues of new drugs development» (Харків, 2017, 2018, 2019); Республіканській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Фармация: наука, образование, инновации и производство» (Ташкент, 2017); VI Міжнародній науково-практичній дистанційній конференції «Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики» (Харків, 2018); V Міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих вчених (Чернівці, 2018); I та II Міжнародних науково-практичних інтернет-конференціях «Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження» (Харків, 2018, 2019); II науково-практичній інтернет конференції з міжнародною участю «Фармацевтична наука та практика : проблеми, досягнення, перспективи розвитку» (Харків, 2018); VII та VIII науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2018, 2020); III та IV Міжнародних науково-практичних конференціях «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (Харків, 2019, 2020); V Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Хімія природних сполук» (Тернопіль, 2019); Науково-практичній конференції з міжнародною участю присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України «Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку» (Харків, 2019); Міжнародній конференції, присвяченій 60-річчю фармацевтичного факультету закладу освіти «Витебский государственный ордена дружбы народов медицинский университет» «Современные достижения фармацевтической науки и практики» (Вітебськ, 2019); IV Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Технологічні та

біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2019); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення та перспективи розвитку апітерапії в Україні» (Харків, 2020).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 34 наукові праці, а саме: 9 статей (7 у фахових наукових виданнях, 2 з яких у закордонних фахових виданнях), 2 патенти України на корисну модель, 1 свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір, 1 інформаційний лист, 1 методичні рекомендації, 1 публікація у реєстрі нововведень, 19 тез доповідей.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 290 сторінках. Робота складається зі вступу, огляду літератури, експериментальної частини (розділи 2-5), висновків, списку використаних джерел та додатків. Обсяг основного тексту складає 193 сторінки. Робота містить 37 таблиць та 42 рисунки. Список використаних джерел налічує 193 найменування, з яких 77 іноземні.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ ДЛЯ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ (огляд літератури)

1.1 Загальна характеристика фармакотерапії запальних станів шлунково-кишкового тракту. Роль фітозасобів при лікуванні цих захворювань

Хвороби органів травлення у структурі поширення захворюваності за класами хвороб серед населення України займають третє місце (10%) та поступаються лише хворобам системи кровообігу (31 %) та хворобам органів дихання (20%). Основними нозологіями, що формують захворюваність хвороб органів травлення на сьогодні в Україні є гастрит і дуоденіт (23,7%), хронічний холецистит і холангіт (21,1%), виразкова хвороба (13,3%), хвороби підшлункової залози (14,4%) [1].

Достатньо розповсюдженою патологією травної системи є захворювання шлунка та ДПК. Виразкова хвороба (пептична виразка) – це захворювання, що характеризується виникненням виразкового дефекту на слизовій оболонці шлунка і/або ДПК, в основі якого лежить запальний процес, зумовлений зниженням захисних властивостей слизової оболонки, і/або підвищення агресивності шлункового вмісту у зв'язку з персистенцією здебільшого *H. pylori*-інфекції, а також впливом низки внутрішніх та зовнішніх чинників.

Гастрит – захворювання шлунка з гострим або хронічним рецидивуючим перебігом, в основі якого лежать запальні, дистрофічні та дисрегенеративні ураження слизової оболонки шлунка, що супроводжуються порушенням його секреторної, моторно-евакуаторної та інкреторної функції.

Дуоденіт – запально-дистрофічне захворювання слизової оболонки ДПК, при якому відбувається структурна перебудова елементів слизової

оболонки кишки та поступова атрофія залозистого апарата (табл. 1.1).

Таблиця 1.1

Характеристика захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки

Нозологічна форма	Етіопатогенез та основні клінічні прояви	
1	2	3
Виразкова хвороба	інфікування <i>H. pylori</i> , спадкова схильність, психоемоційний стрес, хронічне перенапруження нервової системи, шкідливі звички, аліментарні фактори, прийом лікарських препаратів	біль, що пов'язаний з вживанням їжі («гоłodний», «нічний», «ранній», «пізній»), симптоми внутрішньої кровотечі (блідість, запаморочення, малий частий пульс), блювання «кавовою гущею», дьогтеподібними випорожненнями, печія, відрижка кислим, закрепи, живіт при пальпації здутий
Гастрит гострий	харчові інтоксикації, токсикоінфекції	біль в епігастральній зоні або лівому підребер'ї, печія; нудота; блювання; здуття живота, посилене слиновиділення або сухість у роті
Гастрит гострий некротичний	розвивається при потраплянні на слизові оболонки кислот або лугів	сильний біль, печія, багаторазова блювота, мелена, можливі шок і синдром «гострого живота»
Гастрит гострий катаральний	виникає на тлі нераціонального харчування чи харчового отруєння	зниження апетиту, загальне нездужання, відчуття розпирання і тяжкості в епігастрії, підвищене слиновиділення, нудота, гіркий присмак у роті
Гастрит гострий флегмонозний	розвивається на тлі пошкодження стінок шлунка (часто після його часткової резекції)	гіпертермія, безперервне блювання, біль в надчерев'ї, гепатомегалія, спленомегалія, лейкоцитоз, токсична зернистість нейтрофільних гранулоцитів
Гастрит хронічний	порушення харчування, нервово-психічний стрес, хронічні інфекції, куріння, алкоголь, тривале вживання медикаментів, захворювання ендокринної системи, інфікування <i>H. pylori</i>	біль та тяжкість в епігастральній ділянці, нудота, відрижка кислим, тухлим, гірким

1	2	3
Гастрит хронічний гіперацидний	підвищення продукції соляної кислоти парієтальними клітинами, порушення рівноваги між агресивним впливом шлункового соку та захисними механізмами слизової оболонки шлунка	тривалі болі в області епігастрію, що посилюються натще і стихають після прийому їжі; печія; відрижка кислим; пронос
Гастрит хронічний гіпоацидний	зниження кислотоутворювальної функції шлунка, що чого обмежує бар'єрну функцію шлункового соку (умови для прогресування інфекційного процесу), порушення процесів перетравлювання білків у шлунку, пригнічення моторної функції кишечника	неприємний присмак у роті; відрижка тухлим яйцем, болі в шлунку (посилюються після їжі); постійне бурчання в животі, тяжкість після їжі; здуття; запори, метеоризм; нудота і блювання в ранкові години; неприємний запах з рота
Гастрит хронічний анацидний	порушення процесів перетравлювання білків у шлунку, пригнічення моторної функції кишечника	постійні запори і неприємний запах з рота, важкість у шлунку після їжі, «залізний» присмак слини, відсутність апетиту
Дуоденіт гострий	харчові токсикоінфекції, отруєння токсичними речовинами, прийом дуже гострої їжі	біль в епігастральній ділянці, нудота, блювання, загальна слабкість, підвищення температури
Дуоденіт хронічний	нерегулярне харчування з частим вживанням гострої та занадто гарячої їжі	виразковоподібний синдром, постійна біль у епігастральній ділянці, відчуття повноти або розпирання у верхніх відділах живота після їжі, зниження апетиту, нудота, іноді блювання

Різноманіття причин, що викликають гострі або хронічні захворювання органів травлення, вимагає використання різних ефективних ЛЗ, серед яких ліки на основі ЛРС та природних продуктів, про що повідомляється у численних працях вітчизняних та закордонних науковців [2, 3, 4, 5].

Оригінальними є дослідження впливу прополісу і обніжжя бджолиного на перебіг експериментальної виразки шлунка, яку моделювали нанесенням 100% кислоти оцтової на серозну оболонку шлунка методом електроміографії

у щурів. Попереднє введення прополісу з подальшим відтворенням патології нівелювало больову моторику, яка характерна для хімічного подразнення астрального відділу шлунка. Введення обніжжя бджолиного до моделювання виразки призводило до зниження амплітуди повільних хвиль електроміограми та спайкової активності шлунка і ДПК, що вказувало на гастропротекторну й дуоденопротекторну дію вивчаємого продукта бджільництва [6].

Крок у вирішенні проблеми зменшення колонізації *H. pylori* – доведена ерадикація *H. pylori* у 63,6% хворих *H. pylori*-асоційованою патологією шлунка та ДПК, які одержували 30% водний екстракт прополісу (200 мл на добу) в комбінації з інгібітором протонної помпи (омепразолом) протягом 14 днів [7].

Для визначення ефективності антихелікобактерійної дії водного екстракту прополісу реалізоване клінічне обстеження хворих на виразкову хворобу ДПК. У якості антихелікобактерної терапії 1 група отримувала 100 мг 30% водного екстракту прополісу двічі на день, а 2 групі призначали стандартну антихелікобактерну терапію. Встановлено при лікуванні 30% екстрактом прополісу залежність терапевтичного ефекту від ступеня обсіменіння слизової оболонки шлунка *H. pylori* та кращі результати у пацієнтів з низьким і середнім ступенем обсіменіння [2].

Результати вивчення впливу медових екстрактів на загоєння виразки шлунка в дослідях *in vivo* показали, що введення екстрактів меду зменшує довжину виразки шлунку, загальну кислотність, об'єм шлункового соку, а також пом'якшує гістопатологічні зміни, які викликані ацетилсаліцилатом [8].

Вивчення захисних властивостей натурального меду та *Nigella sativa* в експериментальній моделі виразки шлунка, що викликано кислотою ацетилсаліциловою у порівнянні з циметидином, також підтверджує ефективність природних об'єктів при загоєнні виразки шлунка [9].

Раціональна фітотерапія при захворюваннях ШКТ має проводитися з урахуванням етіології захворювання, основних патогенетичних механізмів його розвитку та клінічно значущих симптомів (рис. 1.1).



Рис. 1.1 Принципи підбору патогенетично обґрунтованої фітотерапії при захворюваннях ШКТ

Доведено, що природне поєднання БАР у ЛРС забезпечує не тільки фармакологічну активність ЛЗ, а й сприяє нормалізації обмінних процесів, підвищує адаптивні можливості організму. Так, водні витяжки з ЛРС викликають виражений антигіпоксичний ефект, нормалізують мікроциркуляцію, моторну та секреторну функції, знижують вираженість запального процесу, а також активують регенерацію клітин епітелію

слизової оболонки.

Повідомляється про застосування сировини таких ЛР, як алое деревоподібне, чорниця звичайна, полин гіркий при виразковому коліті; кмину звичайного, ромашки лікарської, м'яти перцевої, меліси лікарської – при шлунково-кишкових спазмах, гастритах, виразках; айру болотяного – при хронічній диспепсії, метеоризмі; дягелю лікарського – при синдромі подразненого кишечника [10]. ЛРС родовика лікарського використовується при виразках шлунка та ДПК, шлункових кровотечах, колітах, ентеритах [11]. Листя горіха волоського було обрано як об'єкт вивчення при розробці противиразкового препарату у формі настойки. Фармакологічно доведена ранозагоювальна дія настойки у дозі 5 мл/кг та противиразкова – 3 мл/кг [12].

Ряд досліджень науковців спрямовано на розробку та вивчення рослинних екстрактів, що можуть у якості активного фармацевтичного інгредієнта використовуватися при створенні противиразкових ЛЗ. В умовах *in vitro* дослідники повідомляють про встановлення антихелікобактерної дії етанольного екстракту з плодів агрусу [13]; екстракту ромашки лікарської, мальви лісової, подорожника великого, ревеню тангутського [14]; екстракту кориці [15].

За результатами скринінгових досліджень противиразкової активності густих екстрактів з незрілих плодів горіха волоського на моделі спирто-преднізолонової виразки шлунка у щурів визначено дози (25 мг/кг та 50 мг/кг), у яких густий екстракт проявляв максимальну противиразкову активність [16].

З метою розширення арсеналу противиразкових рослинних препаратів повідомляється щодо одержання 40% етанольного витягу з лопуха великого листя або коренів шляхом екстракції сировини впродовж 12 годин та його подальшого застосування як активної субстанції у вигляді рідкого, густого або сухого екстракту при створенні противиразкових ліків у різних ЛФ [17, 18].

На моделі гострої експериментальної виразки стресового походження науковцями встановлено гастропротекторну активність капусти броколі екстракту сухого у дозі 25 мг/кг [19].

За результатами вивчення сухих екстрактів трави шавлії відхиленої та трави шавлії лікарської на моделі спирто-преднізолонової виразки шлунка у щурів дослідниками було встановлено, що запобігання утворених виразок та найбільшу противиразкову активність виявляє сухий екстракт трави шавлії відхиленої [20].

Визначення впливу екстракту родовика лікарського на перебіг кровотечі із виразки шлунку проводили на моделі спирто-преднізолонової виразки шлунку щурів. Встановили виражений гемостатичний ефект екстракту родовика лікарського при кровотечі із виразки шлунку та можливість застосування екстракту для профілактики шлунково-кишкових кровотеч виразкового генезу [21].

Відомо також про дослідження на моделі спирто-преднізолонового ураження шлунка щурів противиразкової активності поліфенольного комплексу з суцвіть липи у вигляді сухого екстракту. Встановлено, що сухий екстракт з суцвіть липи у дозі 25 мг/кг виявляє противиразкову активність [22]. За результатами дослідження гастропротекторних властивостей комплексного ЛЗ «Гастрофіт» (на основі коренів та кореневищ ревеню, імбиру лікарського, родовика лікарського, оману високого) при експериментальному рефлюкс-гастриті у щурів встановлено, що при внутрішньошлунковому введенні у дозі 50 мг/кг, він виявляє протизапальну, антиоксидантну дію і регулюючий вплив на секреторну функцію шлунка [23].

Вивченнями противиразкової активності оригінального ЛЗ «Феносін», на основі екстракту сухого з кори осики у формі таблеток, на моделі ацетилсаліцилової виразки шлунку у мишей, встановлено ефективність ЛЗ у дозі 50 мг/кг [24].

Вищенаведене вказує на дієвість та своєчасність пошуку перспективних природних об'єктів, які б володіли антимікробною, противиразковою, антихелікобактерною та протизапальною дією для створення на їх основі ЛЗ для лікування захворювань ШКТ.

1.2 Застосування родовика лікарського у народній і офіційній медицині – базис нових фармацевтичних розробок

У численних наукових дослідженнях вчені здійснюють поглиблене вивчення БАР ЛРС, спектру її фармакологічної дії, встановлюють кореляційні зв'язки структурних особливостей БАР з їх фармакологічною цінністю, порушують питання застосування як виділених нових субстанцій, так і ЛЗ на їх основі у медицині [25–32]. Це підкреслює актуальність визначення та опрацювання перспективних рослинних об'єктів, одним з яких є родовик лікарський (*Sanguisorba officinalis* L., род. *Rosaceae*) – багаторічна трав'яниста рослина з товстим кореневищем і розгалудженими коренями, що росте на заливних луках, узліссях, берегах річок і краях боліт по всій території України. Офіційною медициною використовуються РК (монографія у ДФУ 2.0) – це цілі або фрагментовані висушені підземні частини без корінців.

Цілющі властивості РК визначаються хімічним складом: гідролізовані таніни (галова та елагова кислоти), флавоноїди (кверцетин, кемпферол), сапоніни (сангвісорбін, гентріаконтан), гіркі речовини, стерини (ситостерин, стигмастерин), крохмаль, кислота аскорбінова. Такі складові РК як дубильні речовини та вітамін К обумовлюють прояв кровоспинних, протизапальних та антимікробних властивостей, що трактується впливом дубильних речовин на рухливість бактерій (її втратою), що є перешкодою фіксації бактерій на епітеліальних клітинах [26]. Повідомляється про вміст в РК кальцію, калію, магнію, заліза, стронцію, купруму, нікелю [33].

Багатогранність складу РК обумовлює її використання як у офіційній, так і у народній медицині [34–39]. У китайській народній медицині надземна частина застосовується аналогічно підземній у якості гемостатичного та ранозагоювального засобу, у тибетській – протистощидного, у Кореї листя родовика лікарського рекомендується для лікування артриту, невралгії, блювоти, діареї та при укусах змій, а у давнину родовик лікарський використовувався як один з протипухлинних засобів [40–42].

У офіційній медицині РК є складовою лише збору «Ангінофіт» (ПрАТ «Ліктрави», Україна) для лікування запальних захворювань порожнини рота і горла та добавок дієтичних: «Стоматоклін» (ТОВ «Фармацевтична фірма «Вертекс» спільно із ДП «ДНЦЛЗ», Україна) для застосування у стоматології для лікування запальних захворювань слизової оболонки порожнини рота, «Краплі родовика», що володіють здатністю покращувати роботу ШКТ, нормалізувати випорожнення при розладах ШКТ, «Фіточай родовика кореневищ та коренів», що може використовуватися при різноманітних патологіях ШКТ, лікуванні ерозії шийки матки, кровоточивих і гнійних ран, пролежнів (ТОВ «НВО «ФітоБіоТехнології», Україна).

З РК одержують екстемпоральні ЛЗ. Так, при виразці шлунка та ДПК рекомендують відвар РК по 1-2 ст. л. за 15 хв до їжі (1 ст. л. подрібнених РК заливають 400 мл кип'яченої води кімнатної температури, нагрівають на киплячій водяній бані протягом 30 хв, настоюють при кімнатній температурі 10 хв, проціджують). Ще одним показанням до застосування відвару РК є діарея. Витяжку готують, як у попередньому описі (кількість РК для одержання відвару – 1 ч. л.). Технологія одержання відвару РК, який передбачається застосовувати при шлункових та гемороїдальних кровотечах, наступна: 2 ч. л. подрібнених РК заливають 200 мл кип'яченої води кімнатної температури, нагрівають на водяній бані протягом 30 хв, настоюють 10 хв при кімнатній температурі, проціджують. Вживають витяжку по 1 ст. л. 5-6 разів на день.

У народній медицині застосовуються водні витяжки з підземних органів родовика лікарського як зовнішньо (лікування ангіни, ран, опіків, стоматитів, кон'юнктивиту), так і внутрішньо – при виразках шлунка та ДПК, шлункових та кишкових кровотечах, колітах, ентеритах, діареї (додаток А).

Водні витяжки з ЛРС проявляють виражений антигіпоглікемічний ефект, нормалізують мікроциркуляцію, моторну та секреторну функції, володіють здатністю підвищувати продукцію захисного слизу, знижують вираженість запального процесу, сприяють регенерації клітин епітелію слизової оболонки.

Досвід народної медицини відносно дієвості водних витяжок зі зборів при вірусній діареї та ентеритах, що супроводжуються діареєю № 2, 3, 5 (додаток Б) підтверджується повідомленнями науковців, які інформують щодо наявності у підземних органів родовика лікарського бактерицидної дії відносно мікроорганізмів кишкової групи (*E. coli*), дизентерійної та паратифозної групи.

Вчені повідомляють про результати оцінки протимікробної дії з визначенням бактеріостатичних та бактерицидних концентрацій родовика екстрактів, які були одержані методом мацерації при використанні 5 екстрагентів окремо: води дистильованої, метанолу, хлороформу, ацетону, гексану. Визначено, що ацетоновий екстракт *S. officinalis* пригнічував ріст *P. aeruginosa* навіть при концентрації 64 мкг/мл, а хлороформні та ацетонові екстракти виявляли мікробоцидну активність щодо *P. aeruginosa* до 256 мкг/мл [43].

Отже встановлено, що об'єкт вивчення – родовик лікарський застосовано як вихідну сировину обмеженої кількості ліків, добавок дієтичних та зборів народної медицини, що пропонуються при різних хворобах, зокрема гастроентерологічних. Тому доцільним є вибір РК як об'єкту для подальших досліджень з розробки нового ЛЗ для лікування хвороб ШКТ.

1.3 Аналіз сегмента фітопрепаратів для лікування хвороб шлунково-кишкового тракту на фармацевтичному ринку України

При створенні ЛЗ на першому етапі необхідно обґрунтувати доцільність фармацевтичної розробки, визначити об'єкти вивчення. Отже, важливо дослідити сегмент фітопрепаратів для лікування захворювань ШКТ на фармацевтичному ринку України [44–46].

Об'єктами дослідження були зареєстровані на фармацевтичному ринку України ЛЗ рослинного походження, які використовуються у фармакотерапії хвороб ШКТ у гастроентерології. При дослідженні опрацьовували інформацію з «Державного Реєстру лікарських засобів України» стосовно зареєстрованих в Україні фітопрепаратів, що представлено на офіційному сайті (станом на 01.01.2017), а також дані електронного довідника «Компендіум – лікарські препарати» [34, 36]. На підставі аналізу відібраного переліку ЛЗ рослинного походження (37 препаратів) (додатки В, Г) визначено, що ЛЗ згідно з АТХ-класифікацією належать до різних підгруп АТХ-групи А «Засоби, що впливають на систему травлення і метаболізм». У таблиці 1.2 наведено дані щодо розподілу ЛЗ всередині фармакотерапевтичної групи А «Засоби, що впливають на систему травлення і метаболізм» із визначенням кількості фітопрепаратів, які досліджувалися, та їх частки.

На підставі даних внутрішньогрупового аналізу слід відмітити, що ЛЗ-об'єкти вивчення є переважно складовими підгрупи А16АХ – «Різні препарати», яка відноситься до підгрупи А16 «Інші засоби, що впливають на систему травлення та метаболічні процеси» та займають 51,35% від загальної кількості ЛЗ. Другу позицію за кількістю ЛЗ обіймає підгрупа А02Х – «Інші засоби для лікування кислотно-залежних захворювань», так як містить 24,32% об'єктів дослідження. По 8,11 % фітопрепаратів у підгрупі А02ВХ – «Інші препарати для лікування пептичної виразки і гастроезофагеальної

рефлюксної хвороби» та у підгрупі A03AX – «Інші препарати, що застосовуються при функціональних шлунково-кишкових розладах».

Таблиця 1.2

Структура досліджуваних ЛЗ за АТХ-класифікацією

АТХ код	Фармакотерапевтична група	Кількість ЛП	Частка, %
A02X	Інші засоби для лікування кислотно-залежних захворювань	9	24,32
A02BX	Інші препарати для лікування пептичної виразки і гастроезофагеальної рефлюксної хвороби	3	8,11
A03AX	Інші препарати, що застосовуються при функціональних шлунково-кишкових розладах	3	8,11
A03ED	Спазмолітики в комбінації з іншими препаратами	2	5,41
A15	Засоби, що підвищують апетит	1	2,70
A16AX	Різні препарати*	19	51,35

Примітка. * – у групу віднесено ромашки квітки із АТХ-кодом D11AX згідно з «Державним реєстром лікарських засобів України».

Перелік ЛЗ, який було визначено, проаналізовано в залежності від країни-виробника ЛЗ, що відображено на рис. 1.2 Відповідно до одержаних даних, лєвова частка з виробництва ЛЗ рослинного походження для застосування при захворюваннях ШКТ належить вітчизняному виробнику (86,49%): серед яких понад 50% є монокомпонентними ЛЗ.

У групі комплексних ЛЗ національного виробництва окремо можна виділити ЛЗ комбінованого складу, які містять природні та синтетичні діючі компоненти. Так, рослинні складові (крушини кора в порошку, айру кореневища в порошку) таблеток «Вікаїр» (ПАТ «Галичфарм» ПАТ «Київмедпрепарат», м. Київ) поєднані з такими речовинами як вісмуту нітрат основний, магнію карбонат важкий, натрію гідрокарбонат, а діючими речовинами таблеток «Вікалін» (ТОВ «Агрофарм», м. Ірпінь Київської обл.;

ПАТ «Галичфарм» ПАТ «Київмедпрепарат», м. Київ), окрім вищезазначених рослинних субстанцій крушини та айру, є наступні компоненти: вісмуту нітрат основний, магнію карбонат, натрію гідрокарбонат, келін та рутин.

Країна-виробник

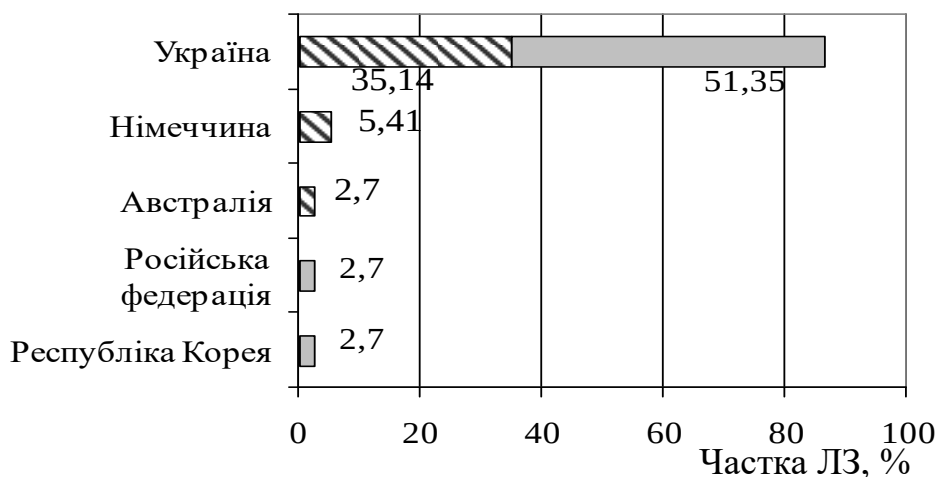


Рис. 1.2 Розподіл фітопрепаратів за країною-виробником, де:

■ – монокомпонентні ЛЗ, ▨ – комплексні ЛЗ.

Закордонні ЛЗ постачають фармацевтичні виробники з Німеччини («Steigerwald Arzneimittelwerk GmbH» та «Dr. Gustav Klein GmbH & Co. KG»), Австралії «Australian Pharmaceutical Manufacturers Pty Ltd.», Республіки Корея «Dong-A ST Co., Ltd.» та Російської Федерації (ВАТ «Нижфарм», м. Нижній Новгород). На фармацевтичному ринку України зареєстровано лише монопрепарати російського та корейського виробника. Німеччина та Австралія пропонують комплексні фітозасоби, зокрема, ЛЗ «Гастритол ДР. Кляйн» «Dr. Gustav Klein GmbH & Co. KG» (Німеччина), складовими якого є 7 рідких екстрактів (з перстачу гусячого трави, з ромашки лікарської квіток, з солодки коренів, з дягелю коренів, з кардобенедикта трави, з полину гіркого трави, зі звіробою звичайного трави) та комбінований ЛЗ «Ектіс» «Australian Pharmaceutical Manufacturers Pty Ltd.» (Австралія), властивості якого обумовлено діючими речовинами його складу: аскорбіновою кислотою, бромелайном, інуліном, імбиру кореневищ

порошком, артишоку посівного листя сухим екстрактом, журавлини великоплідної соком концентрованим, актинідії китайської плодів сухим екстрактом.

Оскільки за кількістю представлених ЛЗ Україна серед країн-постачальників займає провідне місце, доцільно було розглянути виробників та визначити відсоток зареєстрованих ЛЗ. Відповідно до одержаних результатів номенклатуру фітопрепаратів забезпечують 17 вітчизняних виробників, серед яких лідируючі позиції займає ПрАТ «Ліктрави» (м. Житомир), яке постачає 25% ЛЗ (18,74% монокомпонентних, 6,24% комплексних) сегмента, який досліджується. Другу позицію обіймає фармацевтичне підприємство ПАТ «Лубнифарм» (м. Лубни), яке пропонує 12,48% ЛЗ (по 6,24% монокомпонентних і комплексних), а третю – ТОВ «Тернофарм» (м. Тернопіль), яке є виробником 9,37% ЛЗ, що вивчалися, серед яких 3,13% – це комплексні ЛЗ. Четверте місце розділяють (по 6,24% ЛЗ) наступні вітчизняні виробники – ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола» (м. Запоріжжя), ПрАТ «Біолік» (м. Ладижин Вінницької обл.), ПАТ «Галичфарм» (м. Львів). По одній номенклатурній позиції пропонують ЛЗ ще 11 фармацевтичних підприємств, що сумарно дорівнює 34,43%.

Наступним кроком роботи було вивчення асортименту ЛЗ за видом ЛФ. З відібраного переліку ЛЗ встановлено питому вагу фітопрепаратів як для монокомпонентних, так і для комплексних ЛЗ (рис. 1.3). На підставі аналізу гістограми відмічаємо, що серед наявних 67,57% ЛЗ – це тверді ЛФ. У широкому асортименті пропонуються ЛЗ з ЛРС (40,54%), серед яких 29,73% – окремі види фасованої ЛРС, зокрема, «Вільхи супліддя» (ПрАТ «Ліктрави», м. Житомир), Калган (ПрАТ «Ліктрави», м. Житомир), «Ламінарії слані» (ПрАТ «Ліктрави», м. Житомир). Деякі торгові назви представлені у переліку кількома виробниками, а саме «Льону насіння» постачають ПрАТ «Ліктрави», м. Житомир, ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола» (м. Запоріжжя), ТОВ «Тернофарм» (м. Тернопіль); «Ромашки квітки» – ПрАТ «Ліктрави», м. Житомир, ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола»

(м. Запоріжжя), ПАТ «Лубнифарм» (м. Лубни), ТОВ Тернофарм (м. Тернопіль). 10,8% складають лікарські рослинні збори: «Гастрофіт» (ТОВ «Науково-виробнича фармацевтична компанія «ЕЙМ», м. Харків), «Шлунковий збір» (ПАТ «Лубнифарм», м. Лубни Полтавської обл.), «Фітогастрол» та «Шлунковий збір № 3» (ПрАТ «Ліктрави», м. Житомир).

Наступну позицію після фасованої ЛРС займають таблетки (16,22%): «Альтан» (ПАТ «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод, м. Київ), «Вікаїр» (ПАТ «Галичфарм» ПАТ «Київмедпрепарат», м. Київ), «Вікалін» (ТОВ «Аголфарм», м. Ірпінь Київська обл.; ПАТ «Галичфарм» ПАТ «Київмедпрепарат», м. Київ), «Ектіс» (Australian Pharmaceutical Manufacturers Pty Ltd.), «СТИЛЕН» (Dong-AST Co., Ltd.). Меншим асортиментом представлені ЛЗ у формі супозиторіїв (8,12%): «Обліпихова олія» (ВАТ «Нижфарм», м. Нижній Новгород), «Обліпихові супозиторії» (ПАТ «Монфарм», м. Монастирище, Черкаської обл.), а також гранул (2,7%) – «Плантаглюцид-Здоров'я» (ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків).

Майже третина ЛЗ (32,43%) з переліку, що вивчався, виробляється у вигляді рідких ЛФ, серед яких превалюють краплі (10,8%), зокрема вітчизняного виробництва: «Гастропін» (ВАТ «Фітофарм» м. Артемівськ Донецької обл.), «Шлункові краплі» (ТОВ «Тернофарм» м. Тернопіль), а закордонного – Гастритол Др. Кляйн» (Dr. Gustav Klein GmbH & Co. KG), «Іберогаст» (Steigerwald Arzneimittel werk GmbH). Серед асортименту групи рідких ЛЗ окремою позицією представлені рідкі екстракти алое (8,12%), які пропонують 3 вітчизняних фармацевтичних підприємства: ПАТ «Лубнифарм», м. Лубни Полтавської обл.; ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», м. Київ; ТОВ «ФЗ «Біофарма», ПрАТ «Біофарма», м. Біла Церква Київської обл.

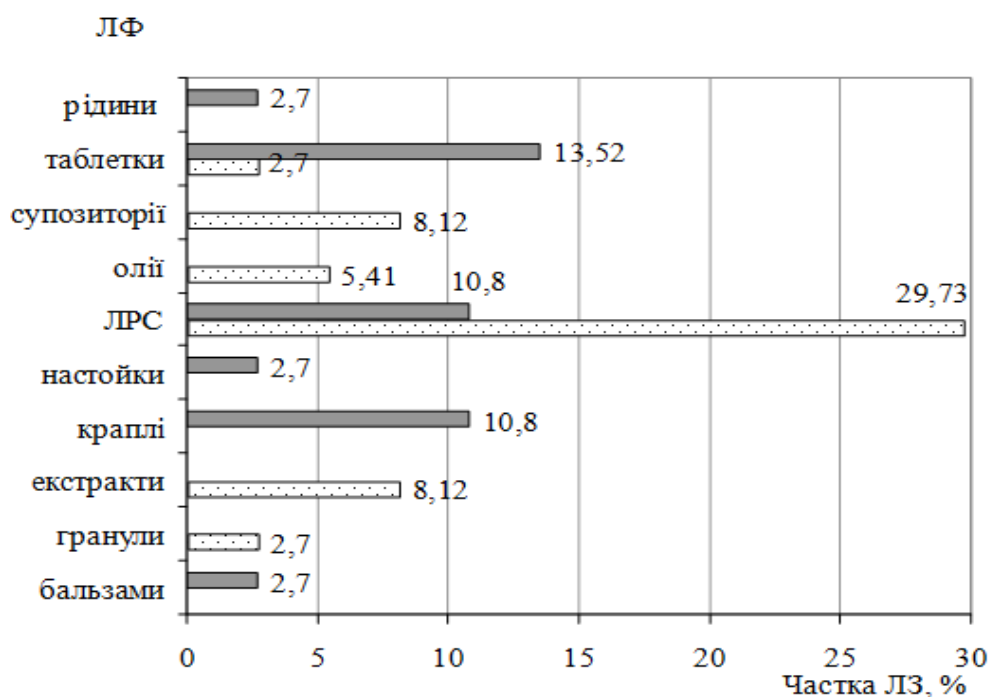


Рис. 1.3 Питома вага ЛЗ рослинного походження за ЛФ, де:

▤ – монокомпонентні ЛЗ, ■ – комплексні ЛЗ.

У групі рідких ЛФ представлено: «Бероз» настойка (ПрАТ «Біолік», м. Ладижин Вінницької обл.), «Фітулвент фітобальзам», бальзам (ПрАТ «Біолік», м. Ладижин Вінницької обл.), «Подорожника сік», рідина (ПАТ «Лубнифарм», м. Лубни Полтавської обл.), «Обліпихи олія» (ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», с. Станишовка Житомирської обл.), «Обліпихова олія» (ДП «Агрофірма «Ян» ПП «Ян», м. Київ).

На підставі розгляду компонентів у складі ЛЗ досліджуваного переліку, відзначено, що на основі рослинних субстанцій, які вилучено з ЛРС, виготовлено незначну кількість ЛЗ: таблетки «Альтан» (ПАТ «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод, м. Київ), що містять очищений екстракт альтан, який одержано з вільхи повислої і вільхи клейкої; таблетки «Ектіс» (Australian Pharmaceutical Manufacturers Pty Ltd., Австралія), складовими яких є сухі екстракти артишоку посівного листя, актинідії китайської плодів, журавлини великоплідної сік концентрований. Алое екстракт сухий є субстанцією для виготовлення монокомпонентних ЛЗ, таких як «Алое екстракт рідкий» (ПАТ «Лубнифарм», м. Лубни Полтавської

обл.) та «Алое екстракт рідкий-Дарниця» (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», м. Київ). Екстракт листя полину м'який є діючим компонентом таблеток «Стилен» (Dong-AST Co., Ltd., Корейська Республіка); обліпихова олія відповідає за фармакологічну дію ЛЗ у формі супозиторіїв «Обліпихова олія» (ВАТ «Нижфарм», м. Нижній Новгород, Російська Федерація) та «Обліпихові супозиторії» (ПАТ «Монфарм», м. Монастирище Черкаської обл.).

Відповідно до одержаних результатів дослідження побудовано макроконтур сегменту фармацевтичного ринку ЛЗ рослинного походження, що використовуються для лікування хвороб ШКТ у гастроентерологічній практиці, згідно з яким ЛЗ, що вивчалися, за АТХ-класифікацією у більшості є складовими фармакотерапевтичної групи A16AX – «Різні препарати»; виготовляються, переважно, вітчизняним виробником (86,49 %), понад чверть з яких постачає фармацевтичне підприємство ПрАТ «Ліктрави» (м. Житомир). Також встановлено незначне превалювання однокомпонентних ЛЗ рослинного походження (56,75%) та визначено, що найбільш широкий асортимент – це ЛЗ у вигляді твердих ЛФ (67,57%), майже половина яких – фасовані види ЛРС (рис. 1.4).

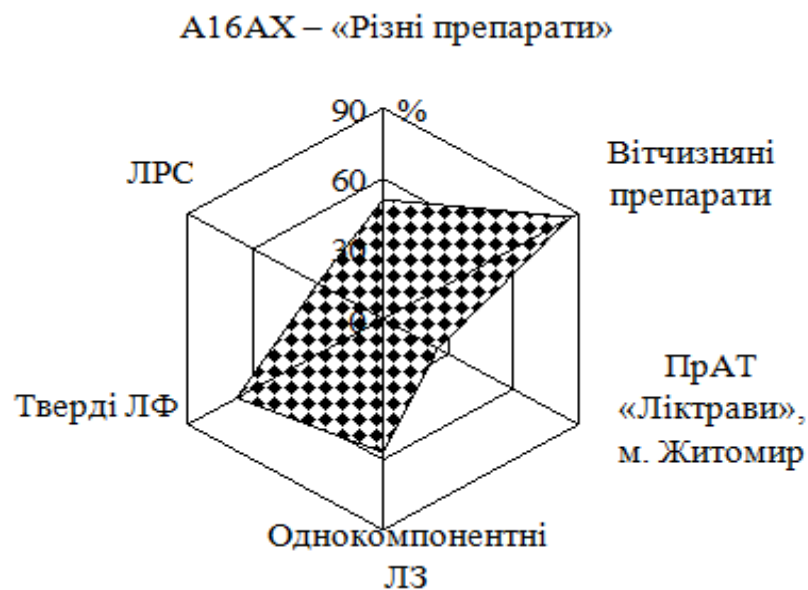
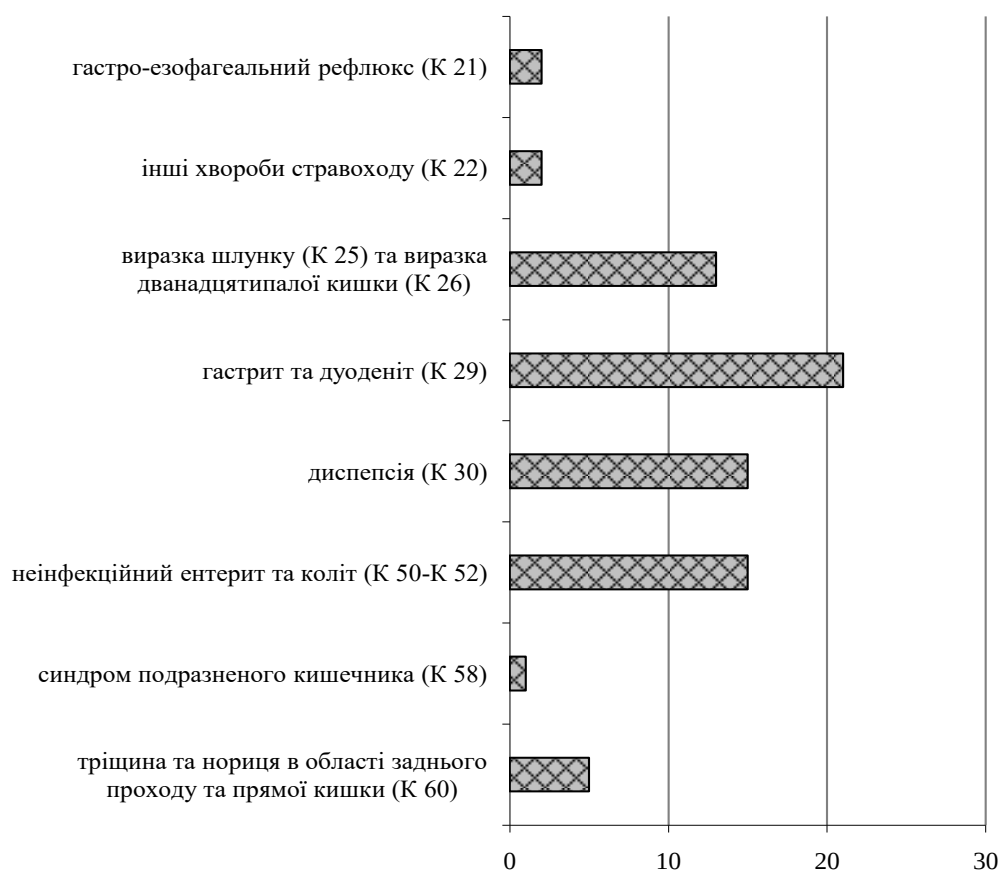


Рис.1.4 Макроконтур сегмента ЛЗ для лікування захворювань ШКТ

Обґрунтування доцільності розробки нового ЛЗ передбачає мультивекторні підходи, серед яких дослідження пропозицій сегменту фітопрепаратів при окремих патологіях ШКТ відповідно до Міжнародного класифікатора хвороб 10 (МКХ-10), оскільки переважна більшість ЛЗ сформованої групи має декілька показань до застосування і може бути призначена при лікуванні різних нозологічних форм (рис. 1.5).

Класи захворювань (за МКХ-10)



Кількість пропозицій, од.

Рис. 1.5 Розподіл пропозицій ЛЗ згідно з показаннями до застосування

На діаграмі (рис. 1.5) наведено дані щодо розподілу площини пропозицій ЛЗ рослинного походження відносно класів деяких захворювань за МКХ-10 у гастроентерології, за якими можна відмітити, що значною мірою представлені ЛЗ для лікування таких захворювань ШКТ, як гастрит та

дуоденіт (К 29), неінфекційний ентерит та коліт (К 50-К 52), диспепсія (К 30), виразка шлунку (К 25) та виразка дванадцятипалої кишки (К 26).

Підсумовуючи одержані результати можна стверджувати, що попри наявність на фармацевтичному ринку пропозицій ЛЗ рослинного походження для лікування різних захворювань ШКТ відмічається обмеженість асортименту гастроентерологічних ЛЗ на основі вилучених з ЛРС рослинних субстанцій, що вказує на доцільність та своєчасність пошуку перспективних рослинних об'єктів, серед яких родовик лікарський та створення на його основі нових ЛЗ.

1.4 Технологічні аспекти виробництва твердих лікарських засобів з рослинними екстрактами

При створенні ЛЗ увагу вчених привертають не лише рослинні складові, БАР яких відповідають за фармакологічну дію, а й вибір ЛФ і ДР засобу, які можуть чинити вплив на швидкість вивільнення активних речовин і настання ефекту.

Однією з найпоширеніших ЛФ є таблетки, до переваг означеної ЛФ відносять: повну механізацію процесу виготовлення, точність дозування, портативність, можливість поєднання несумісних лікарських речовин; маскування неприємних органолептичних властивостей; локалізація дії лікарської речовини; регулювання послідовного всмоктування декількох лікарських речовин з таблетки у певні проміжки часу.

При розробці технології таблеток, до складу яких входять екстракти сухі, необхідно оперувати фармако-технологічними властивостями екстрактів сухих. Залежно від технології виробництва, способу застосування таблеток, фізико-хімічних властивостей діючих речовин, їх дозування, швидкості і характеру вивільнення застосовують різні ДР відповідно до їх призначення. Слід враховувати гігроскопічність екстрактів, що може викликати складнощі у виробництві (погіршення сипучості, налипання

таблеток до прес-форми, збільшення сили виштовхування). Важливо правильно підбирати технологію таблеток з екстрактами, за якою маса для таблетування вбирала б мінімальну кількість вологи і, як наслідок, легко піддавалася би пресуванню, не налипала, а одержаний ЛЗ був стійким до роздавлювання та однорідним.

Асортимент ДР постійно оновлюється, доповнюється багатофункціональними сумішами. При виборі ДР для створення твердої ЛФ враховують технологічні показники екстракту сухого, зокрема, текучість, корегування якої можливе шляхом введення надсучасних ДР.

На основі ряду досліджень науковців проаналізовано технологічні аспекти одержання таблеток з сухими рослинними екстрактами. Так, при розробці складу таблеток на основі гадючника в'язолистого екстракту сухого доведено, що при використанні таких ДР, як лактоза, мікрокристалічна целюлоза (МКЦ) 101, крохмаль картопляний, магнію стеарат можливе одержання таблеток методом прямого пресування [47]. Також даний метод було застосовано для одержання таблеток-ядер покритих оболонкою на основі екстрактів листя лоха. На підставі проведеного вивчення фармако-технологічних властивостей порошкових мас та таблеток обрано найоптимальніші ДР – лудіпрес, магнію стеарат, аеросил А 380, а у якості плівкового покриття – мальтодестрин двоокис титану (Е-171), гідроксипропил-метилцелюлозу, поліетиленгліколь, лак брильянтовий синій, воду очищену [48]. Повідомляється про розробку багатокомпонентних таблеток, до складу яких входять герані криваво-червоної трави сухий екстракт та герані сибірської трави сухий екстракт, а також шавлії мускатної ефірна олія. Технологія їх одержання полягає у наступному: сорбенти змішуються з розпушувачами з додаванням до суміші ефірної олії шавлії, після чого – сухих екстрактів, наповнювачів, цукрів, змащувальних і ковзних речовин. Вибір ДР для таблеток здійснювався методом математичного планування з використанням 5×5 гіпер-греко-латинського квадрату четвертого порядку, а одержані результати піддавали дисперсійному аналізу

за схемою шестифакторного експерименту [49]. Проведеними дослідженнями визначено склад ДР таблеток: неуселін UFL 2, неуселін US 2, МКЦ 102, натрію кроскармелоза, крохмаль прежелатинізований, манітол 60, лудіпрес, емкомпрес, магнію стеарат [50]. При розробці складу таблеток з екстрактом кори осики науковці керувалися властивостями ДР, зокрема обирали ті речовини, що покращили б плинність, спресованість та дозволили б одержати таблетки прямим пресуванням. Для вибору оптимального складу використовували один з планів дисперсійного аналізу – греко-латинський квадрат 4×4. За результатами проведених досліджень обрано п'ять ДР для пресування таблеток з екстрактом кори осики: просолв 90, лудіфлеш, поліплаздон XL 10, неуселін, тальк [51]. На основі екстракту осики кори пропонуються таблетки, що забезпечують тривале утримання і пролонговане вивільнення БАР з екстракту в межах шлунка і там самим підвищують гастропротекторну дію таблеток. Означене досягається за рахунок додавання до екстракту осики кори гуарової камеді та карбоксиметилцелюлози натрієвої солі при співвідношенні 35:17,5:17,5 [52].

Для лікування запальних захворювань сечовидільної системи розроблено склад і технологію отримання ЛЗ на основі грушанки круглолистої екстракту сухого, що пропонується у формі таблеток. Вплив ДР на фармако-технологічні властивості порошкових мас вивчали, застосовуючи один з методів математичного планування експерименту – греко-латинський куб 2 порядку. Порошкові маси готували за стандартною технологією (зважування, просіювання, змішування, опудрювання, пресування) [53]. Для таблеток на основі сухого екстракту *Radus Grayana Maxim* у якості ДР підібрано Super Tab 30 GR, Pharmacel 102 (МКЦ), Aerosil 200, магнію стеарат. Технологія одержання таблеток полягала у наступному: зважування екстракту сухого та ДР, половинну кількість лактози моногідрату змішували з екстрактом сухим, додавали кількість лактози, що залишилась, МКЦ та аеросил та змішували суміш протягом 7-10 хв. В отриману суміш вводили

магнію стеарат, перемішували. Одержану порошкову масу пресували, а одержані таблетки після знепилювання досліджували [54].

Для терапії гострих та хронічних захворювань органів дихання розроблено ЛЗ у формі таблеток для жування, шляхом підбору складу ДР та їх кількості на основі алтейного кореня екстракту сухого. Технологія одержання ЛЗ у формі таблеток для жування запропонована з використанням методу вологої грануляції [55].

Повідомляється про використання екстрактів густих валеріани та хмелю у складі таблеток покритих оболонкою, що також одержували з використанням вологої грануляції. При виборі ДР враховували їх вологопоглинаючі властивості. Розроблено технологію одержання таблеток: відважену кількість магнію карбонату основного (виявляє найкращі вологопоглинаючі властивості за попередніми дослідженнями) додають до суміші густих екстрактів валеріани та хмелю, перемішують до утворення гомогенної маси; додають структуроутворюючі речовини, МКЦ, розпушувачі, ефіри целюлози та перемішують; одержану суміш протирають крізь сито (діаметр отворів 3 мм); одержані гранули сушать при 40°C, регранулюють крізь сито з діаметром отворів 1 мм; отримані гранули опудрюють ковзними та змащувальними ДР; двоопуклі таблетки пресують на машині ударного типу [56].

Ще однією твердою ЛФ є капсули. Серед розробок науковців – створення твердих капсул для фармакотерапії верхніх дихальних шляхів на основі чебрецю повзучого екстракту густого. Оскільки чебрець повзучий є ефірноолійною ЛРС, то при виборі ДР обирали такі, які б адсорбували та утримували компоненти ефірної олії, а після змішування з екстрактом зберігали б порошкоподібний стан. У склад вводили ДР, що забезпечували належний насипний об'єм та густину, сприяли гомогенізації маси та отриманню гранул відповідної міцності. Як результат вивчення фармако-технологічних властивостей – обраний оптимальний склад ДР: неуселін УФЛ 2, натрій кроскармелоза, МКЦ 101 [57]. Комплексний густий екстракт шишок

хмелю, трави материнки, насіння моркви дикої, ефірної олії м'яти перцевої та ялиці сибірської – діючий активний фармацевтичний інгредієнт ЛЗ у формі капсул для лікування сечокам'яної хвороби. Як носій-адсорбент ефірних олій обрали аеросил. Враховуючи високий вміст ефірних олій у складі, дослідники підбирали ДР, що мають у складі комбінації аеросилу з адсорбентами, наповнювачами, розпушувачами. Для вивчення впливу ДР на фармако-технологічні властивості порошкових мас використано греко-латинський квадрат 4×4. За результатами досліджень окреслено шляхи подальшої роботи – вивчення співвідношення аеросилу, крохмалю, аеросил + полівінілпіролідону (або аеросил + гідроксипропілметилцелюлозу), модифікованого крохмалю-2 та Vitacel-90 для кількісного визначення встановлених ДР [58].

Таким чином, наведено результати досліджень, у яких науковці розкривають аспекти виробництва твердих ЛЗ на основі сухих екстрактів. Показано, що терапевтична дія, фізико-хімічні властивості та стабільність таблеток на основі екстрактів сухих багатьох в чому залежать від виду та кількості ДР, а також від способу таблетування.

Висновки до розділу 1

1. Проаналізовано та систематизовано дані літературних джерел щодо фармакотерапії захворювань ШКТ. Виокремлено місце фітозасобів у їх лікуванні, наведені результати клінічних та експериментальних досліджень, що свідчать про ефективність застосування лікарських рослин, рослинних екстрактів, продуктів бджільництва у терапії захворювань ШКТ.

2. Висвітлені дані щодо використання РК у народній та офіційній медицині. Встановлено, що родовика корені – складова обмеженої кількості ЛЗ, добавок дієтичних та ряду прописів зборів народної медицини, зокрема гастроентерологічної спрямованості.

3. Проаналізовано сегмент фітопрепаратів репрезентованих на фармацевтичному ринку України для лікування хвороб ШКТ. За одержаними результатами побудовано макроконтур сегменту що вивчався, згідно з яким більшість ЛЗ є складовими фармакотерапевтичної групи A16AX – «Різні препарати»; виготовляються, переважно, вітчизняним виробником, є однокомпонентними та значною мірою представлені у твердих лікарських формах – фасована ЛРС та таблетки .

4. Розглянуто технологічні аспекти одержання твердих ЛФ – таблеток та капсул з рослинними екстрактами, зокрема – зазначено шляхи підбору складових ДР при розробці складу ЛЗ та особливості опрацювання їх технологій.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Шульга Л. І., Безкровна К. С., Пересадько І. Г. Застосування родовика лікарського у народній і офіційній медицині – базис нових фармацевтичних розробок. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2017. Вип. 27. С. 173–185. (Особистий внесок: проведення літературного пошуку, узагальнення отриманих даних, підготовка статті).

2. Шульга Л. І., Безкровна К. С., Безценна Т. С. Аналіз сегмента фітопрепаратів для лікування хвороб шлунково-кишкового тракту на фармацевтичному ринку України. *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 1. С. 93–101. (Особистий внесок: опрацювання джерел літератури, проведення аналізу вітчизняного ринку ЛЗ гастроентерологічної спрямованості, участь у підготовці статті).

3. Файзуллін О. В., Безкровна К. С., Шульга Л. І. Функціональний взаємозв'язок елементного балансу в організмі людини та стану системи травлення. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*.

2019. Вип. 33. С. 63–73. (*Особистий внесок: опрацювання наукових джерел, узагальнення інформації, підготовка статті*).

4. Шульга Л. І., Безкровна К. С. Лікування хвороб шлунково-кишкового тракту: фокус на продукти бджільництва. *Застосування методів лікування і аніпрепаратів у медичній, фармацевтичній та косметичній практиці* : матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнар. уч., Харків, 29-30 берез. 2018 р., Харків : НФаУ, 2018 р. С. 265–273. (*Особистий внесок: опрацювання наукових джерел, узагальнення інформації, підготовка статті*).

5. Безкровная Е. С. Перспективы создания нового растительного препарата для гастроэнтерологической практики. *Роль молодёжи в развитии медицинской науки* : материалы XII науч.-практ. конф. молодых учёных и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с междунар. участием, посвященной «Году молодёжи», Душанбе, 28 апреля 2017 г. Душанбе «ТГМУ им. Абуали ибни Сино», 2017. С. 285.

6. Файзуллин О. В., Безкровна К. С. Проблеми прогнозування ефективності та корекції схем антихелікобактерної терапії з позиції персоніфікованої медицини. *Фармацевтична наука та практика : проблеми, досягнення, перспективи розвитку* : матеріали II наук.-практ. інтернет конф. з міжнар. участю, Харків, 27 квітня 2018 р. Харків : НФаУ, 2018. С. 378–381.

7. Bezкровна К. S., Shulga L. I. Processing of primary sources of Patent research information in respect of the herbal drugs for gastroenterology. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали IV Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., Харків, 14-15 листопада 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. С. 6–10.

8. Безкровна К. С., Шульга Л. І. Визначення доцільності одержання нового екстракту для застосування у гастроентерології. *Сучасні досягнення та перспективи розвитку анітерапії в Україні* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Харків, 25 січня 2020 р. Харків : Оригінал, 2020. С. 30–33.

РОЗДІЛ 2

ОБГРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Обґрунтування загальної концепції досліджень

Розробка ЛЗ для терапії захворювань ШКТ повинна спиратися на проведені інформаційно-пошукові дослідження, серед яких, на першому плані, робота з джерелами інформації (Державний реєстр лікарських засобів України, Компендіум, довідники, атласи, енциклопедії, електронні ресурси, наукові праці за фахом) (рис. 2.1) [34, 36, 59–63].



Рис. 2.1 Алгоритм інформаційно-пошукових досліджень з метою розробки ЛЗ для терапії захворювань ШКТ

Для формування переліку фітопрепаратів, серед яких екстракти, що репрезентовані на фармацевтичному ринку України необхідно проаналізувати та охарактеризувати сегмент ЛЗ для лікування гастроентерологічних захворювань. Означене надасть змогу підтвердити виправданість фармацевтичної розробки нового ЛЗ, а також спрямує пошукову роботу з визначення ЛРС-об'єктів (застосування існуючих екстрактів чи пошуку іншої ЛРС).

Не менш важливим є розгляд захворювань ШКТ (гастрити, функціональні розлади ШКТ, виразкова хвороба, дуоденіти), їх етіології, патогенезу, клінічних проявів, що допоможе окреслити бажаний спектр фармакологічної активності (протимікробної, антифунгальної, репаративної, протизапальної, кровоспинної, в'язучої, знеболюючої) нового ЛЗ для гастроентерології, який передбачається розробити [64].

Другий етап дослідження зі створення рослинного ЛЗ – визначення ЛРС-об'єктів для фармацевтичної розробки (рис. 2.2). Задля цього потрібно проаналізувати складові ЛРС з визначеного переліку фітопрепаратів (у тому числі екстрактів), що наявні на вітчизняному фармацевтичному ринку, встановити їх належність до родин та розглянути представників визначених родин; визначити частини ЛР у ЛЗ, що використовуються у фармакотерапії захворювань ШКТ; дослідити хімічний склад ЛРС; встановити залежність БАР-фармакологічна дія та співставити її з бажаним спектром фармакологічної дії гастроентерологічної спрямованості [63].

Наступним етапом досліджень є одержання з відібраної ЛРС екстракту сухого, на основі якого буде здійснена розробка твердої ЛФ – таблеток. Реалізація перерахованого потребує проведення низки різнобічних досліджень (рис. 2.3), а саме: фізико-хімічних (визначення вологопоглинання, вмісту золи, важких металів, розчинності, сухого залишку



Рис. 2.2 Алгоритм визначення ЛРС-об'єктів

екстракту, втрати в масі при висушуванні екстракту, проведення ідентифікації та визначення кількісного вмісту БАР, дослідження мінерального складу), фармако-технологічних (оптична мікроскопія, дослідження розміру часток, текучості, насипної густини, густини після усадки, насипного об'єму до усадки, насипного об'єму після усадки, кута природного укосу, ступеню стисливості, коефіцієнту Гауснера), термогравіметричних, дослідження мікробіологічних та фармакологічних [65–69].

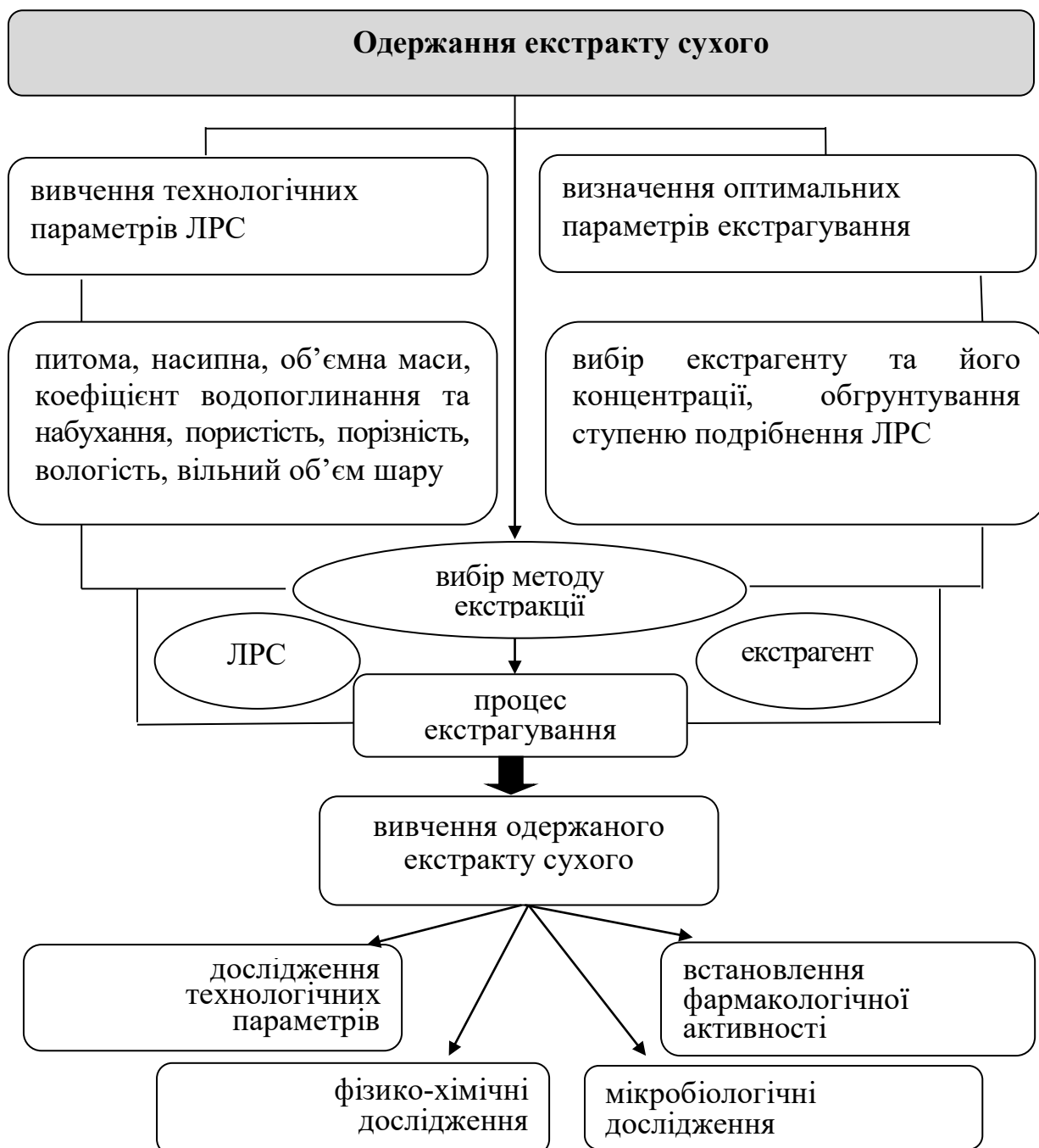


Рис. 2.3 Алгоритм досліджень з одержання екстракту сухого

Розробка складу та технології таблеток на основі родовика екстракту сухого (рис. 2.4), складається з наступних вивчень: обґрунтування вмісту екстракту у ЛФ (визначення умовно ефективної дози), вибір ДР (застосування методів математичного планування експерименту), вивчення технологічних параметрів порошкових мас (текучість, насипна густина, насипна густина після усадки, ступінь стисливості, коефіцієнт Гауснера, кут

природного укусу, засипка матриці), обґрунтування технології одержання таблеток [70–72].

Одержані таблетки піддають фармако-технологічним (однорідність маси, стираність, стійкість таблеток до роздавлювання, час розпадання, дослідження стійкості до вологи), фізико-хімічним (ідентифікація та кількісний вміст БАР) дослідженням. Вивчають мікробіологічну чистоту та фармакологічну активність.



Рис. 2.4 Алгоритм досліджень з розробки складу та технології таблеток

Виконання запланованого дослідження, за вищенаведеним алгоритмом, дозволить одержати ЛЗ на основі екстракту сухого для використання у гастроентерології.

2.2 Об'єкти дослідження

Родовика корені (Sanguisorbae radix) (ДФУ 2.0, Т. 3, С. 438–439 [73]) – висушені підземні частини різноманітної форми (цілі або подрібнені). Товщина коренів до 2 см, довжина – 5-25 см. Корінь зовні темно-бурий, на зламі жовтуватий. Вміст танінів не менше 5% у перерахунку на пірогалол і суху речовину. Запах відсутній. Смак терпкий.

Родовика коренів екстракт сухий – являє собою темно-коричневий порошок зі специфічним запахом та гірким смаком, гігроскопічний. Екстракт легкорозчинний у воді, розчинний у етанолі різної концентрації. Втрата в масі при висушуванні не більше 5%.

Допоміжні речовини: наповнювачі на основі цукрів та мікрокристалічної целюлози, розпушуючі, ковзні та змащувальні речовини, що відповідають вимогам ДФУ, Європейської фармакопеї, нормативно-технічній документації та дозволені до медичного використання [74–76].

Порошкові маси та таблетки на основі РКЕС.

Обліпихи олія (ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», м. Житомир) – масляниста рідина оранжево-червоного кольору з характерним запахом. Діюча речовина – концентрат обліпихової олії.

Альтан (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», м. Київ, Україна) – таблетки круглої форми, з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою коричневого кольору, що містять у своєму складі комплекс речовин фенольної природи, що отриманий із вільхи клейкої шишок (*Alnus glutinosa* (L.) Gaertn) та вільхи сірої (*Alnus incana* (L.) Moench).

Де-Нол (Astellas Pharma Europe B. V., Нідерланди) – круглі таблетки, з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою кремово-білого кольору, активна речовина у яких вісмуту трикалію дицитрат. Застосовується для лікування виразкової хвороби шлунка та ДПК у фазі загострення (в т.ч. асоційованої з *H. pylori*); хронічного гастриту і гастродуоденіту у фазі загострення (в т.ч. асоційованого з *H. pylori*); синдрому подразненого

кишечника, що протікає переважно з симптомами діареї; функціональної диспепсії, що не пов'язана з органічними захворюваннями ШКТ.

Стилен (Dong-A ST Co., Ltd., Республіка Корея) – овальні таблетки, вкриті оболонкою зеленого кольору на основі екстракту полину. Показання до застосування: лікування уражень слизової оболонки шлунка (ерозії, геморагії, гіперемія, набряк) при гострих і хронічних гастритах; гастритах, викликаних інфекцією *H. pylori* (у разі одночасного призначення лікарських засобів, що використовуються для ерадикації *H. pylori*).

2.3 Методи дослідження

З метою розробки складу та технології таблеток на основі родовика екстракту сухого використано сучасні фармако-технологічні, фізико-хімічні, математично-статистичні, фармакологічні, мікробіологічні методи дослідження.

Фармако-технологічні методи дослідження

Ситовий аналіз (ДФУ 2.0, п. 2.9.12) проводили відповідно до загальноприйнятої методики ДФУ. Просіювання здійснювали методом механічного струшування (метод сухого просіювання) [77].

Визначення питомої маси сировини (d_y). Визначали як відношення маси абсолютно сухої подрібненої ЛРС до їх повного об'єму [78, 79]. Розраховували показник за формулою:

$$d_y = \frac{P \times d_{ж}}{P + G - F}, \text{ г/см}^3, \quad (2.1)$$

де: P – маса абсолютно сухої ЛРС, г;
 G – маса пікнометра з водою, г;
 F – маса пікнометра з водою і ЛРС, г;
 $d_{ж}$ – питома маса води, г/см³ ($d_{ж} = 0,9982$ г/см³).

Визначення насипної маси (d_n). Наповнювали мірний циліндр подрібненою ЛРС, злегка струшували та визначали об'єм, що займає [80, 81]. Розраховували насипну масу за формулою:

$$d_n = \frac{P_n}{V_n}, \text{ г/см}^3, \quad (2.2)$$

де: P_n – маса подрібненої ЛРС при природній або заданій вологості, г;
 V_n – об'єм, що займає ЛРС, см³.

Визначення об'ємної маси (d_0) здійснювали за формулою 2.3 як співвідношення неподрібненої ЛРС до її повного об'єму (об'єму, який включає заповнені повітрям пори, тріщини і капіляри) [82–84]:

$$d_0 = \frac{P_0}{V_0}, \text{ г/см}^3, \quad (2.3)$$

де: P_0 – маса неподрібненої ЛРС при природній вологості, г;
 V_0 – об'єм, який займає ЛРС, см³.

Визначення пористості сировини (Π_c). Розраховували як відношення різниці між питомою і об'ємною масою до питомої маси [85, 86]:

$$\Pi_c = \frac{d_y - d_0}{d_y}, \quad (2.4)$$

де: d_y – питома маса ЛРС, г/см³;
 d_0 – об'ємна маса ЛРС, г/см³.

Визначення порізності шару ($\Pi_{ш}$). Встановлювали як відношення різниці між об'ємною та насипною масою до об'ємної маси [78, 86]:

$$\Pi_{ш} = \frac{d_0 - d_n}{d_0}, \quad (2.5)$$

де: d_0 – об'ємна маса ЛРС, г/см³;
 d_n – насипна маса ЛРС, г/см³.

Коефіцієнт поглинання екстрагенту розраховували за формулою 2.6 як різницю об'ємів залитого екстрагенту та злитого об'єму екстрагенту після поглинання ЛРС до маси подрібненої ЛРС [87, 88]:

$$X = \frac{V - V_1}{P}, (X, \text{мл/г}), \quad (2.6)$$

де: V – об'єм залитого екстрагенту, мл;
 V_1 – об'єм злитого екстрагенту після поглинання ЛРС, мл;
 P – маса подрібненої ЛРС, г.

Розрахунок вільного об'єму шару ($V_{ш}$) визначали як відношення різниці між питомою і насипною масою до питомої маси [87,89]:

$$V_{ш} = \frac{d_y - d_n}{d_n}, \quad (2.7)$$

де: d_y – питома маса ЛРС, г/см³;
 d_n – насипна маса ЛРС, г/см³.

Визначення показника набухання (ДФУ 2.0, п. 2.8.4) – зайнятий об'єм (мл) 1 г випробуваного зразка, після його набухання (протягом 4 год) у водному середовищі з урахуванням клейкого слизу [77].

Оптична мікроскопія екстракту сухого визначали форму, розмір частинок екстракту сухого, опис їх поверхні за допомогою оптичної кристалографії і мікрофотографування з використанням люмінісцентного мікроскопу «Люам Р-1», оснащеного камерою. Фотографії отримували й опрацьовували за допомогою програмного забезпечення Scope Photo (version 3.0.12.498).

Середній лінійний розмір частинок (ДФУ 2.0, Т. 1, п. 2.9.37) визначали мікроскопічним методом, вимірюючи не менше 500 частинок в 3-5 полях зору з подальшим обчисленням і визначенням середнього розміру.

Формфактор для характеристики ступеня ізометричності порошків розраховували за формулою:

$$K = Ш / Д \quad (2.8)$$

де: $Ш$ – середня ширина частинок;
 $Д$ – середня довжина частинок.

Для ізометричних часток $K > 0,5$ (до 1), а для анізометричних $K \leq 0,5$.

Текучість порошків визначали відповідно до методики зазначеної в ДФУ 2 вид., п. 2.9.16 методом нерухомої лійки та лійки з вібропристроєм. Одержані значення виражали у с/100 г [77].

Насипна густина та густина після усадки порошків. Випробування проводили відповідно до методики зазначеної в ДФУ 2 вид., п. 2.9.34 [77, 90].

Кут природного укосу розраховували відповідно до методики ДФУ 2 вид., п. 2.9.36, вимірюючи висоту конусу порошку та діаметр основи [77]:

$$\tan(\alpha) = \frac{\text{висота}}{0,5 \times \text{основа}} \quad (2.9)$$

Показник стисливості та коефіцієнт Гауснера розраховували відповідно до методик ДФУ 2 вид., п. 2.9.36 [77].

Зовнішній вигляд таблеток визначали візуально при денному освітленні, розглядаючи їх на білому фоні.

Середню масу таблеток визначали відповідно до вимог ДФУ 2.0, п. 2.9.5, згідно яких відхилення середньої маси таблетки (120 мг) не повинно перевищувати $\pm 7,5$ %. Маса досліджуваних таблеток повинна становити від 0,111 г до 0,129 г [77].

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 [77].

Однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу. Відповідно до вимог ДФУ 2.0, п. 2.9.5 з 20 випробовуваних таблеток не більше 2 таблеток можуть відхилятися від середнього значення не більше 7,5 %, у той же час не повинно бути жодної таблетки з відхиленням на величину більше 15 % від визначеної середньої маси таблетки (враховуючи що маса таблетки 120 мг) [77].

Стираність таблеток без оболонки. Випробування проводили відповідно до методики зазначеної в ДФУ 2.0, п. 2.9.7. Максимальна втрата в

масі повинна на перевищувати 1% [77]. Дослідження проводили на PJ-3 Tablet Four-Usage Tester.

Стійкість таблеток до роздавлювання. Випробовування проводили відповідно до вимог ДФУ 2.0, п. 2.9.8 [77]. Таблетку ставили на ребро та поміщали між затискачами. Стійкість до роздавлювання таблеток діаметром 7 мм повинна бути не нижче 20 Н. Дослідження проводили на PJ-3 Tablet Four-Usage Tester.

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 [77].

Вміст сухого залишку ω (%) розраховували за формулою:

$$\omega = \frac{m \times 100}{V}, \quad (2.10)$$

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

Визначення вмісту екстрактивних речовин. 1,0 г подрібнених РК, 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 [77, 91, 92].

Вміст екстрактивних речовин розраховували за формулою:

$$X = \frac{m \times 200 \times 100}{m_1 \times (100 - W)} , \quad (2.11)$$

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 здрібненого порошку РКЕС 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 Р або силікагелем безводним Р і зважували [77]. Результат виражали у вагових відсотках.

Вологопоглинання родовика коренів екстракту сухого визначали ваговим методом шляхом відстежування за зміною наважки, що видержували в ексикаторі при температурі 20°C та відносній вологості повітря 75% і 100%. Відносну вологість повітря створювали відповідно водою і насиченими розчинами натрію хлориду і натрію гідрокарбонату. Вологість контролювали психрометром Ассмана, а вміст води визначали експрес-вологоміром на основі електронних ваг [93].

Дослідження стійкості таблеток до води. Таблетки зважували і поміщали в ексикатор при відносній вологості повітря 45% та 75% та температурі 25°C. Досліджувані зразки відбирали кожну годину протягом 5 год, потім – через 24 год, оцінювали зовнішній вигляд. За встановленою різницею в масі надавали висновок щодо здатності досліджуваних зразків таблеток вбирати вологу, що виражали у відсотках.

Термогравіметричний аналіз (ДФУ 2.0, Т. 1, п. 2.2.34) проводили на дериватографі Q-1500 D системи Pauly, Pauly-Erday із платино-іридієвою

термопарою. Нагрівали зразок у керамічних тиглях, швидкість нагрівання – 5°C/хв. Термохімічні перетворення РК вивчали у температурному інтервалі від 24°C до 500°C на повітрі з використанням у якості еталону прогартованого порошку Al_2O_3 . Швидкість протяжки – 2 мм/хв. Реєстрували криві змін температури та ваги, диференційовані криві зміни теплових ефектів та ваги [77].

Визначення золи загальної проводили відповідно до методики ДФУ 2.0, п. 2.4.16 [77].

Визначення золи, не розчинної у хлористоводневій кислоті – залишок, одержаний після обробки сульфатної або загальної золи хлористоводневою кислотою, у перерахунку на 100 г ЛРС [77]. Випробування проводили відповідно до методики ДФУ 2.0, п. 2.8.1.

Ідентифікація танінів у родовика коренях та екстракті сухому:

Реакція із розчином ферум (III) амонію сульфату: до 2 мл витяжки додавали 1 % розчину феруму (III) амонію сульфату (4 краплі). Повинно з'явитись чорно-синє забарвлення.

Реакція із 1 % розчином хініну гідрохлориду: до 2 мл витяжки додавали декілька крапель 1 % розчину хініну гідрохлориду. Мав випадати білий аморфний осад.

Реакція із 1 % розчином желатини: до 2 мл витяжки додавали краплями 1 % розчин желатини. Мало з'явитись помутніння.

Ідентифікація танінів у таблетках з родовика екстрактом сухим: до 0,5 г порошку таблеток додавали 10 мл етанолу (40% об/об) Р та збовтували протягом 5 хв, отриману рідину фільтрували крізь паперовий фільтр.

До 2 мл випробовуваного розчину додавали 1 мл розчину феруму (III) амонію сульфату Р2; мало з'явитись чорно-синє забарвлення.

Кількісний вміст флавоноїдів у перерахунку на лутеолін-7-глюкозид [73, 94].

Для кількісного визначення флавоноїдів використовували спектрофотометричний метод (на спектрофотометрі Mecasys Optizen POP).

Абсорбцію вимірювали при довжині хвилі 405 нм в кюветі з товщиною шару 10 мм.

Визначення флавоноїдів у ЛРС родовика лікарського. 1,0 г (точна наважка) ЛРС родовика подрібнену до розміру часток, що проходить крізь сито з отворами діаметром 3 мм, вміщували у колбу зі шліфом ємністю 150 мл, додають 30 мл 70% етанолу. Колбу приєднували до зворотного холодильнику і нагрівали на водяній бані протягом 30 хвилин, періодично збовтуючи для змивання часток ЛРС зі стінок. Гарячі витяжки фільтрували крізь вату в мірну колбу ємністю 100 мл. Вату переносили в колбу для екстрагування і додавали 30 мл 70% етанолу. Екстракцію повторювали ще один раз в описаних вище умовах, фільтруючи витяжку в ту ж мірну колбу. Після охолодження об'єми витяжок доводили 70% етанолом до позначки і перемішували (розчин А).

Визначення флавоноїдів у родовика екстракті сухому. 0,1 г (точна наважка) досліджуваного сухого екстракту поміщали в мірну колбу 25 мл і доводили до позначки 70% етанолом (розчин А).

В мірну колбу ємністю 25 мл переносили по 1 мл розчину А, 3 мл розчину алюмінію хлориду в 95% етанолі та доводили об'єми розчинів 95% етанолом до позначки.

Оптичну густину визначали спектрофотометрично через 40 хв (довжина хвилі – 405 нм, товщина шару 10 мм). Розчин порівняння готували у колбі ємністю 25 мл, додавали 1 мл досліджуваного розчину, 1 краплю розведеної оцтової кислоти та доводили до позначки 70% етанолом. Паралельно вимірювали оптичну густину стандартного зразку лютеоліну, який готували аналогічно досліджуваним розчинам.

Вміст суми флавоноїдів у перерахунку на лютеолін і абсолютно суху сировину у відсотках (X) обчислювали за формулою:

$$X = \frac{A \times m_0 \times 100 \times 100}{A_0 \times m \times (100 - W)}, \quad (2.12)$$

де: A – оптична густина досліджуваного розчину;
 A_0 – оптична густина стандартного зразка лютеоліну;
 m – маса сировини, г;
 m_0 – маса стандартного зразка лютеоліну, г;
 W – втрата у масі при висушуванні сировини, %.

Кількісне визначення стероїдних сполук [95]. Для кількісного визначення стероїдних сполук використовували спектрофотометричний метод (прилад Mecasys Optizen POP). Абсорбцію вимірювали при довжині хвилі 518 нм в кюветі з товщиною шару 10 мм.

Визначення стероїдних сполук у ЛРС родовика лікарського. 0,5 г (точна наважка) ЛРС поміщали в колбу на 100 мл і додавали 50 мл 96% етанолу. Колбу зважували, а потім нагрівали протягом 1 год на водяній бані з мінімальним кипінням. Потім витяжку охолоджували і фільтрували крізь паперовий фільтр (А). 5 мл фільтрату піпеткою переносили в скляну колбу зі шліфом і додавали 5 мл 1% розчину *n*-диметиламінобензальдегіду в 4 н етанольному розчині кислоти хлоридної.

Визначення стероїдних сполук у екстракті сухому. 0,25 г (точна наважка) досліджуваного екстракту поміщали в мірну колбу ємністю 50 мл і доводили 50% етанолом до позначки (А). 5 мл розчину А піпеткою переносили в скляну колбу зі шліфом і додавали 5 мл 1% розчину *n*-диметиламінобензальдегіду в 4 н етанольному розчині кислоти хлоридної.

Колбу закривали і ставили на 2 год в термостат ($t^\circ = 58 \pm 0,5^\circ \text{C}$), а потім охолоджували. В якості розчину порівняння використовували розчин, який складався з 5 мл розчину А і 5 мл 1 % розчину *n*-диметиламінобензальдегіду в 4 н етанольному розчині кислоти хлоридної, який також витримували в термостаті.

Вміст стероїдних сполук в перерахунку на абсолютно суху сировину у відсотках (X) обчислювали за формулою:

$$X = \frac{A \times 0,0101 \times 50 \times F \times 100 \times 100}{m_1 \times (100 - W)} \quad (2.13)$$

де: А – концентрація кобальту (ІІ) хлориду за калібрувальним графіком;
 0,0101 – коефіцієнт перерахунку;
 F – коефіцієнт розведення;
 100 – загальний об'єм екстракту, мл;
 m₁ – маса сировини, г;
 W – втрата у масі при висушуванні сировини, %.

Кількісне визначення танінів проводили відповідно до методики ДФУ 2.0, п. 2.8.14 [77]. Для кількісного визначення танінів використовували спектрофотометричний метод. Абсорбцію вимірювали при довжині хвилі 760 нм в кюветі з товщиною шару 10 мм на спектрофотометрі.

Випробовуваний розчин для ЛРС. 0,7 г здрібненої на порошок ЛРС поміщали у круглодонну колбу місткістю 250 мл, додавали 150 мл води. Нагрівали протягом 30 хв на водяній бані, охолоджували під проточною водою та кількісно переносили у мірну колбу місткістю 250 мл. Круглодонну колбу обполіскували водою, промивні води переносили у мірну колбу і доводили об'єм розчину водою до 250 мл. Давали осаду осісти та рідину фільтрували крізь фільтрувальний папір діаметром 125 мм. Відкидали перші 50 мл фільтрату.

Сума поліфенолів. 5 мл одержаного розчину доводили водою до 25 мл. Суміш 2,0 мл одержаного розчину, 1 мл фосфорно-молібденово-вольфрамового реактиву і 10 мл води доводили розчином 290 г/л натрію карбонату до об'єму 25 мл. Через 30 хв вимірювали оптичну густину розчину за довжини хвилі 760 нм (A₁), використовували як компенсаційний розчин воду Р.

Поліфеноли, що не адсорбуються шкірним порошком. До 10 мл одержаного розчину додавали 0,10 г фармакопейного стандартного зразку шкірного порошку і енергійно струшували протягом 60 хв. Суміш фільтрували і доводили 5 мл фільтрату водою до об'єму 25 мл. Суміш 2,0 мл

одержаного розчину, 1,0 мл фосфорно-молібденово-вольфрамового реактиву і 10 мл води доводили розчином 290 г/л натрію карбонату до об'єму 25 мл. Через 30 хв вимірювали оптичну густину розчину за довжини хвилі 760 нм (A_2), використовуючи як компенсаційний розчин воду Р.

Стандартний розчин. Безпосередньо перед випробуванням 50 мг пірогалолу розчиняли у воді і доводили об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл. 5 мл одержаного розчину доводили водою Р до об'єму 100 мл. Суміш 2 мл одержаного розчину, 1 мл фосфорно-молібденово-вольфрамового реактиву і 10 мл води доводили розчином 290 г/л натрію карбонату до об'єму 25 мл. Через 30 хв вимірювали оптичну густину розчину за довжини хвилі 760 нм (A_3), використовуючи як компенсаційний розчин воду. Вміст танінів, у перерахунку на пірогалол (%) обчислювали за формулою:

$$X = \frac{62,5 \times (A_1 - A_2) \times m_2}{A_3 \times m_1}, \quad (2.14)$$

де: m_1 – маса випробовуваного зразку, г;
 m_2 – маса пірогалолу, г.

Дослідження елементного складу родовика коренів екстракту сухого проводили на базі відділу аналітичної хімії ДНУ НТК «Інститут монокристалів» НАН України (м. Харків) за загальноприйнятою методикою.

Вміст елемента в рослинному матеріалі (х, %) розраховували за формулою:

$$X = \frac{a \times m}{M}, \quad (2.15)$$

де: a – вміст елемента в золі, %;
 m – маса золи, г;
 M – маса екстракту, г.

Математичне планування експерименту та обробка результатів досліджень

При розробці рецептури таблеток з РКЕС було використано метод математичного планування експерименту, що дозволяє оперативно вирішити завдання пошуку оптимального складу ЛЗ та отримати достовірні результати.

Для вибору оптимальних ДР таблеток з РКЕС нами було використано один з методів дисперсійного аналізу, а саме п'ятифакторний експеримент на основі 5×5 гіпер-греко-латинського квадрату, що вивчали у двох повторностях. За умов, перевищення експериментальних значення критерію Фішера над табличними, відмічали значущість фактору, що вивчався. Для вибору оптимальних ДР будували функцію бажаності, яка узагальнює внесок рівнів факторів на показники, що вивчалися. Одержані результати піддавали дисперсійному аналізу [49–51, 53, 71].

Для обробки результатів використовували комп'ютерну програму Microsoft Excel, яка проводила 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 [96, 97].

Фармакологічні методи дослідження родовика екстракту сухого та таблеток на його основі

Фармакологічні дослідження проводили на базі ЦНДЛ НФаУ під керівництвом к. фарм. н., доцента Файзулліна О. В.

Вивчення гастропротекторних властивостей родовика екстракту сухого на моделі гострої спирто-преднізолонової виразки шлунка у щурів.

Модель гострої спирто-преднізолонової виразки шлунка у щурів відтворювали таким чином: тварин протягом 12 год витримували на голоді з вільним доступом до води. Після закінчення зазначеного терміну піддослідним тваринам внутрішньошлунково вводили преднізолон у дозі 20 мг/кг та 80 % розчином етанолу у дозі 0,6 мл/100 г маси тіла, розчинивши

попередньо преднізолон у етанолі. Досліджувані об'єкти вводили внутрішньошлунково у лікувально-профілактичному режимі (за 1 год до та через 1 годину після введення спирто-преднізолонової суміші).

Усі піддослідні тварини масою 200-250 г були розділені на дев'ять експериментальних груп (по 8 тварин у кожній групі), як препарат порівняння було використано «Обліпіхи олію» (ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», м. Житомир): 1 група – інтактний контроль; 2 група – контрольна патологія; 3 група – тварини, яким на фоні модельної патології вводили РКЕС в дозі 1,0 мг/кг; 4 група – тварини, яким на фоні модельної патології вводили РКЕС в дозі 5,0 мг/кг; 5 група – тварини, яким на фоні модельної патології вводили РКЕС в дозі 10,0 мг/кг; 6 група – тварини, яким на фоні модельної патології вводили РКЕС в дозі 25,0 мг/кг; 7 група – тварини, яким на фоні модельної патології вводили РКЕС в дозі 50,0 мг/кг; 8 група – тварини, яким на фоні модельної патології вводили РКЕС в дозі 100,0 мг/кг; 9 група – тварини, яким на фоні модельної патології вводили препарат «Обліпіхи олія» в дозі 0,4 мл/кг.

Тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під легким ефірним наркозом.

Оцінку виразності патології проводили за напівкількісною системою: 0 балів – видимі ушкодження відсутні; 1 бал – наявні набряк чи крововиливи, 1-3 невеликі виразки; 2 бали – кілька (більше ніж 3) невеликих виразок чи 1 виразка значних розмірів; 3 бали – виразка значних (діаметр до 4 мм) розмірів; 4 – кілька великих виразок; 5 балів – проривна виразка.

У кожній групі обчислювали середній ступінь ураження (СУ) слизової оболонки шлунка, який розраховували як середнє арифметичне за сумою балів у групі, виразковий індекс (ВІ), що розраховували за формулою:

$$(\text{СУ} \times \% \text{ тварин з виразками}) / 100 \quad (2.16)$$

та противиразкову активність (ПА), що розраховували за формулою:

$$((\text{СУ}_{\text{контр.}} - \text{СУ}_{\text{досл.}}) / \text{СУ}_{\text{контр.}}) \times 100 \quad (2.17)$$

Вивчення гастропротекторної дії родовика коренів екстракту сухого на моделі субхронічного ерозивно-геморагічного ураження слизової оболонки шлунка щурів, що було викликане АСК.

Дослідження проведено на білих безпорідних щурах масою 180-220 г. В якості препарату порівняння було використано препарат порівняння «Обліпихи олію» (ТОВ «ДПК «Фармацевтична фабрика, м. Житомир) в дозі 0,4 мл/кг, яку вводили внутрішньошлунково.

Піддослідним тваринам перорально вводили АСК в дозі 150,0 мг/100 г тварини один раз на добу протягом трьох днів. Перед введенням АСК тварин протягом 12 год витримували на голоді з вільним доступом до води. Досліджуваний РКЕС вводили внутрішньошлунково в дозі 5,0 мг/кг за допомогою спеціального зонду у лікувально-профілактичному режимі (за 1 год до та через 1 год після введення АСК).

Усі піддослідні тварини були розділені на чотири експериментальні групи (по 6 тварин у кожній групі): 1 група – інтактний контроль; 2 група – контрольна патологія (тварини, яким вводили лише АСК в дозі 150,0 мг/100 г); 3 група – тварини, яким на фоні модельної патології вводили РКЕС в дозі 5,0 мг/кг; 4 група – тварини, яким на фоні модельної патології вводили препарат порівняння – обліпихи олію в дозі 0,4 мл/кг;

На четверту добу тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під легким ефірним наркозом. Оцінку виразності патології проводили за напівкількісною системою.

Крім того, у сироватці крові піддослідних тварин визначали вміст ТБК-активних продуктів (ТБК АП) та активність каталази.

Вивчення гастропротекторної дії таблеток проводили на моделі субхронічного ерозивно-геморагічного ураження слизової оболонки шлунка щурів, що викликане АСК.

Модель відтворювали наступним чином: тварин протягом 12 год витримували на голоді з вільним доступом до води. Після закінчення зазначеного терміну піддослідним тваринам перорально вводили АСК в дозі

150 мг/100 г маси тварини один раз на добу протягом трьох днів. Режим введення таблеток на основі РКЕС – лікувально-профілактичний (за 1 год до та через 1 год після введення АСК).

Усі піддослідні тварини (маса тіла 160-225 г) були розподілені на п'ять експериментальних груп (по 6 тварин у групі), як препарат порівняння було використано лікарський препарат «Альтан» (ПАТ «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод, м. Київ) та «Обліпихи олію» (ТОВ «ДПК «Фармацевтична фабрика, м. Житомир): 1 група – інтактний контроль; 2 група – контрольна патологія; 3 група – тварини, яким на фоні модельної патології вводили запропонований ЛЗ в дозі 5 мг/кг; 4 група – тварини, яким на фоні модельної патології вводили препарат альтан в дозі 1 мг/кг; 5 група – тварини, яким на фоні модельної патології вводили препарат обліпихи олію в дозі 0,4 мл/кг. Препарати вводили у відповідних дозах внутрішньошлунково за допомогою спеціального зонду.

Тварин виводили з експерименту на четверту добу від початку введення АСК шляхом декапітації під легким ефірним наркозом.

Макроскопічну оцінку ураження слизової оболонки шлунка піддослідних тварин здійснювали напівкількісним методом за наступними критеріями: 0 балів – видимі ушкодження відсутні; 1 бал – наявні набряк чи крововиливи, 1-3 невеликі виразки; 2 бали – декілька (більше ніж 3) невеликих виразок чи 1 виразка значних розмірів; 3 бали – виразка значних (діаметр до 4 мм) розмірів; 4 – декілька великих виразок; 5 балів – проривна виразка.

У кожній групі обчислювали середній СУ та ПА (формула 2.17). Статистичну обробку результатів проводили за допомогою непараметричних методів статистики (критерій Манна-Уїтні) [98].

Мікробіологічні методи досліджень

Мікробіологічні дослідження проводилися на базі лабораторії біохімії та біотехнології ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова НАМН України» під керівництвом к. біол. н. Осолодченко Т. П.

Визначення антимікробних властивостей напівпродуктів (екстрактів рідких на 40% та 50% етанолі при обґрунтуванні екстрагенту).

Визначення чутливості штамів мікроорганізмів до екстрактів одержаних на 40% та 50% етанолі проводили методом серійних розведень відповідно до методичних рекомендацій «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» на середовищі Мюлера-Хинтона (агар та поживний бульйон) [99].

Визначення проводили послідовно в об'ємі 1 мл кожного розведення. Досліджувані зразки розчиняли в стерильній дистильованій воді з концентрацією 1000; 500; 250; 125; 62,5; 31,25; 15,6 мкг/мл.

Мікробну суспензію мікроорганізмів готували на автоматичному бактеріологічному аналізаторі Densi-La-Meter (виробник PLIVA-Lachema, Чехія) за довжини хвилі 540 нм. Синхронізацію культур проводили з використанням низької температури (4 °C). Мікробне навантаження становило 10^7 мікробних клітин на 1 мл середовища і встановлювалася за стандартом McFarland. У роботу брали 18-24 годинну культуру мікроорганізмів. Після інкубації пробірки з посівами переглядали для визначення росту (помутніння середовища). Мінімально інгібуюча концентрація (МІК) встановлювали за найменшою концентрацією, де пригнічувався ріст культури. Для визначення мінімальної бактерицидної концентрації (МБЦК) з пробірок, де не спостерігався ріст робили висів на тверді поживні середовища. МБЦК в пробірках визначали за відсутністю росту на агарі. Додатково проводили контроль росту культури та поживного середовища.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за загальноприйнятими методами статистики із використанням Excel (MS Office 2010, XP) та програми Statistica 8,0 (StatSoftInc., США).

Вивчення мікробіологічної чистоти родовика коренів екстракту сухого (ДФУ 2.0, п. 2.6.12, 2.6.31, 5.1.8) [77].

У рослинному ЛЗ 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. РКЕС не повинен містити *Salmonella* в 25 г та *Escherichia coli* в 1 г.

Вивчення мікробіологічної чистоти таблеток на основі родовика коренів екстракту сухого (ДФУ 2.0, п. 2.6.12, 2.6.31, 5.1.8) [77]. 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.

Вивчення антимікробної активності родовика екстракту сухого методом дифузії в агар в модифікації «колодязів».

Для дослідження використовували еталонні тест-культури грампозитивних і грамнегативних бактерій, які належать до різних таксономічних груп: *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *B. subtilis* ATCC6633, *P. vulgaris* ATCC 4636. Протигрибкову дію екстракту досліджено на референтному штамі *C. albicans* ATCC 885-653.

Оптична щільність мікробної суспензії перелічених мікроорганізмів відповідала за шкалою McFarland 0,5 одиниць [99].

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

Визначення антихелікобактерної дії родовика коренів екстракту сухого.

При дослідженні користувались спеціалізованим транспортним середовищем «Portagerm pylori» (bioMérieux, Франція), елективним середовищем «Pylori agar» (bioMérieux, Франція), середовищем PVX (bioMérieux, Франція), середовищем шоколадний агар на основі агару Мюллер-Хінтон (Biolife Italiana Srl, Італія) лабораторного приготування, середовищем Мюллер-Хінтон бульон (Biolife Italiana Srl, Італія) із додаванням 1% дріжджового діалізату та 5% дефібрінованої крові. Мікроаерофільні умови культивування створювали у спеціальному боксі GENbox Jar 2,5 L за допомогою газогенеруючих пакетів Generator GENbox microaer (bioMérieux, Франція). Ідентифікацію вилучених культур хелікобактерів здійснювали за допомогою API системи виробництва bioMérieux, Франція – api Camпу за 20 біохімічними мікротестами.

У якості препарату порівняння використовували ЛЗ Де-Нол (Astellas Pharma Europe B. V., Нідерланди) та рослинний препарат Стилен (Dong-A ST Co., Ltd., Республіка Корея).

Прилад Densi-La-Meter (PLIVA-Lachema Diagnostika, Чехія) використовували для приготування суспензії мікроорганізмів з визначеною концентрацією мікробних клітин певного оптичного стандарту густини за шкалою McFarland.

Біоптати, відібрані при проведенні стандартної фагогастроуденоскопії, асептично вносили у транспортне середовище «Portagerm pylori» та доставляли в лабораторію. Біоптат асептично переносили в біологічний гомогенізатор і розтирали, додаючи 1 мл фізіологічного розчину. Гомогенізатор висівали на елективне середовище «Pylori agar». Посіви культивували у GENbox контейнері у мікроаерофільних умовах із використанням газогенеруючих пакетів упродовж 48-72 годин при 37°C. Наявність антихелікобактерної активності у РКЕС та препаратах порівняння визначали напівкількісним методом дифузії в агар в модифікації

«колодязів». Оптична щільність мікробної суспензії перелічених мікроорганізмів відповідала за шкалою McFarland 0,5 одиниць [99].

Визначення мінімальних інгібуючих та бактерицидних концентрацій родовика коренів екстракту сухого методом серійних розведень у рідкому живильному середовищі.

З робочих розчинів досліджуваних зразків або препаратів-порівняння у пробірках з середовищем Мюллер-Хінтон бульйон готували дворазові розведення у об'ємі 2 мл. Додатково готували контроль середовища – 2 пробірки з 2 мл використаного середовища в кожній та контроль росту тест-культур – 2 пробірки з 2 мл використаного середовища. У кожен пробірку, окрім контролю середовища, вносили по 0,2 мл відповідної мікробної зависі ($2 \cdot 10^7$ КУО/мл бактерій). Інкубували при 35°C у GENbox контейнері у мікроаерофільних умовах із використанням газогенеруючих пакетів упродовж 48 годин.

Облік результатів проводили візуально за наявністю або відсутністю каламутності середовища в пробірках. Концентрація препарату в останній пробірці (з ряду двократних розведень одного зразка) з прозорим середовищем (відсутність видимого неозброєним оком росту тест-штаму) відповідає МІК препарату за умови росту тест-штаму в контрольних пробірках і прозорості середовища у пробірках з контролем середовища.

Для визначення МБЦК з 2-3 пробірок з прозорим середовищем робили висіви по 0,1 мл вмісту з кожної пробірки на чашки з PVX агаром. Інкубували при 35°C у GENbox контейнері у мікроаерофільних умовах із використанням газогенеруючих пакетів упродовж 48 годин та відмічали МБЦК препарату, висів з якої не дав росту на агарі.

Статистичну обробку отриманих даних було проведено із використанням Excel (MS Office 2010, XP) та програми Statistica 6,0 (StatSoft Inc., США) з визначенням медіани (Me) та вірогідності розбіжностей (p) показників груп.

Вивчення антимікробної активності таблеток на основі родовика коренів екстракту сухого методом двократних серійних розведень у поживному бульйоні.

Концептуальне дослідження складало 1000 мкг/мл з подальшими розведеннями 500; 250; 125; 62,5; 31,25 мкг/мл. Мікробне навантаження досліджуваного мікроорганізму становила 5×10^5 КУО/мл. Після інкубації протягом 48-72 годин для культур *Candida spp.*, пробірки з посівами переглядали у промінному світлі для визначення наявності росту мікроорганізму.

Встановлювали МІК за найменшою концентрацією досліджуваної речовини, яка пригнічувала видимий ріст культури. МБЦК визначали шляхом проведення дозованих висівів 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. Додатково проводили контролі росту культури в середовищі без досліджуваних речовин у розчиннику, контролі чистоти суспензії мікроорганізму (шляхом висіву на неселективні середовища) та стерильності середовища.

Оптична щільність мікробної суспензії перелічених мікроорганізмів відповідала за шкалою McFarland 0,5 одиниць [99]. 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).

Висновки до розділу 2

1. Наведено концептуальні підходи до визначення ЛРС-об'єктів запланованого дослідження, одержання екстракту та створення таблеток на його основі.

2. Охарактеризовано об'єкти дослідження, висвітлено інформаційний матеріал стосовно методів, які використовувались при реалізації досліджень у кваліфікаційній науковій роботі.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Bezкровна К. S. Methodological aspects of the drugs development – as an initial stage of the new herbal remedy creation. *Topical issues of new drugs development* : тези доповідей XXIV міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів : в 2 т. Харків, 20 квітня 2017 р. Харків : НФаУ, 2017. Т. 1. С. 55.

2. Шульга Л. І., Безкровна К. С., Файзуллін О. В. Науково-методичні підходи до вибору рослинних об'єктів при розробці фітопрепаратів для гастроентерології: метод. рек. Харків : НФаУ, 2019. 48 с.

3. Шульга Л. І., Безкровна К. С., Файзуллін О. В. Науково-методичні підходи до вибору рослинних об'єктів при розробці фітопрепаратів для гастроентерології : свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 94721. Дата реєстр. 13.12.2019 р.

4. Шульга Л. І., Безкровна К. С., Файзуллін О. В. Науково-методичні підходи до вибору рослинних об'єктів при розробці фітопрепаратів для гастроентерології; реєстр нововведень № 293/6/19.

РОЗДІЛ 3

ТЕХНОЛОГІЯ ОТРИМАННЯ РОДОВИКА КОРЕНІВ ЕКСТРАКТУ СУХОГО ТА ЙОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

3.1 Теоретичні передумови визначення ЛРС-об'єктів у фокусі фармацевтичної розробки рослинних засобів для гастроентерології

Аналіз ЛЗ, репрезентованих на фармацевтичному ринку України, та опрацьованих джерел практичної та народної медицини показав актуальність та своєчасність розробки нового ЛЗ для лікування захворювань ШКТ.

Вибір ЛРС-об'єктів, як вихідної сировини, повинен ґрунтуватись на відомостях щодо встановлених БАР рослинного об'єкту, можливості застосування його при певних патологіях.

3.1.1 Теоретичне обґрунтування доцільності пошуку нових ЛРС-об'єктів на підставі аналізу існуючих на фармацевтичному ринку екстрактів

Для проведення досліджень щодо визначення доречності одержання нового екстракту чи можливості використання існуючих, було розглянуто зареєстровані на фармацевтичному ринку України екстракти, загальна кількість яких станом на 01.04.2019 р. складала 72 [34, 100].

Асортимент екстрактів (субстанцій), які пропонуються закордонними та вітчизняними виробниками, що було розглянуто, наведено у додатку Д.

Аналізуючи представлені дані можна зробити висновок, що серед виробників екстрактів (субстанцій) незначно переважають закордонні (54,72%), лідер серед яких – Італія (17,26%), по 13,79% – це пропозиції виробників з Франції, Іспанії та Китаю, по 10,34% – пропонують виробники з Росії, Індії та Польщі. По одному найменуванню (по 3,45%) постачають на фармацевтичний ринок України виробники екстрактів з Грузії, Німеччини та Швейцарії. На підставі отриманих результатів аналізу встановлено, що 26 виробників виготовляють по одному найменуванню екстракту [101].

Деякі екстракти (субстанції) виготовляються різними виробниками – меліси екстракт сухий (3 закордонні виробники: Біосерч С.А., Іспанія; Фрутаром Свіццерленд Лтд, Швейцарія; Фітофарм Клека С. А., Польща), хлорофіліпту екстракт густий (4 виробники: з яких 3 вітчизняні – ДП «Експериментальний завод медичних препаратів Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії Національної академії наук України»; ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», ПАТ «Галичфарм», м. Львів, Україна ПАТ «Київмедпрепарат» та 1 закордонний – Чангша Хуаканг Біотекнолоджи Дівелопмент Ко., ЛТД., Китай); звiробою екстракт сухий пропонує вітчизняний виробник ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків та закордонне фармацевтичне підприємства Шаньси Дзяхе Фітокем Ко., Лтд, Китай.

Серед зареєстрованих екстрактів зустрічаються і такі, що вилучено з різних видів ЛРС. Так вітчизняний виробник ПАТ «Галичфарм», м. Львів, Україна ПАТ «Київмедпрепарат», м. Київ пропонує алтеї трави екстракт сухий, а такі виробники як ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна, ТОВ «Хармс», Російська Федерація – виготовляють алтеї кореня екстракт сухий; ПАТ «Галичфарм», м. Львів, Україна ПАТ «Київмедпрепарат», м. Київ одержує каштану кінського плодів екстракт рідкий, а фармацевтичне підприємство Фітофарм Клека С.А., Польща – каштану кінського насіння екстракт сухий; закордонні виробники Натюрекс С.п.А., Італія та Фінцельберг ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина постачають глоду листя і квіток екстракт сухий та глоду плодів екстракт сухий відповідно.

Наявні екстракти (субстанції) розрізняються за консистенцією. Серед означених: артишоку екстракт густий / артишоку екстракт сухий, валеріани екстракт сухий / валеріани екстракт густий, каштану кінського екстракт рідкий / каштану кінського екстракт сухий, красавки екстракт густий / красавки екстракт сухий. За результатами аналізу відзначаємо, що за видом ЛФ переважають ЛЗ (екстракти чи препарати на їх основі) у рідких ЛФ – 57,89%, 36,84% ЛЗ – у твердих ЛФ, 5,27% – у формі спрею.

Стосовно країни-постачальника ЛЗ (екстрактів) переважають ліки вітчизняного виробництва (84,21%), а препарати закордонного виробництва займають незначну частку (15,79%), що наведено у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Номенклатура екстрактів на ринку України

№ з/п	Назва ЛЗ	Лікарська форма	Застосування
1	2	3	4
1.	Алое екстракт (ТОВ «ФЗ «Біофарма», м. Біла Церква, Київська обл., Україна)	рідкий екстракт	офтальмологія, гастроентерологія
2.	Алое екстракт рідкий-Дарниця (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна)	рідкий екстракт	офтальмологія, гастроентерологія
3.	Водяного перцю екстракт рідкий (ПАТ «Фітофарм», м. Артемівськ, Донецька обл., Україна)	рідкий екстракт	гінекологія, гастроентерологія
4.	Перцю водяного екстракт (ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола», м. Запоріжжя, Україна)	рідкий екстракт	гінекологія, гастроентерологія
5.	Перцю водяного екстракт (ТОВ «Тернофарм», м. Тернопіль, Україна)	рідкий екстракт	гінекологія, гастроентерологія
6.	Елеутерококу екстракт (ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола», м. Запоріжжя, Україна)	рідкий екстракт	неврологія
7.	Елеутерококу екстракт (Дочірнє підприємство «Агрофірма «Ян» приватного підприємства «Ян», Україна)	рідкий екстракт	неврологія
8.	Елеутерококу екстракт (ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», м. Житомир, Україна)	рідкий екстракт	неврологія
9.	Шоломниці байкальської екстракт (ТОВ «Євразія», м. Полтава, Україна)	рідкий екстракт	кардіологія

1	2	3	4
10.	Артишока екстракт-Здоров'я (ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна)	рідкий екстракт	пульмонологія, гастроентерологія
11.	Артишока екстракт-Здоров'я (ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна)	капсули	пульмонологія, гастроентерологія
12.	Валеріани екстракт (ПАТ «Галичфарм», м. Львів, Україна ПАТ Київмедпрепарат», м. Київ, Україна)	таблетки	неврологія
13.	Альтан (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», м. Київ, Україна)	таблетки	гастроентерологія
14.	Валеріани екстракт (ПрАТ «Фітофарм», м. Бахмут, Україна)	таблетки	неврологія
15.	Екстракт шавлії з вітаміном С Др. Тайсс (Др. Тайсс Натурварен ГмбХ, Німеччина)	таблетки	пульмонологія, стоматологія
16.	Синупрет екстракт (Біонорика СЕ, Німеччина)	таблетки	отоларингологія
17.	Беладони екстракт (ПрАТ «Лекхім-Харків», Україна)	супозиторії	гастроентерологія
18.	Назо-спрей з екстрактом алое (ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна)	спрей	отоларингологія
19.	Сироп від кашлю Др. Тайсса з екстрактом плюща Др. Тайсс (Др. Тайсс Натурварен ГмбХ, Німеччина)	сироп	пульмонологія, отоларингологія

Якщо розглядати галузь застосування ЛЗ, то гастроентерологічної спрямованості – 9 ЛЗ (47,37%): алое екстракти виробляє ТОВ «ФЗ «Біофарма», м. Біла Церква, Київська обл. та ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»; водяного перцю екстракти пропонують такі вітчизняні виробники як ПАТ «Фітофарм», м. Артемівськ, Донецька обл., ТОВ «Тернофарм», м. Тернопіль, ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола», м. Запоріжжя; артишоку екстракти виробляє

ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» у різних ЛФ – у формі капсул та рідкого екстракту; альтан – ЛЗ, що містить комплекс фенольних речовин з вільхи сірої та вільхи клейкої шишок також вітчизняного виробництва: ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»; беладони екстракт у формі супозиторіїв пропонує на фармацевтичний ринок ПрАТ «Лекхім-Харків».

На підставі вищенаведеного, по-перше, зазначаємо, що не дивлячись на перелік на вітчизняному фармацевтичному ринку пропозицій ЛЗ рослинного походження як вітчизняного, так і закордонного виробника у різних ЛФ, що можливо застосовувати у терапії різних хвороб травної системи, спостерігається обмеженість асортименту ЛЗ на основі вилучених з ЛРС рослинних субстанцій. По-друге, для використання у гастроентерологічній практиці пропонується незначна кількість екстрактів та ЛЗ, до складу яких вони введені, а спектр фармакологічної активності існуючих екстрактів (субстанцій) не дозволяє вважати доцільною фармацевтичну розробку ЛЗ на їх основі, що виправдовує дослідження з пошуку ЛР та ЛРС, теоретичного обґрунтування та вивчення перспективних рослинних об'єктів, одержання нових рослинних субстанцій, створення на їх основі нових ЛЗ, які б уможливили безпечне та ефективне лікування захворювань ШКТ.

3.1.2 Визначення родин для пошуку ЛРС-об'єктів

Аналізуючи компоненти прописів ЛЗ рослинного походження для лікування хвороб ШКТ (додатки А, Б) встановлено застосування при їх промисловому виробництві 48 найменувань ЛР, з яких було виділено 11, що є найуживанішими, а саме: ромашка лікарська (11,22%); м'ята перцева (6,12%); обліпіха крушиноподібна (5,10%); крушина ламка (4,08%); звіробій звичайний (4,08%); аїр болотяний (4,08%); солодка гола (4,08%); валеріана лікарська (4,08%); полин гіркий (4,08%); льон звичайний (3,06%); алое деревоподібне (3,06%) [102].

Визначено, що Найбільш поширеними родинami ЛР з об'єктів, що вивчалися є:

- Айстрові (Asteraceae) – 8 видів ЛР (18,57%);
- Розоцвіті (Rosaceae) – 4 види ЛР (9,30%);
- Селерові (Ariaceae) – 3 види ЛР (6,97%);
- Глухокропивні (Lamiaceae) – 3 види ЛР (6,97%);
- Подорожникові (Plantaginaceae) – 3 види ЛР (6,97%);
- Березові (Betulaceae) по 2 види ЛР (4,64%);
- Бобові (Fabaceae) – по 2 види ЛР (4,64%);
- Актинідієві (Actinidiaceae), Ароїдні (Araceae), Букові (Fagaceae), Валеріанові (Valerianaceae), Вересові (Ericaceae), Жимолостеві (Lonicereae), Жостерові (Rhamnaceae), Звіробійні (Hypericaceae), Імбирні (Zingiberaceae), Капустяні (Brassicaceae), Кривові (Urticaceae), Ламінарієві (Laminariaceae), Лілійні (Liliaceae), Льонові (Linaceae), Макові (Papaveraceae), Мальвові (Malvaceae), Маслинкові (Elaeagnaceae), Пасльонові (Solanaceae) – по 1 виду ЛР (41,94%).

Було розглянуто частини ЛР та частоту їх введення до сегменту ЛЗ, який розглядався (рис. 3.1).

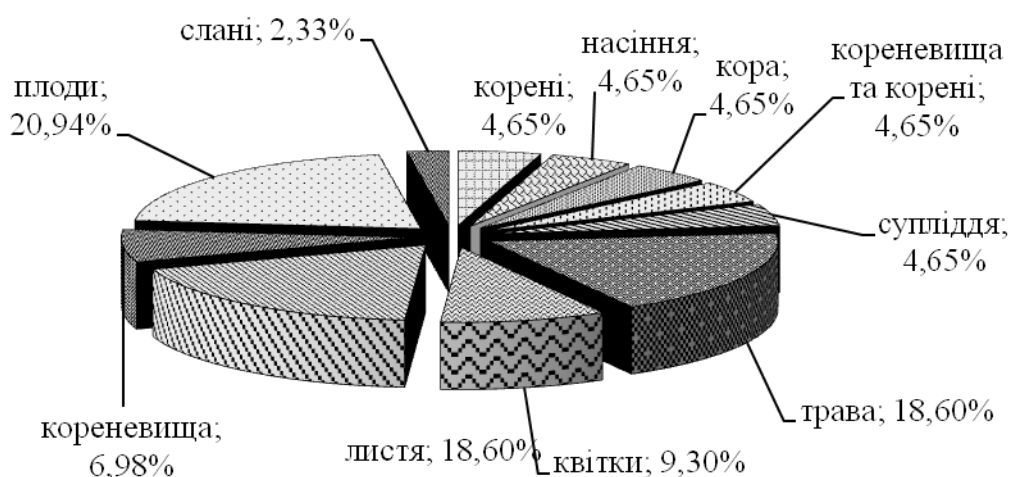


Рис. 3.1 Розподіл частин ЛР за частотою введення у фітопрепарати для лікування хвороб ШКТ

За результатами дослідження визначено, що вихідною сировиною більшості ЛЗ є надземні частини (81,39%), серед яких по 18,6% – трава та листя, доля підземних частин ЛР – 16,28%, у числі яких 6,98% – кореневища, по 4,65% – корені, кореневища та корені.

Таким чином доведено, що вихідна сировина більшості ЛЗ – надземні частини ЛР та відмічено превалювання препаратів ЛЗ на основі ЛРС ромашки лікарської, м'яти перцевої та обліпихи крушиноподібної.

Одержані дані узгоджуються з повідомленнями вчених світу щодо рослин, які застосовуються у гастроентерології та їх родин. Так, іранськими науковцями виявлено 41 місцеву ЛР (належать до 20 родин), що впливає на загальні розлади ШКТ та його захворювання, але з кола виявлених ЛР більшість рослин (24%) відноситься саме до сімейства Айстрові [103]. Населення деяких районів провінції Ізмір у Туреччині використовує 33 рослини (належать до 25 родин), але представникам родин Глухокропивні та Розоцвіті належать найбільші частки ЛР [104]. Визначення перспективних ЛР серед вживаних при шлунково-кишкових хворобах у Пакистані визначило більшість представників родини Селерові серед 52 ЛР для лікування деяких шлунково-кишкових інфекцій у досліджуваних регіонах [105].

Отже, доцільно розглянути рослинні об'єкти родин Айстрові та Розоцвіті та визначити перспективні ЛР для створення нового ЛЗ на що і направлено наступний блок досліджень.

ЛРС рослин родини *Asteraceae* достатньо широко досліджена, здавна застосовується у медичній практиці, зокрема у терапії хвороб ШКТ. Наприклад, ромашки квітки (Ромашка лікарська, *Matricaria chamomilla* L.) призначають при гастритах, виразковій хворобі шлунка і ДПК, запальних захворюваннях печінки, жовчного міхура, колітах, ентероколітах, метеоризмі як ЛЗ, що забезпечує спазмолітичну, протизапальну, болезаспокійливу, антисептичну, жовчогінну дію, посилює процеси регенерації, сприяє загоєнню виразок та ерозій, усуває спазми кишечника тощо [11, 59, 106]. Також ромашки квітки є складовою ряду вітчизняних (Рекутан, Камідент-

Здоров'я, Антисептол, Ротокан, Алором, Фітулвент фітобальзам, Фітокан-ГНЦЛС, Алором та ін.) та закордонних (Ромазулан, Дентинокс-гель Н, Гастроліт, Збір заспокійливий, Камагель, Іберогаст, Алвісан-Нео, Гастритол Др. Кляйн, Бероз, Гемороль, Імупред) ЛЗ у різних ЛФ, що призначають для зовнішнього та внутрішнього застосування хворим. Вітчизняним виробником ПАТ «Галичфарм», м. Львів, Україна ПАТ «Київмедпрепарат», м. Київ виробляється екстракт (субстанція) «Квітів ромашки екстракт рідкий» для виробництва нестерильних ЛФ [36].

Повідомляється також про перспективність використання ЛРС череди трироздільної (*Bidens tripartita* L.) у якості в'яжучого, противиразкового ЛЗ, для лікування діареї, виразкового коліту, гострих хронічних ентеритів [59]. ЛЗ на основі череди трави виявляють протизапальну, бактерицидну, кровоспинну дію [11]. На вітчизняному ринку означена ЛРС входить до збору «Елекасол» (ПрАТ «Ліктрави», Україна).

Ще одним представником родини *Asteraceae* є календула лікарська, нагідки (*Calendula officinalis* L.), у медичній практиці застосовуються нагідок квітки [11, 59]. Препарати із нагідок квіток сприяють регенерації слизових оболонок шлунка і кишечника, прискорюють загоєння виразок та ерозій, чинять седативну дію тощо, оскільки комплекс БАР даного виду ЛРС прискорює процеси регенерації тканин та виявляє протизапальну, ранозагоювальну, бактерицидну, спазмолітичну, жовчогінну дію. На фармацевтичному ринку представлені ЛЗ на основі нагідок квіток як закордонного (Гомеовокс, Репісан, Траумель, Цикатридина, Фітонефрол), так вітчизняного виробництва (Фарингол-ARN, Угрин, Ротокан, Фітогепатол, Алором, Елекасол, Тазалок) у різних ЛФ, наявні і добавки дієтичні [36].

Доцільним передбачалося розглянути представників родини *Rosaceae*, що містять у своєму складі значну частку дубильних речовин, так як дана група БАР володіє здатністю викликати часткове осадження білків та утворювати на слизових оболонках та пошкодженій поверхні шкіри захисну оболонку (щільна плівка альбумінатів), завдяки чому зменшується

подразнення, усувається запальний процес та біль, зупиняється кровотеча. 31% дубильних речовин у складі перстачу прямостоячого кореневищ (*Potentilla erecta* (L.) Rausch), за хімічним складом переважна більшість яких – речовини групи конденсованих танінів, значний вміст дубильних речовин (до 25%) і у родовика коренях (Родовик лікарський, *Sanguisorba officinalis* L.), збільшого це речовини групи гідролізованих танінів [11, 21, 107].

Відповідність фармакологічної активності ЛРС перстачу прямостоячого та родовика лікарського бажаним для нового ЛЗ для лікування хвороб ШКТ видам активності за даними наукових джерел представлено у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Відповідність фармакологічної дії ЛРС перстачу прямостоячого та родовика лікарського бажаній для нового ЛЗ активності

Види фармакологічної активності	Перстач прямостоячий (род. <i>Rosaceae</i>)	Родовик лікарський (род. <i>Rosaceae</i>)	Бажана фармакологічна дія нового ЛЗ
Протимікробна	+	+	+
Антифунгальна	-	+	+
Протизапальна	+	+	+
Репаративна	+	+	+
Гастропротекторна	-	-	+
Спазмолітична	+	-	+
Кровоспинна	+	+	+
В'язуча	+	+	+
Знеболювальна	+	+	+

Розглядаючи види фармакологічної активності (за табл. 3.2) представників родини *Rosaceae* та їх кореляцію з бажаною дією для нового ЛЗ, можна відмітити, що перстач прямостоячий та родовик лікарський є

перспективними об'єктами для розгляду. Здійснення аналізу ЛЗ на основі вищезазначених ЛР надасть змогу обрати ЛРС-об'єкт.

На фармацевтичному ринку представлено 5 ЛЗ на основі перстачу прямостоячого «Лінкас» (Хербіон Пакистан Прайвет Лімітед, Пакистан), «Гемороль» (Вроцлавське Підприємство Лікарських Трав «Гербаполь» АТ, Польща), «Вундехіл» (ТОВ «Науково-виробнича фармацевтична компанія «Ейм», м. Харків, Україна), «Поліфітол-1» (ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», м. Житомир, Україна) та 2 добавки дієтичні – «Аква-парагель» – протимікробний препарат для профілактики і лікування інфекційно-запальних хвороб порожнини рота (Львівська фармацевтична фабрика, м. Львів, Україна) і «Калган» (подрібнені перстачу кореневища) (ПрАТ «Ліктрави», Україна).

РК входять до складу лише незначної кількості ЛЗ, серед яких добавка дієтична та збір для застосування у стоматології, краплі, що застосовують у гастроентерології та фіточай, який можна використовувати у гастроентерології, гінекології та при лікуванні пролежнів. Отже, обґрунтованим є вибір ЛРС родовика лікарського та одержання нової субстанції на його основі і подальше введення її до складу ЛЗ для гастроентерології як діючої речовини.

3.1.3 Вивчення споживацьких переваг щодо відношення до препаратів рослинного походження для гастроентерології

ЛЗ для лікування хвороб ШКТ призначає лікар, проте працівники аптечних закладів надають інформаційно-консультаційні послуги відвідувачам при їх придбанні. Тому, спираючись на власний досвід та спостереження фахівців фармації, можливо визначити шляхом їх опитування вподобання серед контингенту споживачів як у відношенні до вживання ЛЗ рослинного походження взагалі, так і стосовно даних ЛЗ для лікування хвороб ШКТ.

Нами було опрацьовано підходи до встановлення споживацьких переваг з точки зору працівника аптечного закладу, відносно існуючих ЛЗ рослинного походження для лікування хвороб ШКТ та перспектив створення нових. Як засіб для одержання інформаційного матеріалу було складено анкету для опитування (додаток Е). Дослідження проводилось серед слухачів циклів підвищення кваліфікації (м. Полтава) та провізорів-інтернів (м. Харків, м. Полтава, м. Дніпро, м. Чернігів, м. Черкаси, м. Одеса, м. Суми, м. Київ, м. Житомир). Було використано метод анкетування цільової аудиторії – провізорів та фармацевтів. Загальна кількість респондентів становила 150 осіб, кількість оброблених анкет 144, при вилученні 6 недійсних. У часі при відповіді на запитання респондентів не обмежували. Вважали виправданим внесення до анкети питань закритого типу для спрощення процедури опитування працівників аптечних закладів.

Спираючись на методологічний інструментарій, питання для опитувальної анкети згрупували у декілька блоків, що представлено на рис. 3.2 [108].

У заключній групі дослідницьких питань респондентам пропонувалося обрати моно- та комплексні ЛЗ, які за їх спостереженням користуються найбільшим попитом у відвідувачів аптечних закладів з представленого переліку ЛЗ рослинного походження, що вилучили з АТХ-групи А «Засоби, що впливають на систему травлення і метаболізм» Державного реєстру лікарських засобів України [34]. Деякі ЛЗ, що призначаються у терапії хвороб ШКТ представлені кількома виробниками, проте до питань анкети внесено лише загальну торгову назву. Респондентів не обмежували у кількості варіантів вибору як моно-, так і комплексних ЛЗ.

Більшість респондентів працюють у аптеках (65,97%) у містах (81,94%) та мають стаж роботи до 5 років (65,97%). Переважають фахівці віком 25-40 років (75,69%), на другому місці фахівці віком 51-60 років (10,42%). Проаналізувавши отриману інформацію встановлено, що серед респондентів

більшість становлять жінки 83,33%, серед яких провізорами є 60,42% (з них завідуючих – 9,72%), а фармацевтами – 39,58%.



Рис. 3.2 Блоки опитувальної анкети для працівників фармації

На підставі обробки даних зазначено, що при виборі ЛЗ споживачі віддають перевагу лікам як закордонного (59,03%), так і вітчизняного (40,97%) виробника. Критерії вибору ЛЗ для гастроентерології споживачів, на думку фахівців фармації, можна розташувати наступним чином: ціна (28,81%), терапевтична дія (24,05%), популярність (14,24%), безпека ЛЗ (11,39%), спосіб застосування (9,81%), протипоказання (7,59%), склад ЛЗ (4,11%) (рис. 3.3).

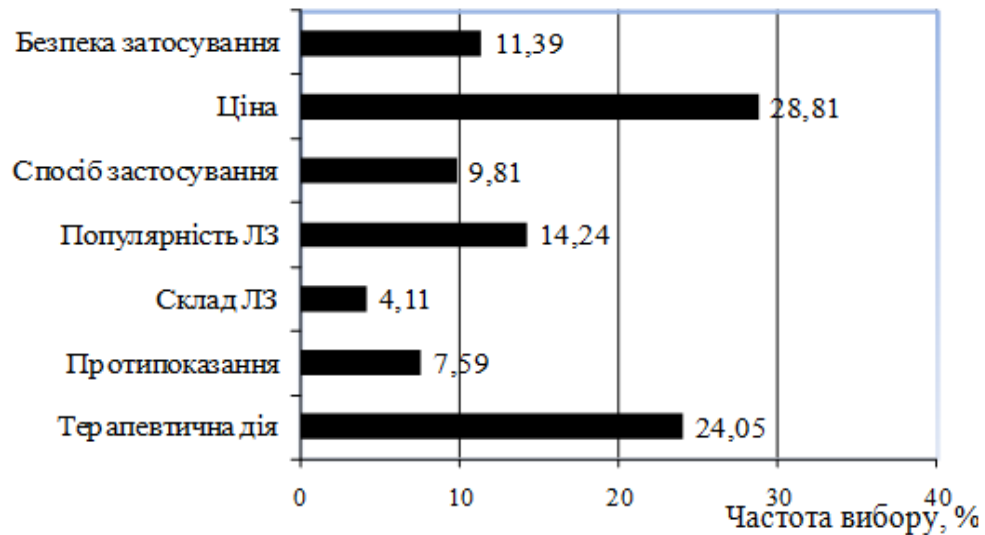


Рис. 3.3 Фактори, що враховують споживачі при придбанні ЛЗ

Було визначено ціновий діапазон ЛЗ для лікування захворювань ШКТ, що користується найбільшим попитом серед споживачів – 51-100 грн.

Стосовно ЛФ, що є найбільш затребуваними встановлено значну перевагу твердих ЛФ (таблетки (45,29%) та капсули (24,28%). Також відмічається затребуваність ЛЗ у формі крапель (6,52%), зборів та ЛРС (по 6,16%) (рис. 3.4).

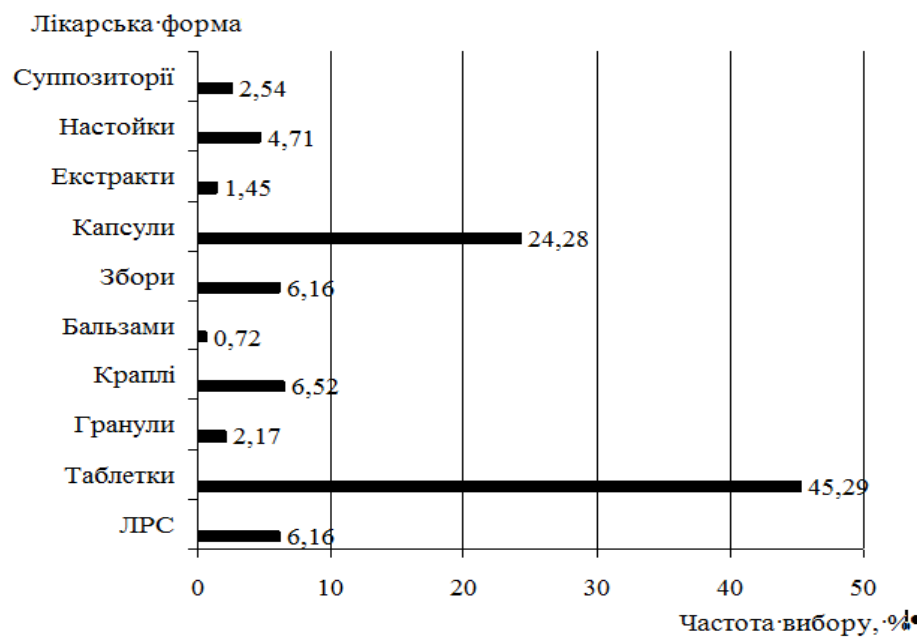


Рис. 3.4 Лікарські форми гастроентерологічних ЛЗ, що представлені на ринку України

Із запропонованого переліку ЛЗ фахівці фармації відмічають, що найчастіше запитуваними серед однокомпонентних ЛЗ є «Ромашки квітки» (24,76%), «Льону насіння» (22,45%) (рис. 3.5), а серед комплексних ЛЗ «Гастрофіт» (18,70%), «Альтан» (15,24%), «Шлунковий збір» (13,41%) (рис. 3.6) [109].

Отже, на думку фахівців фармації серед споживачів ЛЗ спостерігається прихильність до ЛЗ рослинного походження (62,50%), майже всі опитані фахівці впевнені, що вони і надалі будуть користуватися попитом (93,06%) і це виправдовує доцільність нових розробок ЛЗ.

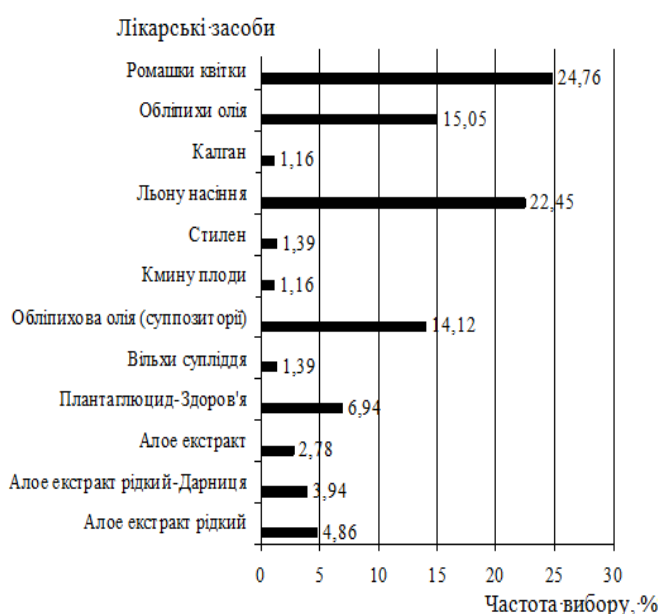


Рис. 3.5 Однокомпонентні ЛЗ найбільш запитувані серед запропонованого переліку

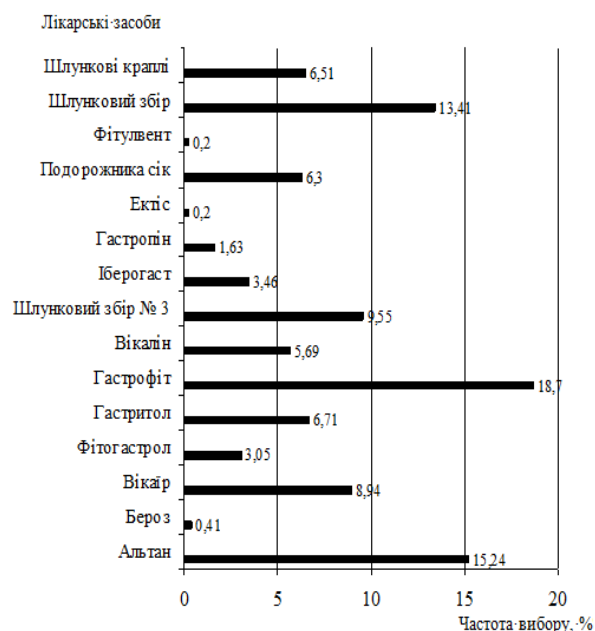


Рис. 3.6 Комплексні ЛЗ найбільш запитувані серед запропонованого переліку

Таким чином анкетуванням фахівців фармації було сформовано та узагальнено основні споживацькі переваги при придбанні гастроентерологічних ЛЗ та визначено напрямки розробки нового ЛЗ, які будуть враховані при його створенні.

3.2 Обґрунтування технології одержання родовика екстракту сухого

Обґрунтування технології одержання екстрактів з ЛРС вимагає проведення ряду експериментальних досліджень, що спрямовані на найбільш повне вилучення комплексу БАР, які обумовлюють спектр фармакологічної дії екстракту. З цією метою здійснюється визначення оптимального ступеню подрібнення вихідної ЛРС – попередня обробка, вивчаються фармако-технологічні параметри, що у подальшому враховуються при підготовці відповідного до способу отримання екстракту технологічного обладнання та для забезпечення необхідних умов для оптимізації проведення стадії екстрагування.

Вибір температурних режимів на стадіях згущення рідкої витяжки та висушування екстракту до сухого зумовлює необхідність переконання у відсутності розкладання чи руйнації комплексу БАР при нагріванні. Означене можливо дослідити вивченням термічної поведінки ЛРС за допомогою термогравіметричного методу, оскільки вона є специфічною для кожного виду рослинного об'єкту [110].

Термогравіметрія застосовується науковцями для вивчення як певних речовин, так і багатокомпонентних складів при розробці ЛЗ у різних лікарських формах, технологічний процес яких передбачає термообробку діючих і/чи ДР і, як наслідок, створює небезпеку їх перетворень, уможливорює зміни фізико-хімічних та фармакологічних властивостей через взаємодію або деструкцію [111–113].

3.2.1 Дослідження фармако-технологічних параметрів лікарської рослинної сировини родовика коренів

Один із переважних факторів, що впливає на процес екстракції БАР є ступінь подрібнення ЛРС, вивчення якого проводили за допомогою ситового

аналізу, визначаючи середньозважений розмір частинок [114]. Результати досліджень фракційного складу РК наведені у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Фракційний склад родовика коренів

Фракція, (мм)	Кількість, г	Вміст, %
>5	60,40	12,08
3-5	137,39	27,48
1-3	240,49	48,10
<1	61,72	12,34

Примітка. n = 5, P = 95 %

Основна мета подрібнення ЛРС – пошкодження структур частинок рослинного матеріалу для збільшення загальної площі контакту з екстрагентом під час екстрагування [115]. Після руйнування структури частина клітин відкривається, екстрагент заповнює міжклітинні пори, вакуолі, повітряні порожнини, здійснюючи вимивання вмісту клітин, зокрема, комплексу груп БАР.

Не менш важливим є встановлення оптимального ступеню подрібнення сировини, який визначали вивчаючи залежність вмісту суми екстрактивних речовин від ступеню подрібнення РК [116]. Одержані дані представлено у таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Вплив ступеню подрібнення родовика коренів на вихід екстрактивних речовин

Розмір частинок родовика коренів, мм	Вміст екстрактивних речовин, %
>5	23,65±0,60
3-5	27,68±0,50
1-3	32,29±0,30
<1	26,40±0,40

За даними таблиці 3.4 найбільший вміст екстрактивних речовин відмічається у фракції з розміром частинок 1-3 мм, що корелює з відомостями науковців щодо подрібнення до означеного розміру підземних частин ЛРС та використання для одержання екстракційних засобів згідно підбраного способу (ремацерація, перколяція, реперколяція та інші) саме цієї фракції. Тому для подальших досліджень використовували РК, що подрібнено до означеного розміру.

Для інтенсифікації технологічного процесу одержання екстрактів потрібно враховувати фармако-технологічні параметри ЛРС, що й було вивчено [79, 89, 117–119]. Результати досліджень наведено у таблиці 3.5

Таблиця 3.5

Характеристика технологічних властивостей родовика коренів

Досліджуваний параметр	Одиниця вимірювання	Значення
Втрати в масі при висушуванні	%	$6,5083 \pm 0,5281$
Питома маса	г/см ³	$1,4119 \pm 0,0875$
Насипна маса	г/см ³	$0,3811 \pm 0,0055$
Об'ємна маса	г/см ³	$0,7795 \pm 0,0387$
Пористість	—	0,4479
Порізність	—	0,5111
Вільний об'єм шару	—	0,7301
Коефіцієнт набухання	—	4,3
Коефіцієнт водопоглинання	—	1,7

Примітка. n = 5, P = 95 %

За результатами визначення втрати в масі при висушуванні РК встановили, що значення вологи для досліджуваної ЛРС $6,5083 \pm 0,5281$ %. Отримані значення технологічних параметрів РК: питома маса ($1,4119 \pm 0,0875$ г/см³), насипна маса ($0,3811 \pm 0,0055$ г/см³) та об'ємна маса ($0,7795 \pm$

0,0387 г/см³). Спираючись на вищенаведені результати розраховали інші технологічні параметри рослинного об'єкту: пористість (0,4479), порізність (0,5111) та вільний об'єм шару (0,7301).

На підставі аналізу одержаних результатів реєстрації змін маси порошку подрібнених РК (рис. 3.7), залежно від температурного режиму, можна виділити три стадії руйнування: на першій стадії при температурі до 140°C втрата маси складала 8% від наважки з максимальною швидкістю при $t=95^{\circ}\text{C}$; на другій стадії у температурному інтервалі від 140°C до 220°C втрата маси складала 7,5% з максимальною швидкістю при $t=205^{\circ}\text{C}$; на третій стадії у температурному інтервалі 220-380°C визначалася втрата в масі 31% з максимальною швидкістю при $t=295^{\circ}\text{C}$ [120].

Кожна з трьох стадій змін маси досліджуваного зразка РК супроводжувалася слабо вираженою ендотермічною реакцією, що пов'язано з випарюванням, про що свідчать ендотермічні максимуми на кривій зміни теплових ефектів.

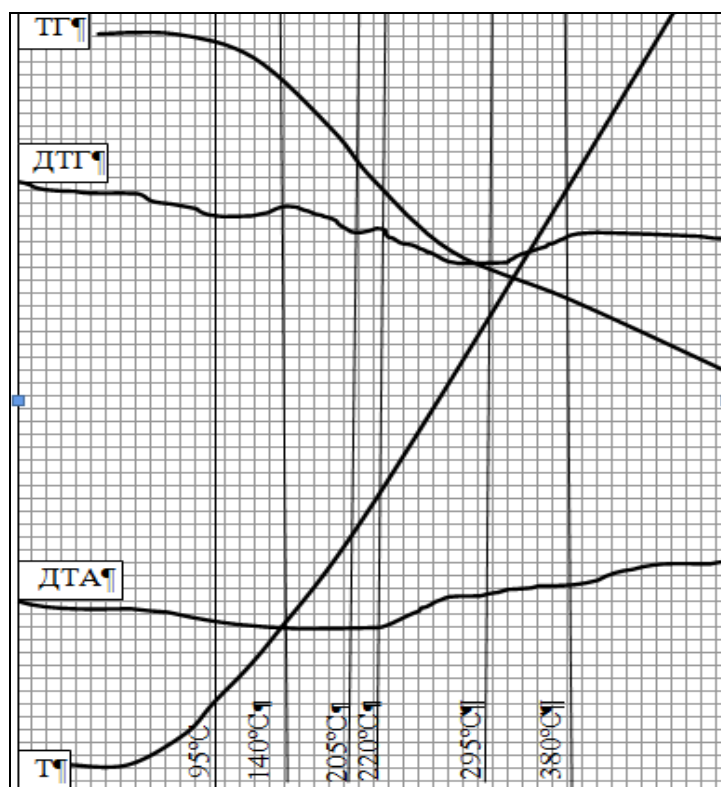


Рис. 3.7 Дериватограма подрібнених родовика коренів

Вивчення термічної поведінки подрібнених РК, за допомогою термогравіметричного методу та підтверджена відсутність ознак деструкції досліджуваної ЛРС у температурному інтервалі від 24°C до 95°C, вказує щодо термостабільності комплексу БАР, що є її позитивною властивістю. Критична температура, після якої починається руйнування речовин у сировині, є вищою за температурний режим на стадіях згущення рідких екстрактів та їх висушування, що виключає негативний вплив температурного фактора на якість екстрактів при їх одержанні.

Отримані значення технологічних показників вихідної ЛРС будуть враховані при обґрунтуванні технології одержання екстракту з РК з метою оптимізації процесу вилучення БАР з ЛРС на стадії екстрагування.

3.2.2 Вибір концентрації екстрагенту для оптимального вилучення біологічно активних речовин з родовика коренів

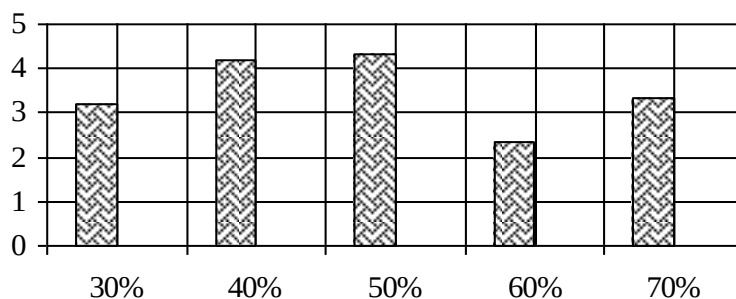
У процесі одержання екстрактів з ЛРС стадія екстрагування є ключовою технологічною операцією. Для забезпечення найповнішого вилучення певних груп БАР та інтенсифікації процесу важливо розглянути та обґрунтувати ряд факторів, що впливають на процес екстрагування, серед яких вибір екстрагенту [121–125].

Витяжки з РК зі стадії екстрагування, що використовували як напівпродукт, отримано методом перколяції при застосуванні як екстрагенту етанолу від 30 % до 70 % (співвідношення сировина : екстрагент – 1:10, розмір часток сировини – 1-3 мм, час настоювання – 24 год). За критерії оцінки процесу екстрагування обрано вміст екстрактивних речовин, вміст танінів та флавоноїдів, які наявні у РК.

Результати вивчення впливу концентрації етанолу на вилучення екстрактивних речовин з РК наочно представлено на рис. 3.8. Згідно одержаних значень встановили, що екстрагентом, який забезпечує найбільше вилучення екстрактивних речовин з РК ($4,32 \pm 0,03\%$) є 50% етанол, дещо

поступалися за вмістом екстрактивних речовин зразки витяжок, які одержано при використанні 40% етанолу ($4,20 \pm 0,04\%$), а найменші значення показника, що вивчався, відмічено при використанні 60% етанолу ($2,32 \pm 0,02\%$).

Екстрактивні речовини (сухий залишок), %



Концентрація етанолу, %

Рис. 3.8 Вміст екстрактивних речовин у зразках витяжок

Базуючись на інформацію з наукових джерел, можна стверджувати, що антимікробна та протизапальна дія родовика лікарського зумовлена наявністю в його хімічному складі флавоноїдів [11, 126].

Найбільш повне вилучення суми флавоноїдів (у перерахунку на лютеолін-7-глюкозид) досягається у витяжках при використанні 50 % етанолу (3,33 мг/100 г) та 60 % етанолу (7,20 мг/100 г), найменше при 70 % етанолі (0,37 мг/100 г) (рис. 3.9).

Вміст флавоноїдів, мг

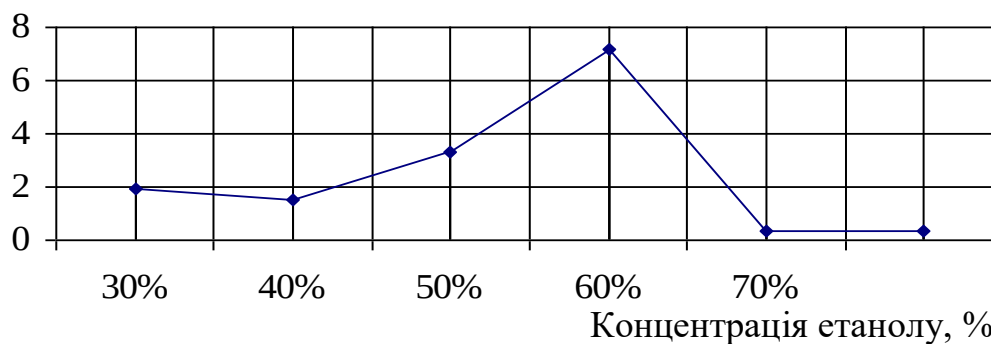


Рис. 3.9 Залежність вмісту суми флавоноїдів від концентрації екстрагента

Наступний критерій оцінки процесу екстрагування – визначення у досліджуваних витяжках вмісту суми танінів, які обумовлюють в'язучі, протизапальні та протимікробні властивості рослинного об'єкту [11].

За результатами проведених досліджень встановлено, що найбільший вміст танінів (у перерахунку на пірогалол) спостерігали у витяжках, які одержано при використанні 40% та 50% етанолу, вміст даної групи БАР становив 0,68% та 0,66% відповідно. Найменші значення танінів відзначалися при використанні у якості екстрагента 30% етанолу (0,55%) та 60 % етанолу (0,56%) (рис. 3.10).

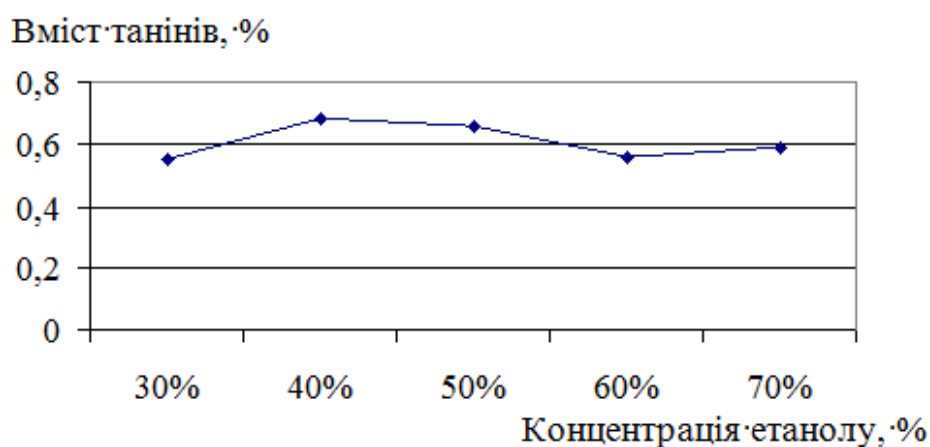


Рис. 3.10 Залежність вмісту танінів від концентрації екстрагента

Отримані дані з визначення танінів корелюють з результатами вивчення впливу концентрації етанолу на вилучення екстрактивних речовин з РК щодо раціональності застосування 40% та 50% етанолу, який дозволяє вилучити максимальну кількість як екстрактивних речовин, так і танінів.

Однак, остаточний вибір екстрагенту 40% або 50% варто зробити на підставі вивчення дієвості витяжок з означеними концентраціями етанолу, які визначено за даними фізико-хімічних досліджень, що й було виконано за допомогою мікробіологічного скринінгу методом дифузії в агар в модифікації «колодязів» та серійних розведень, методики яких наведені у розділі 2.

Для цих досліджень використовували музейні (*S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *P. vulgaris* ATCC 4636,

B. subtilis ATCC 6633) і клінічні (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*) штами мікроорганізмів. Антифунгальну дію витяжок визначали на музейному штамі – *C. albicans* ATCC 885-653 та клінічному – *C. albicans*.

Результати вивчення протимікробної активності витяжок з РК на 40% та 50% етанолі за методом дифузії в агар в модифікації «колодязів» представлено в таблиці 3.6.

Таблиця 3.6

Антимікробна дія витяжок з родовика коренів, що одержані за використанням різних екстрагентів

Екстрагент	Діаметри зон затримки росту, мм					
	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>P. vulgaris</i> ATCC 4636	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	<i>C. albicans</i> ATCC 885-653
40 % етанол	19,50± 0,34	16,67± 0,21	17,83± 0,31	17,67± 0,21	19,33± 0,21	17,50± 0,22
50 % етанол	20,67± 0,21	18,50± 0,22	19,17± 0,31	19,50± 0,22	21,50± 0,22	20,83± 0,31

Примітка. n = 5, P = 95 %

Аналізуючи дані таблиці слід відмітити, що всі музейні тест-штами, що вивчалися, були чутливими до витяжок з РК на 40% та 50% етанолі. Найбільші значення антимікробної активності спостерігали у зразків на 50% етанолі для *S. aureus* (20,67±0,21 мм), *B. subtilis* (21,50±0,22 мм), *C. albicans* (20,83±0,31 мм); у зразків на 40% етанолі відмічали антимікробну дію відносно *S. aureus* (19,50±0,34 мм) та *B. subtilis* (19,33±0,21 мм). Протимікробна дія витяжок з РК на 40% етанолі по відношенню до всіх досліджуваних тест-штамів поступалася за активністю досліджуваним витяжкам, які отримано при використанні у якості екстрагенту 50 % етанолу.

Результати вивчення антимікробної дії напівпродуктів (рідких екстрактів з РК зі стадії екстрагування) – витяжок на 40% та 50% етанолі за методом двократних серійних розведень наведено у таблиці 3.7.

Таблиця 3.7

Антимікробна дія витяжок з родовика коренів до тест-штамів та клінічних ізолятів

Музейні та клінічні штами мікроорганізмів	МІК та МБЦК витяжок на екстрагенті, мкг/мл			
	40 % етанол		50 % етанол	
	МІК мкг/мл	МБЦК мкг/мл	МІК мкг/мл	МБЦК мкг/мл
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	62,5	125	31,25	62,5
<i>E. coli</i> ATCC 25922	62,5	125	31,25	62,5
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	250	125	62,5	125
<i>P. vulgaris</i> ATCC 4636	250	125	62,5	125
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	250	125	31,25	62,5
<i>C. albicans</i> ATCC 885-653	250	125	62,5	125
<i>S. aureus</i>	250	125	62,5	125
<i>S. epidermidis</i>	31,25	62,5	31,25	62,5
<i>E. faecalis</i>	62,5	125	62,5	125
<i>E. coli</i>	62,5	125	250	125
<i>K. pneumoniae</i>	250	125	31,25	62,5
<i>C. albicans</i>	250	125	250	125

За результатами мікробіологічного дослідження встановлено, що МІК по відношенню до грампозитивних (*S. aureus* ATCC 25923, *B. subtilis* ATCC 6633) та грамнегативних (*E. coli* ATCC 25922) мікроорганізмів у 50% етанольній витяжці становить 31,25 мкг/мл, що дещо вище, ніж у 40% витяжці. Значення МІК для зразків, що одержані при використанні 50% етанолу щодо музейних штамів *P. aeruginosa* ATCC 27853,

P. vulgaris ATCC 4636 та *C. albicans* ATCC 885-653 виявлені на рівні 62,5 мкг/мл, що перевищує одержані результати зразків на 40% етанольній витяжці, які становили 250 мкг/мл. Найбільша чутливість зразків до грампозитивних – *S. aureus* ATCC 25923, *B. subtilis* ATCC 6633 та клінічного штаму *S. epidermidis* та грамнегативних мікроорганізмів – *E. coli* ATCC 25922 та клінічного штаму *K. pneumoniae* визначена до витяжок на 50% етанолі, МБцК яких дорівнює 62,5 мкг/мл та перевищує активність зразків витяжок на 40% етанолі.

Таким чином, за результатами мікробіологічного скринінгу встановлено, що витяжки з РК, які отримані при використанні у якості екстрагенту 50% етанолу, проявляли вищу протимікробну активність і тому означений екстрагент було обрано для одержання РКЕС.

Один з факторів, який потребує визначення є коефіцієнт поглинання екстрагента. За допомогою означеного показника здійснюється корегування загального об'єму екстрагенту [89].

У таблиці 3.8 наведені результати визначення коефіцієнту поглинання РК 50% етанолом, оскільки власними дослідженнями з визначення основних груп БАР та на підставі мікробіологічного скринінгу означений екстрагент обрали у якості оптимального.

Встановлено, що середнє значення коефіцієнту поглинання РК через 2 години становить 1,5; через 4 – 1,9; через 6 – 2,3; через 8 – 2,8; через 10 – 2,9. Відмічено, що через 8 годин та через 10 годин значення коефіцієнту поглинання суттєво не різнилися.

Отже за результатами фізико-хімічних (визначення екстрактивних речовин, кількісного вмісту флавоноїдів та танінів зразків на 30-70% етанолі) та мікробіологічних досліджень (методом дифузії в агар в модифікації «колодязів» та серійних розведень витяжок на 40% та 50% етанолі) доведено раціональність застосування у якості екстрагенту для одержання РКЕС 50 % етанолу.

Результати визначення коефіцієнту поглинання родовика коренів

№ випробовування	Час настоювання, год	Кількість екстрагенту, мл		Коефіцієнт поглинання
		залитого	злитого	
1	2	25,0	23,7	1,3
	4		23,1	1,9
	6		22,8	2,2
	8		22,3	2,7
	10		22,1	2,9
2	2	25,0	23,4	1,6
	4		23,1	1,9
	6		22,6	2,4
	8		22,1	2,9
	10		22,0	3
3	2	25,0	23,5	1,5
	4		23,2	1,8
	6		22,7	2,3
	8		22,2	2,8
	10		22,1	2,9

Примітка. Наважка зразку родовика коренів 1,0 г

3.2.3 Отримання родовика коренів екстракту сухого

Існують численні методи одержання екстрактів – ремацерація та її види, перколяція, реперколяція, циркуляційне екстрагування, протитечійне екстрагування з циркуляційним перемішуванням у батареї перколяторів, безперервне протитечійне екстрагування з переміщенням сировини і екстрагента та інші. У процесі фармацевтичної розробки при виборі методу екстрагування необхідно підібрати такий метод, який дозволив би вилучити максимальну кількість БАР з ЛРС за короткий час та дозволив би мінімізувати затрати на його виробництво [127–129].

Напівпродуктом для одержання екстрактів сухих є екстракти рідкі, які у

подальшому висушують. Науковці повідомляють про різні способи одержання екстрактів рідких [123, 130, 131]. Так, для одержання екстракту сухого на основі собачої кропиви трави, материнки звичайної трави, нагідок лікарських квіток, глоду плодів, солодки коренів, ламінарії слані під назвою «Таємниця молодості» використано метод трикратної дробної мацерації [132]. Даним методом одержаний також екстракт сухий на основі ромашки квіток, деревію трави, календули квіток, звіробою трави, м'яти перцевої листя [133]. Прискороною дробною мацерацією, методом протиток (різновид мацерації), одержано рідкий екстракт з зизифуса листків [134].

Рідкий екстракт, що містив ромашки лікарської квітки, чебрецю звичайного траву, евкаліпту кулястого листя, деревію звичайного траву було одержано з використанням методу перколяції [130]. Цим же методом одержано рідкий екстракт з валеріани кореневищ та коренів [135].

Проаналізувавши вищенаведені дослідження, для відтворення технології у лабораторних умовах, нами було обрано такі методи одержання екстрактів, як перколяція, мацерація, ремацерація. В одержаних екстрактах передбачалося визначення екстрактивних речовин, вміст яких надасть уявлення щодо дієвості обраного методу.

При одержанні витяжки методом перколяції, екстракцію проводили за допомогою лабораторного перколятора при кімнатній температурі: подрібнену ЛРС замочували екстрагентом 50% етанолом (стадія намоочування), перемішували та залишали для набухання на 4-6 год у закритій ємності (стадія набухання). Після цього набряклу ЛРС поміщали у перколятор, заливали екстрагентом до отримання «дзеркала» та закривали перфорованим диском, співвідношення сировина екстрагент 1:10. Час настоювання – 48 год при кімнатній температурі. Отриманий перколят зливали зі швидкістю, що не перевищувала 1/24 для частини робочого об'єму перколятора за 1 годину (власне перколяція). Закінчували перколяцію одержанням 10 об'ємів витяжки відносно маси завантаженої сировини, які відфільтровували.

Наступний метод, яким одержували витяжки – мацерація. Подрібнену ЛРС заливали 50% етанолом та настоювали протягом 7 діб у лабораторному мацераційному баці при кімнатній температурі періодично перемішуючи, співвідношення сировина екстрагент 1:10. По закінченню терміну зливали витяжку, шрот віджимали та промивали невеликою кількістю екстрагенту та знов віджимали. Витяжки об'єднували та відфільтровували.

Отримання витяжки методом ремацерації (дрібна мацерація) проводили наступним чином: весь екстрагент (50% етанол) розподіляли на 4 частини, ЛРС завантажували у перколятор, заливали частиною екстрагенту, перемішували та залишали на 7 діб для настоювання при температурі $20 \pm 2^\circ\text{C}$, співвідношення сировина екстрагент 1:10. Потім витяжку зливали, а ЛРС заливали новою порцією екстрагенту, повторюючи операцію ще 3 рази, настоюючи по 12 год. Одержані етанольні витяжки об'єднували та відстоювали у холодильнику, після чого відфільтровували.

Результати вмісту екстрактивних речовин у витяжках, що отримали різними методами наведено в таблиці 3.9.

Таблиця 3.9

Вміст екстрактивних речовин у рідкому екстракті в залежності від способу екстракції

Метод екстракції	Вміст сухого залишку, %
Перколяція	$4,52 \pm 0,03$
Мацерація	$4,16 \pm 0,02$
Ремацерація	$4,37 \pm 0,05$

Примітка. $n = 5$, $P = 95\%$

Таким чином, одержані дані свідчать про найбільше вилучення екстрактивних речовин методом перколяції ($4,52 \pm 0,03\%$), проте слід зазначити, що для його використання необхідне додаткове обладнання на стадії власне перколяції та оскільки означене ускладнює процес, нами було

обрано метод ремацерації для подальшого одержання РКЕС в лабораторних (об'єкт № 1) та промислових умовах (об'єкт № 2).

У лабораторних умовах нами, за наведеною вище технологією, було одержано екстракт рідкий. Після чого на вакуумному лабораторному роторному випарнику здійснювали згущення одержаного екстракту рідкого при температурі 60°C, вакуумі 0,7 атм та швидкості обертання колби 60-65 об/хв. Дана температура за результатами термогравіметричних досліджень ЛРС родовика лікарського вкладалась у межі температур, за яких не відбувається деструкція БАР. Екстракт згущали до одержання в'язкої рідини, після чого родовика коренів екстракт густий наносили на металеві листи та висушували у сушильній шафі при температурі 60°C. Одержаний екстракт сухий зрізали, подрібнювали та поміщали у флакони, щільно закриваючи кришкою.

Технологія одержання РКЕС, розроблений проєкт ТР апробовано у промислових умовах фітохімічного цеху ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС», м. Харків (акт апробації від 14.07.2017 р.).

З врахуванням одержаних результатів нами було розроблено блок схему процесу виробництва РКЕС, що наведена на рис. 3.11.

Стадія 1 Підготовка ЛРС. Відважували на вагах вихідну сировину – РК та подрібнювали її.

Стадія 2 Приготування екстрагенту. Розраховували необхідну кількість води та 96 % етанолу за допомогою мірника для приготування екстрагенту – 50 % етанолу.

Стадія 3 Одержання екстракту. Підготовлену ЛРС зі стадії 1 поміщали у екстрактор та заливали розрахованою кількістю 50 % етанолу, повторюючи операцію чотири рази, після чого з'єднували усі зливи.

Стадія 4. Відстоювання витяжки та фільтрація. Одержану витяжку поміщали у відстійники та при належній температурі (не вище 10°C), залишали відстоюватись не менше 2 діб до отримання прозорої рідини.

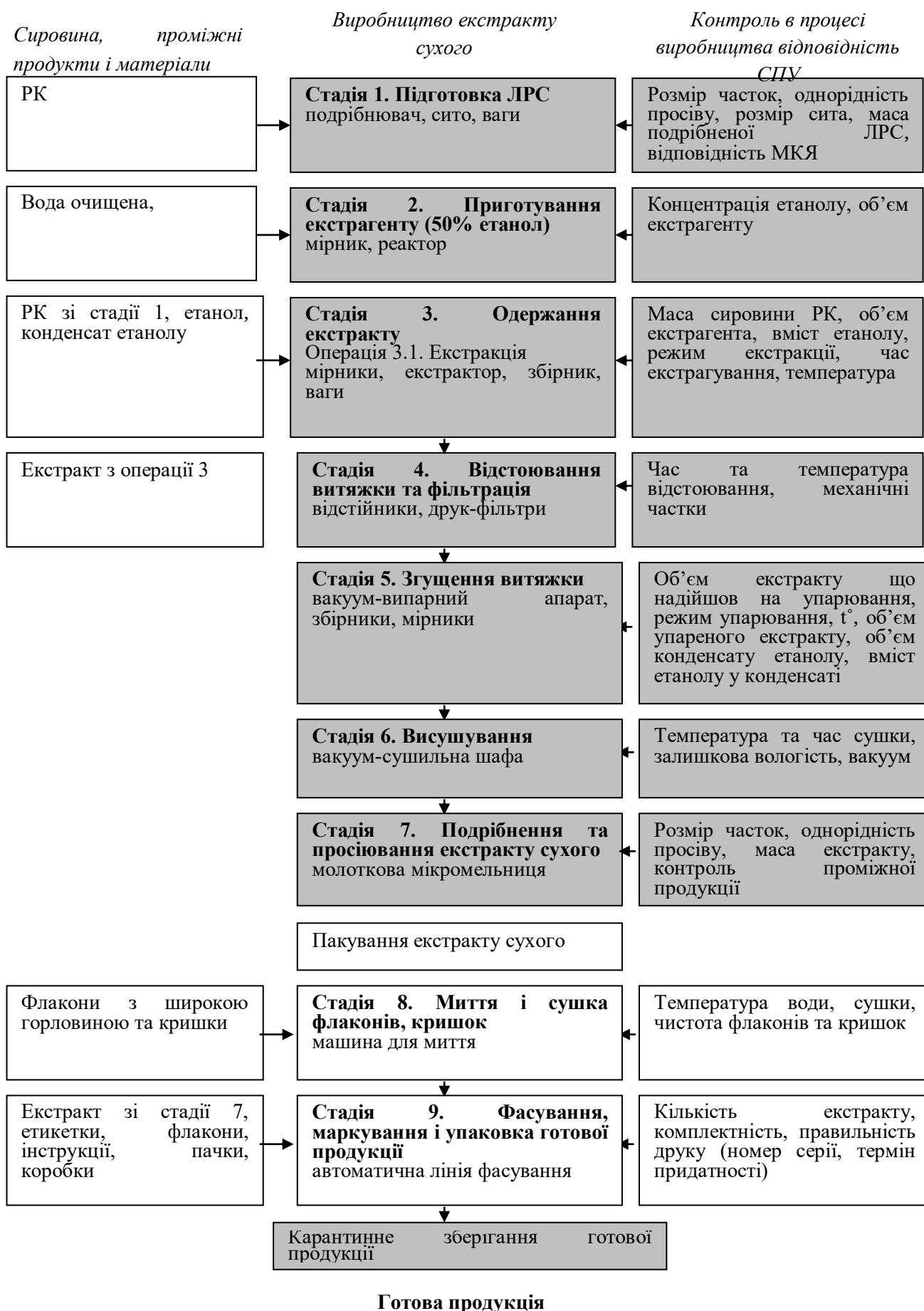


Рис. 3.11 Технологічна схема виробництва родовика коренів екстракту сухого

Стадія 5. Згущення витяжки. Отриманий витяг поміщали у вакуум-випарний апарат фірми «Сімакс», що працює під вакуумом. Згущення витяжки здійснювали при температурі 60 °С і вакуумі 0,7 атм.

Стадія 6. Висушування в вакуум-сушильній шафі. Згущену витяжку РК наносили у вигляді тонкого шару на металеві листи і висушували у вакуум-сушильній шафі при дотриманні належного тиску, температури (60°С), часу до залишкової вологості (не більше 5%).

Стадія 7. Подрібнення та просіювання сухого екстракту. Висушений екстракт, у формі коржів, знімали з металевих листів та розмелювали на молотковій мікрмельниці.

Стадія 8-9. Миття і сушка флаконів, кришок, фасування, пакування та маркування сухого екстракту. У вимиті флакони розфасовували екстракт.

3.3 Дослідження фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей родовика екстракту сухого

Отриманий продукт – коричневий порошок зі специфічним запахом та гіркуватим смаком. РКЕС легкорозчинний у воді, розчинний у етанолі, практично нерозчинний у гліцерині та олії рослинній і вазеліновій.

Оскільки одержаний екстракт передбачається застосовувати при створенні твердих ЛЗ для гастроентерологічної практики, виправданим є вивчення його технологічних параметрів [136–140]. Результати означених досліджень враховують при визначенні ДР у процесі створення ЛФ, обґрунтуванні технології одержання ЛЗ.

Результат кристалографічного дослідження РКЕС представлений на рис. 3.12.

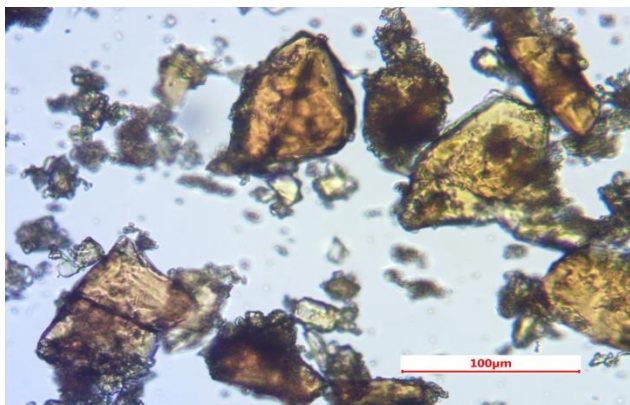


Рис. 3.12 Оптична мікроскопія родовика коренів екстракту сухого

За даними мікроскопічного аналізу спостерігали, що частинки РКЕС – пластини анізодіаметричної форми, розмір яких знаходиться у межах 1 - 75 мкм, їх поверхня – шорстка та з блиском. Форма частинок та їх розмір поряд з дисперсністю та вмістом вологи впливає на одну з основних технологічних характеристик – текучість. Встановлена анізодіаметрична форма частинок дає можливість прогнозувати знижену текучість та необхідність її корегування у процесі підбора ДР для порошкових мас.

За вимогами загальної статті ДФУ «Екстракти» для екстрактів сухих (за винятком окремих монографій) регламентується, що втрата в масі при висушуванні або вміст води в екстрактах сухих має не перевищувати 5% (м/м). Одержані значення втрати в масі при висушуванні для РКЕС відповідали вимогам та становили $3,77 \pm 0,10$ %.

При розробці твердих лікарських форм на основі сухих екстрактів серед показників, що впливають на технологічні характеристики у процесі отримання ЛЗ та його якість, чільне місце відводиться вологосорбційним властивостям рослинних екстрактів, оскільки більшість з них є гігроскопічними об'єктами [93]. Результати проведеного дослідження з визначення вологопоглинання РКЕС за умов відносної вологості повітря 75 % та 100 % представлені на рис. 3.13.

Вологопоглинання, %

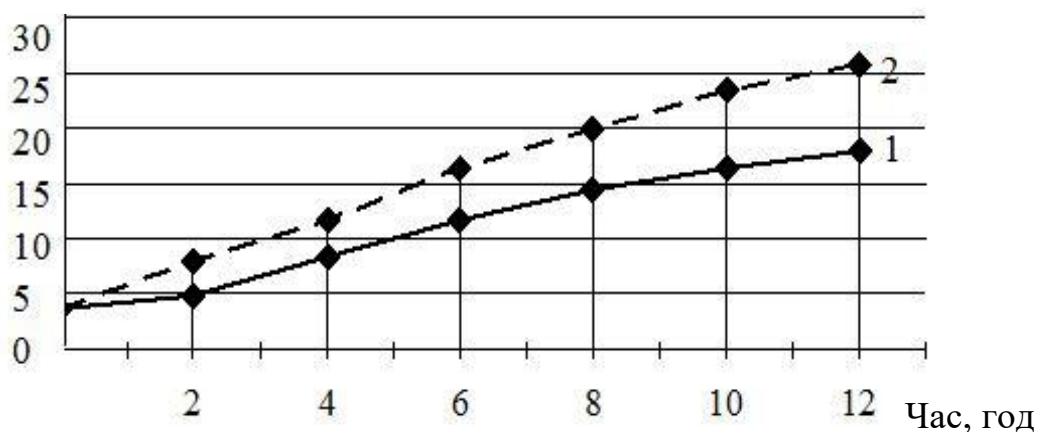


Рис. 3.13 Вологопоглинання родовика екстракту сухого за умов відносної вологості повітря, де: 1 – 75%, 2 – 100%

Відмічаємо, що за відносної вологості повітря 75% маса зразків РКЕС збільшилася на 1,04% через 2 год, на 14,15% через 12 год, на 20,98% через 24 год. За умов витримування зразків при 100 % відносній вологості повітря збільшення маси зразків через 2 год від початку експерименту становило 4,17%, через 12 год – 21,89%, через добу – 29,98%.

Отже, одержані результати дослідження підтверджують гігроскопічність даного екстракту. Означене може негативно вплинути на текучість порошкових мас при виробництві твердих ЛЗ, їх стабільність при зберіганні та свідчить щодо раціональності вибору як складових мас для таблетування ДР з вологоадсорбуючими властивостями.

Важливо також провести термогравіметричні дослідження РКЕС, оскільки на стадіях згущування витяжки та її сушіння екстракт піддають температурним впливам, що може негативно позначитися на якості екстракту та призвести до змін його фармакологічних властивостей.

На рис. 3.14 представлено вивчення термічної поведінки РКЕС.

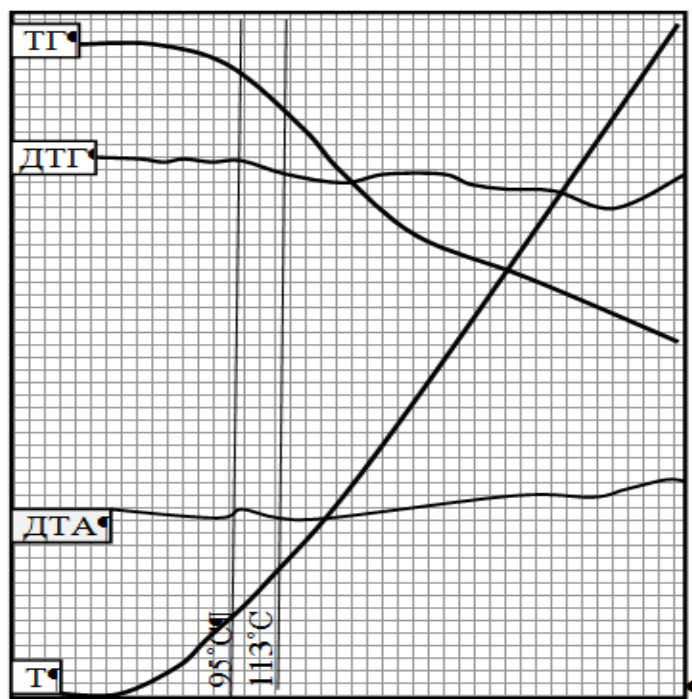


Рис. 3.14 Дериватограма родовика коренів екстракту сухого

У результаті дослідження зареєстровано зміни маси РКЕС в залежності від температури та встановлено три стадії руйнування екстракту: перша стадія – до 95°C відмічається втрата маси 6 % від наважки; друга стадія – до температури 113°C втрата маси від наважки становила 11 %; третя стадія – при температурі вище 113°C відмічається інтенсивне випінювання. На кожній зі стадій відмічалася слабо виражена ендотермічна реакція, про що свідчать ендотермічні максимуми на кривій зміни теплових ефектів.

Таким чином, до температури 95°C відмічається термостабільність БАР наявних у одержаному екстракті, що вказує на відсутність змін фізико-хімічних властивостей РКЕС.

Важливою характеристикою рослинної субстанції є ідентифікація та кількісний вміст БАР [141]. Дослідження проводили для РКЕС, що було одержано у лабораторних умовах та в умовах фармацевтичного підприємства.

Для виявлення танінів, як основної групи БАР, у РКЕС використовували загальноприйняті осадові та кольорові реакції, методика

яких подано у розділі 2, результати їх проведення для двох об'єктів екстракту представлено в таблиці 3.10.

Таблиця 3.10

Ідентифікація танінів у родовика коренів екстракті сухому

Реакції ідентифікації	Спостереження	
	об'єкт № 1	об'єкт № 2
з 1 % розчином желатини	поява каламуті, що не зникає при додаванні надлишку желатини	
із 1 % розчином хініну гідрохлориду	поява білого аморфного осаду	
з розчином ферум (III) амонію сульфату	чорно-синє забарвлення	чорно-синє забарвлення

Загальноприйнятими осадовими та кольоровими реакціями ідентифікації підтверджено наявність танінів у РКЕС, що одержано різними способами (об'єкт № 1 та об'єкт № 2).

Визначення кількісного вмісту основних груп БАР проводили за методикою, зазначеною у 2 розділі. Одержані результати наведені у таблиці 3.11.

Таблиця 3.11

Кількісний вміст біологічно активних речовин у родовика коренів екстракті сухому

Група біологічно-активних речовин	Кількісний вміст, %	
	об'єкт № 1	об'єкт № 2
Поліфенольні сполуки (у перерахунку на галову кислоту)	9,14±0,14	9,88±0,15
Флавоноїди (у перерахунку на лютеолін-7-глюкозид)	3,95±0,06	4,05±0,05
Стероїдні сполуки	3,61±0,01	3,36±0,07
Таніни (у перерахунку на пірогалол)	13,09±0,11	14,58±0,02

За результатами досліджень було виявлено, що РКЕС найбільше містить у своєму складі такі групи БАР, як таніни (у перерахунку на пірогалол) та поліфенольні сполуки (у перерахунку на галову кислоту). Відмічали кореляцію вмісту груп БАР у РКЕС, які відрізнялися умовами одержання.

Експериментальні дані щодо дослідження технологічних характеристик РКЕС внесені до таблиці 3.12.

Таблиця 3.12

**Фармако-технологічні властивості родовика
коренів екстракту сухого**

Досліджуваний параметр	Одиниця вимірювання	Значення
Текучість (метод нерухомої лійки)	с/100 г	нескінченний час
Текучість (метод лійки з вібропристроєм)		9,56±0,28
Насипна густина	г/мл	0,760±0,006
Густина після усадки	г/мл	0,834±0,005
Насипний об'єм до усадки (V_0)	г/мл	92,20±1,16
Насипний об'єм після усадки (V_{10})	г/мл	85,60±1,33
Насипний об'єм після усадки (V_{500})	г/мл	84,20±1,50
Насипний об'єм після усадки (V_{1250})	г/мл	83,70±1,50
Кут природного укусу	град	34,20±0,58
Ступінь стисливості	%	9,24±0,53
Коефіцієнт Гауснера	-	1,10±0,01

Примітка. n = 5, P = 95 %

За результатами вивчення відмічаємо, що визначення такого технологічного параметру РКЕС, як текучість, можливо лише за умов використання методу лійки з вібропристроєм, що узгоджується з прогнозованим за даними кристалографічного дослідження екстракту. Означене вказує щодо необхідності покращення даного технологічного параметра при розробці лікарської форми, що можливе додаванням певних ДР.

Кут природного укусу порошку – ще один характерологічний показник його текучості, оскільки пов'язаний з міжчастинковим тертям або опором руху між частиками. Кут природного укусу РКЕС становить $34,20 \pm 0,58$ град та вкладається в задовільний діапазон, що є прийнятним для виробництва.

Об'ємні властивості РКЕС характеризують такі параметри як насипна густина ($0,760 \pm 0,006$ г/мл) та густина після усадки ($0,834 \pm 0,005$ г/мл), які за значеннями є близькими.

Схильність порошку до пресування можливо оцінити за показником стисливості та коефіцієнтом Гауснера, для розрахунку яких брали отримані значення насипного об'єму до усадки і кінцевого об'єму після усадки (табл. 3.12). Отримані значення за загальноприйнятою шкалою текучості вказують на хорошу текучість екстракту, але вони є нехарактеристичними його властивостями.

Таким чином, здійснено комплексні дослідження з вивчення фармако-технологічних властивостей РКЕС. Одержані результати досліджень свідчать про його задовільні властивості, що уможливило одержання на його основі таблеток методом прямого пресування. Визначено доцільність введення як складових у маси для таблетування ДР з вологоадсорбуючими властивостями у зв'язку з гігроскопічністю екстракту та необхідність покращення такого технологічного показника як текучість, за рахунок опрацювання сучасних ДР.

Наступне вивчення РКЕС – дослідження якісного складу та кількісного вмісту макро- та мікроелементів. Різні розлади ШКТ спричинені порушенням

елементного статусу організму. Усі біогенні елементи у залежності від їх вмісту в живих організмах поділяють на макро-, мікро- та ультрамікроелементи [142, 143].

Дослідження з визначення вмісту макро- і мікроелементів РКЕС проводили на базі ДНУ НТК «Інститут монокристалів» НАН України (м. Харків).

На підставі результатів аналізу у РКЕС встановлено 19 елементів, серед яких встановлено значний вміст калію (1230 мг/100 г), кальцію (245 мг/100 г), натрію (165 мг/100 г), магнію (165 мг/100 г), кремнію (33 мг/100 г) та заліза (18,4 мг/100 г) [144].

Розглянемо вплив деяких з них на функції ШКТ. Так іони Na^+ та K^+ відіграють важливу роль у підтриманні мембранного потенціалу клітин та генерації нервового імпульсу, скороченні м'язів, регуляції осмотичної та кислотно-лужної рівноваги, водно-електролітному обміні, а також є регуляторами активності багатьох ферментів [145].

Іони Mg^{2+} гальмують секрецію соляної кислоти, а у великих концентраціях іони Mg^{2+} пригнічують кислотоутворюючу функцію шлунку, за рахунок пригнічення вивільнення ацетилхоліну. Недостаток Mg супроводжується зниженням імунорезистентності організму, що сприяє виникненню запальних захворювання ШКТ [146, 147].

Іони Ca^{2+} приймають участь у регуляції моторної функції ШКТ, здійсненні процесів збудження і скорочення м'язових волокон; стимулюють секреторну функцію підшлункової залози [148].

Визначено також ряд мікроелементів у незначних кількостях, які можна розташувати наступним чином: алюміній (6,1 мг/100 г) > марганець (4,1 мг/100 г) > цинк (2,0 мг/100 г) > стронцій (0,41 мг/100 г) > нікель (0,246 мг/100 г) > купрум (0,10 мг/100 г) > молібден (0,032 мг/100 г). Також знайдено незначну кількість ультрамікроелементів, а саме: плумбуму (0,041 мг/100 г), кобальту (< 0,03 мг/100 г) та сліди арсену (< 0,01 мг/100 г), кадмію (< 0,01 мг/100 г), меркурію (< 0,01 мг/100 г).

Стосовно такого мікроелемента як цинк відомо про його стимулювальний вплив на процеси клітинної проліферації, що визначає участь елемента в оновленні епітеліальних клітин слизової оболонки шлунка та кишечника і забезпечує підтримання нормальної фізіологічної функції ШКТ. Також важливу роль відіграє цинк у забезпеченні функції підшлункової залози, включаючи продукцію травних секретів, синтез та депонування інсуліну тощо [146].

Різноманітні патології ШКТ супроводжуються порушенням всмоктування заліза в кишечнику, або його втратами внаслідок ерозивно-виразкових, пухлинних чи аутоімунних запальних уражень слизової оболонки кишечника. Ці захворювання є однією з основних причин розвитку залізодефіцитної анемії [149].

Підсумовуючи одержані результати можна стверджувати, що елементний склад РКЕС увиразнює його цінність як перспективної рослинної субстанції для регулювання порушень мікро- та макроелементного балансу в організмі, зокрема захворювань ШКТ.

3.4 Вивчення стабільності родовика екстракту сухого

Вивчення стабільності РКЕС – один з найважливіших етапів розробки нових ЛЗ, метою якого є одержання даних про зміни ЛЗ під впливом факторів навколишнього середовища, встановлення оптимальних термінів його зберігання та періодів переконтролю (для субстанцій) і термінів придатності (для готових ЛФ). Дослідження проводилось згідно положень Настанови з якості «Лікарські засоби. Випробування стабільності. Настанова 42-3.3:2004».

Стабільність РКЕС вивчали шляхом закладання серій екстракту у щільно закритих флаконах на зберігання. Дослідження розробленого екстракту проводили за наступних умов температура 25 ± 2 °C, вологість 60 ± 5 %, тривалість експерименту становила 27 місяців.

Для вивчення стабільності екстракту було проведено вивчення показників якості фізико-хімічними, фармако-технологічними та мікробіологічними методами шляхом періодичного дослідження (кожні 3 місяці першого року та кожні 6 місяців другого року) основних параметрів якості екстракту згідно вимог ДФУ, а також розробленого проєкту МКЯ.

Результати вивчення стабільності зразків РКЕС наведені в табл. 3.13.

В процесі довгострокового зберігання РКЕС за усіма показникам якості не спостерігали «значних змін». Впродовж всього терміну зберігання РКЕС являв собою порошкоподібну масу, що мала темно-коричневий колір та специфічний запах. Для всіх зразків протягом терміну зберігання спостерігали появу чорно-синього забарвлення при додаванні розчину феруму (III) амонію сульфату за реакцією якої ідентифікували таніни. Фізико-хімічних показники якості екстракту не виходили за регламентовані межі.

Втрата в масі РКЕС при висушуванні на початку експерименту становила 3,77% та дещо зростала впродовж досліджуваного періоду, на прикінці якого відмічалася на рівні 4,39%, але означене вкладалося в допустимі межі.

Кількісний вміст танінів відповідав закладеним вимогам та спостерігався понад 14% протягом всього часу зберігання.

Мікробіологічну чистоту РКЕС перевіряли на момент закладання зразків та у кінці випробування, одержані значення відповідали вимогам ДФУ.

Встановлено за результатами проведених досліджень стабільність РКЕС протягом 2 років зберігання при температурі $25 \pm 2^\circ\text{C}$ та відносній вологості повітря $60 \pm 5\%$ у щільно закритих флаконах.

Таблиця 3.13

Показники стабільності родовика екстракту сухого у процесі зберігання

Термін спостереження, міс	Опис	Розчинність	Ідентифікація танінів	Загальна зола	Втрата в масі при висушуванні, %	Важкі метали	Мікробіологічна чистота	Кількісне визначення: танінів, %
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Згідно проекту МКЯ	Родовика коренів екстракт сухий представляє собою порошкоподібну масу, темно-коричневого кольору зі специфічним запахом	Легкорозчинний у воді, розчинний у етанолі, практично нерозчинний у гліцерині, оліях рослинних та мінеральних	З'являється чорно-синє забарвлення при додаванні розчину феруму (III) амонію сульфату	Не більше 10%	Не більше 5%	Не більше 0,01%	ТАМС не більше 104 КУО в 1 г. ТУМС не більше 102 в 1 г. Не більше 102 толерантних до жовчі грамнегативних бактерій в 1 г. Повинні бути відсутні <i>Salmonella</i> в 25 г, <i>E. coli</i> в 1 г.	не менше 10 % в перерахунку на пірогалол
Початкові	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	3,77±0,07	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.	14,58±0,07
3	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	3,88±0,05	Відповідає		14,08±0,13
6	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	4,02±0,06	Відповідає		14,43±0,10
9	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	4,13±0,05	Відповідає		13,96±0,11
12	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	4,16±0,03	Відповідає		14,05±0,09
18	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	4,20±0,02	Відповідає		14,37±0,12
24	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	4,27±0,03	Відповідає		14,23±0,14
27	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	4,39±0,04	Відповідає		14,30±0,13

3.5 Розробка проєкту методів контролю якості родовика екстракту сухого

Обов'язковим етапом наукових досліджень є розробка проєктів специфікації та МКЯ на одержаний РКЕС [150]. За результатами специфікації було розроблено проєкт МКЯ на одержаний екстракт, що наведено у табл. 3.14.

Таблиця 3.14

Специфікація родовика коренів екстракту сухого

Показник якості	Допустимі норми	Методи контролю
1	2	3
Опис	Порошок від коричневого до темно-коричневого кольору зі специфічним слабким запахом.	МКЯ, п. 1, візуально
Розчинність	Легкорозчинний у воді, розчинний у етанолі, практично нерозчинний у гліцерині, оліях рослинних та мінеральних.	МКЯ, п. 2
Ідентифікація: танінів	до 2 мл витяжки додають 4 краплі 1 % розчину феруму (III) амонію сульфату. Повинно з'явитись чорно-синє забарвлення.	МКЯ, п. 3
Загальна зола	Не більше 10 %	ДФУ 2.0 п. 2.4.16, МКЯ п. 4
Втрата в масі при висушуванні	Не більше 5,0 %	ДФУ 2.0 п.2.8.17, МКЯ п. 5
Важкі метали	Не більше 0,01 % (100 ppm)	ДФУ 2.0 п. 2.4.8, МКЯ п. 6

1	2	3
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. 7
Кількісне визначення танінів	Вміст танінів має бути не менше 10 % в перерахунку на пірогалол	ДФУ 2.0, п. 2.8.14, МКЯ п. 8

Опис. У результаті аналізу зразків екстракту сухого встановлено, що це порошкоподібна маса, темно-коричневого кольору зі специфічним запахом.

Розчинність. Властивість екстракту сухого розчинятись у різних розчинниках визначали за методикою, наведеною в ДФУ.

Ідентифікація. Визначення групи танінів проводили шляхом додавання 4 крапель 1 % розчину феруму (III) амонію сульфату до 2 мл витяжки у результаті чого з'явилося чорно-синє забарвлення [151].

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

Втрата в масі при висушуванні. Визначали за методикою, наведеною в ДФУ 2.0, п. 2.8.17. Значення було не більше 5 %.

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

Мікробіологічна чистота. Визначення проводили за методикою зазначеною в ДФУ 2.0, п. 2.6.12, 2.6.31, 5.1.8.

Для дослідження РКЕС на мікробіологічну чистоту було використано стандартні поживні середовища. Усі використані серії було перевірено на ростові якості відповідно нормативним документам шляхом інокуляції відповідних тест-штамів мікроорганізмів.

Вивчення проводили методом прямого посіву на рідкі поживні середовища, витримуючи зразки у термостатах, спостерігаючи за ними протягом 14 днів. Нейтралізацію антибактеріальних властивостей досліджуваних зразків проводили інактиватором – полісорбатом-80 і лецитином.

У таблиці 3.15 наведено отримані результати досліджень з вивчення мікробіологічної чистоти РКЕС.

Таблиця 3.15

**Визначення мікробіологічної чистоти родовика коренів екстракту
сухого**

Об'єкт дослідження	Число мікроорганізмів в 1 г		Мікроорганізми	
	Бактерії КУО/г	Гриби КУО/г	<i>E. coli</i>	<i>Salmonella</i>
родовика коренів екстракт сухий	< 10	< 10	—	—

Проведеними дослідженнями було встановлено відсутність мікроорганізмів *E. coli* та *Salmonella*, загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) та грибів (ТУМС) не перевищувало для ТАМС – 10^4 , для ТУМС – 10^2 . Таким чином, досліджений екстракт витримував дослідження на мікробіологічну чистоту відповідно до вимог ДФУ.

Кількісне визначення. Для кількісного визначення танінів використовували спектрофотометричний метод (довжина хвилі 760 нм в кюветі з товщиною шару 10 мм).

Випробовуваний розчин: 0,1 г (точна наважка) РКЕС поміщали у мірну колбу на 10 мл і доводили до мітки водою Р.

Сума поліфенолів. 5 мл одержаного розчину доводили водою до 25 мл. Суміш 2,0 мл одержаного розчину, 1 мл фосфорно-молібденово-вольфрамового реактиву і 10 мл води доводили розчином 290 г/л натрію карбонату до об'єму 25 мл. Через 30 хв вимірювали оптичну густину розчину за довжини хвилі 760 нм (A_1), використовуючи як компенсаційний розчин воду Р.

Поліфеноли, що не адсорбуються шкірним порошком. До 10 мл одержаного розчину додавали 0,10 г фармакопейного стандартного зразку шкірного порошку і енергійно струшували протягом 60 хв. Суміш фільтрували і доводили 5 мл фільтрату водою до об'єму 25 мл. Суміш 2,0 мл одержаного розчину, 1,0 мл фосфорно-молібденово-вольфрамового реактиву і 10 мл води доводили розчином 290 г/л натрію карбонату до об'єму 25 мл. Через 30 хв вимірювали оптичну густину розчину за довжини хвилі 760 нм (A_2), використовуючи як компенсаційний розчин воду Р.

Стандартний розчин. Безпосередньо перед випробуванням 50 мг пірогалолу розчиняли у воді і доводили об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл. 5 мл одержаного розчину доводили водою Р до об'єму 100 мл. Суміш 2 мл одержаного розчину, 1 мл фосфорно-молібденово-вольфрамового реактиву і 10 мл води доводили розчином 290 г/л натрію карбонату до об'єму 25 мл. Через 30 хв вимірювали оптичну густину розчину за довжини хвилі 760 нм (A_3), використовуючи як компенсаційний розчин воду.

Вміст танінів, у перерахунку на пірогалол (%) обчислювали за формулою:

$$X = \frac{62,5 \times (A_1 - A_2) \times m_2}{A_3 \times m_1}, \quad (3.1)$$

де: m_1 – маса випробовуваного зразку, г;
 m_2 – маса пірогалолу, г.

У ході дослідження було встановлено кількісний вміст танінів у РКЕС $14,58 \pm 0,07\%$ в перерахунку на пірогалол, що відповідає вимогам проєкту МКЯ [151].

Висновки до розділу 3

1. На підставі аналізу рослинних екстрактів, що зареєстровані на фармацевтичному ринку України, спираючись на обмеженість їх асортименту, доведено виправданість досліджень з пошуку інших рослинних об'єктів; окреслено бажаний спектр фармакологічної активності нового ЛЗ; розглядом родин ЛР сформованого переліку фітозасобів для лікування хвороб ШКТ визначено перспективність пошуку ЛРС-об'єктів серед родин Айстрові та Розоцвіті; розглянуто представників визначених родин та теоретично обґрунтовано доцільність вибору як об'єкта для вивчення – ЛРС родовика лікарського.

2. Проведеним анкетуванням спеціалістів фармації вивчено споживацькі переваги стосовно ЛЗ рослинного походження гастроентерологічної спрямованості та відзначено прихильність до них споживачів. За результатами експертної оцінки фахівців фармації серед встановлених критеріїв вибору ЛЗ споживачами, відмічено головні – ціна (28,81%) і терапевтична дія (24,05%), а найбільш затребуваною ЛФ визначено таблетки.

3. Досліджено фармако-технологічні параметри РК, що впливають на процес екстракції. Фізико-хімічними та мікробіологічними вивченнями обґрунтовано вибір оптимального екстрагенту для вилучення максимальної кількості вмісту танінів та флавоноїдів – 50% етанол. Визначено метод екстрагування (дрібна мацерація). Доведено безпечність згущення витяжки РК при температурі 60°C на вакуумному лабораторному роторному випарнику на підставі термогравіметрично встановленої відсутності руйнування БАР до температури 95°C . Запропонована технологія одержання

РКЕС в лабораторних умовах, яка апробована в умовах промислового виробництва ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС» м. Харків (акт апробації від 14.06.2017 р.).

4. Проведено дослідження властивостей одержаного РКЕС. Встановлено можливість одержання таблеток на його основі методом прямого пресування за умови введення до складу порошкових мас ДР, що поліпшують текучість та ДР з вологоадсорбуючими властивостями.

5. За результатами фізико-хімічних та мікробіологічних досліджень розроблено проєкт МКЯ на одержаний екстракт сухий. Досліджено якісний склад макро- та мікроелементів у РКЕС та виявлено 19 елементів.

6. Вивчено стабільність РКЕС, одержано результати довгострокових випробувань щодо стабільності його зберігання протягом 2 років при температурі $25 \pm 2^\circ\text{C}$ та відносній вологості $60 \pm 5\%$ у щільно закритих флаконах.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Шульга Л. І., Безкровна К. С., Пересадько І. Г., Безценна Т. С. Дослідження компонентного складу фітопрепаратів для терапії захворювань шлунково-кишкового тракту. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2018. Вип. 30. С. 674–683. (Особистий внесок: участь у формулюванні мети, узагальненні отриманих даних, підготовці статті).

2. Shulga L. I., Bezкровна K. S., Soldatov D. P., Osolodchenko T. P. Burnet roots extract dry: study of pharmaco-technological and antibacterial properties. *Annals of Mechnikov Institute*. 2019. № 3. P. 39–43. (Особистий внесок: участь у проведенні фармако-технологічних досліджень, узагальнення отриманих результатів мікробіологічного вивчення, підготовка статті).

3. Bezкровна К. S., Shulga L. I., Domar N. A. Pharmaco-technological and thermogravimetric researches of burnet roots in optimization of the process of obtainment of extract dry. *Norwegian Journal of development of the International Science*. 2019. № 36, Vol. 2. P. 44–49. (*Особистий внесок: участь у плануванні та виконанні експериментальних досліджень, узагальнення отриманих результатів та їх статистична обробка, підготовка статті*).

4. Безкровна К. С., Тартинська Г. С., Шульга Л. І. Ідентифікація та визначення кількісного вмісту дубильних речовин у сухому екстракті родовика лікарському (*Sanguisorba officinalis* L.). *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : зб. наук. пр. Харків : НФаУ, 2018. Вип. 5. С. 37–39. (*Особистий внесок: участь у виконанні експериментальних досліджень, узагальнення отриманих результатів, підготовка статті*).

5. Безкровная К. С., Шульга Л. И. Экспериментальное обоснование выбора концентрации экстрагента новой растительной субстанции: методологический аспект. *Фармация: наука, образование, инновации и производство* : материалы республиканской науч.-практ. конф. с междунар. участием, Ташкент, 16-17 ноября 2017 г. С. 148–149.

6. Bezкровна К. S., Shulga L. I. Approaches to evaluation of consumer choices to drugs of vegetable gastronethological directions. *Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики* : матеріали VI Міжнар. наук.-практ. дист. конф., Харків, 22-23 березня 2018 р. Харків : НФаУ, 2018. С. 330–331.

7. Безкровна К. С. Вивчення технологічних параметрів родовика кореневищ та коренів. *Всеукраїнський медичний журнал молодих вчених ХИСТ*. 2018. Вип. 20. С. 415.

8. Bezкровна К. S., Shulga L. I. The expediency creation of new drugs on a plant basis orienting on preference of consumers. *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження* :

матеріали I Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., Харків, 5 квітня 2018 р. Харків : НФаУ, 2018. С. 4.

9. Bezкровна К. S. Study of the thermal behavior of Burnet rhizomes and roots by the termogravymetric method – based on the development of the technology of think extract. *Topical issues of new drugs development* : матеріали XXV Міжнар. наук.-практ. конф. молодих учених та студентів, Харків, 18-20 квітня, 2018 р. Харків : НФаУ, 2018. С. 134–135.

10. Безкровна К. С., Шульга Л. І. Вивчення кристалографічних показників нової рослинної субстанції на основі родовика лікарського. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Тернопіль, 27-28 вересня, 2018 р. Тернопіль : ТДМУ, 2018. С. 62.

11. Bezкровна К. S., Shulga L. I. Mineral composition of the new plant substance of Burnet rhizomes and roots. *Topical issues of new medicines development* : матеріали XXVI Міжнародної наук.-практ. конф. молодих учених та студентів, Харків, 10-12 квітня 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. С. 38.

12. Безкровна К. С., Шульга Л. І. Передумови одержання субстанції з рослинної сировини родовика лікарського та її дослідження. *Хімія природних сполук* : матеріали V Всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Тернопіль, 30-31 травня 2019 р. Тернопіль : ТДМУ, 2019. С. 11–12.

13. Shulga L. I., Bezкровна К. S. Substantiation of expediency of obtaining a new extract on the basis of consideration of assortment of extracts (substances) available on the domestic pharmaceutical market. *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. уч., присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України у 2 т., Харків, 19-20 вересня 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. С. 197–198.

14. Шульга Л. І., Безкровна К. С., Кисличенко В. С., Журавель І. О. Ідентифікація та кількісне визначення танінів у родовика коренів екстрактів сухому / Інформ. лист МОЗ України № 56-2020. Київ, 2020. 4 с.

РОЗДІЛ 4

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ РОДОВИКА ЕКСТРАКТУ СУХОГО

4.1 Обґрунтування вмісту родовика екстракту сухого у складі твердої лікарської форми

Попередньо проведеними дослідженнями фізико-хімічних та технологічних властивостей РКЕС було встановлено доцільність розробки таблеток на його основі. Проте, перед введенням екстракту сухого у ЛФ необхідно провести його фармакологічні дослідження, якими дослідити активність РКЕС та визначити умовноефективну дозу.

Скринінгові дослідження з визначення умовноефективної дози РКЕС за гастропротекторною активністю проводили на моделі гострої спирто-преднізолонової виразки шлунка у щурів в широкому діапазоні доз: від 1 мг/кг до 100 мг/кг на дев'яти експериментальних групах тварин за методикою наведеною, що наведена у розділі 2.

В якості препарату порівняння було обрано «Обліпихи олію» (ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», м. Житомир, Україна), як аналог за походженням, ЛЗ отриманий з обліпихи плодів, який має широку сферу застосування, зокрема, використовується у гастроентерологічній практиці, оскільки стимулює процеси загоєння при ураженнях слизових оболонок, чинить певну антибактеріальну (пригнічує ріст бактерій), обволікаючу та жовчогінну дію. Препарат порівняння вводили в дозі 0,4 мл/кг (відповідає дозі, що застосовується в клінічній практиці при лікуванні виразкової хвороби шлунка), розрахованої за допомогою коефіцієнта видової чутливості.

РКЕС та препарат порівняння вводили внутрішньошлунково у лікувально-профілактичному режимі (за 1 год до та через 1 год після введення спирто-преднізолонової суміші).

Одержані результати дослідження наведені у таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

Гастропротекторна активність родовика коренів екстракту сухого

Дослідна група	Ступінь ураження слизової, бали	% тварин з виразками	Виразковий індекс	Противи-разкова активність, %
Інтактний контроль	0,00±0,00	0,00	0,00	—
Контрольна патологія	2,00±0,46*	62,50	1,25	—
Родовика екстракт, 1,0 мг/кг	1,75±0,25*/***	62,50	1,09	12,50
Родовика екстракт, 5,0 мг/кг	0,38±0,18**	25,00	0,09	81,00
Родовика екстракт, 10,0 мг/кг	0,38±0,26**	25,00	0,09	81,00
Родовика екстракт, 25,0 мг/кг	0,88±0,30*	50,00	0,44	56,00
Родовика екстракт, 50,0 мг/кг	1,38±0,18*/***	50,00	0,69	31,00
Родовика екстракт, 100,0 мг/кг	1,50±0,19*/***	62,50	0,94	25,00
Обліпихи олія, 0,4 мл/кг	0,38±0,18**	25,00	0,09	81,00

Примітки:

1. * – відмінність достовірна по відношенню до групи інтактного контролю;
2. ** – відмінність достовірна по відношенню до групи контрольної патології;
3. *** – відмінність достовірна по відношенню до тварин, яких лікували обліпихи олією.

Спостереження показали, що внутрішньошлункове введення спирто-преднізолонової суміші супроводжується розвитком функціональних порушень з боку ШКТ та морфологічних змін у слизовій оболонці шлунка. У тварин з групи контрольної патології було виявлено здуття шлунка,

гіперемію та набряк слизової оболонки, чисельні крововиливи та виразкові дефекти. Показник СУ в цій групі становив $2,00 \pm 0,46$ бали, а виразкові дефекти було виявлено у 62,5% тварин, ВІ дорівнював 1,25.

Виразність змін слизової оболонки шлунка тварин, яким вводили РКЕС, значною мірою залежала від дози. Так, стан слизової оболонки шлунка тварин, яким вводили РКЕС в дозі 1,0 мг/кг майже не змінювався порівняно з групою контрольної патології: СУ складав $1,75 \pm 0,25$ бали, виразкові дефекти також виявлялися у 62,5% тварин, а ВІ становив 1,09.

Введення РКЕС в більших дозах супроводжувалося розвитком позитивних змін різного ступеня виразності (залежно від дози) у слизовій оболонці шлунка піддослідних тварин. Ці зміни зводилися до зменшення виразності гіперемії, набряку та геморагічних змін у слизовій оболонці шлунка, а також частоти виявлення виразок. В дозах 5 та 10 мг/кг РКЕС чинив виразний та співставляюваний гастропротекторний ефект. Так, показник СУ у тварин цих груп становив $0,38 \pm 0,18$ та $0,38 \pm 0,26$ бали відповідно, частка тварин з виразками зменшувалася до 25%, а ВІ – до 0,09 в обох випадках. ПА становила 81,0% у означених групах.

Подальше збільшення дози РКЕС супроводжувалося поступовим зменшенням виразності гастропротекторної дії. У тварин, яким вводили РКЕС в дозі 25 та 50 мг/кг, показник СУ складав $0,88 \pm 0,30$ та 1,38 бали відповідно, виразки виявлялися у 50% піддослідних тварин, а ВІ досягав 0,44 та 0,69 відповідно. Введення РКЕС в дозі 100 мг/кг вже практично не було пов'язано з будь-яким позитивним впливом на слизову оболонку шлунка та не зменшувало виразності патологічних змін СУ становила 1,50 бали, частка тварин з виразками – 62,5%, ВІ – 0,94.

Зменшення ефективності РКЕС в умовах спирто-преднізолонової виразки шлунка при підвищенні дози 25 мг/кг та вище узгоджується з даними літератури про негативний вплив високих доз танінів на слизову оболонку шлунка, оскільки саме таніни є ключовою групою БАР у РКЕС.

Препарат порівняння «Обліпихи олія» також виявляв в умовах спирто-преднізолонової виразки шлунка виразні гастропротекторні властивості та зменшував показник СУ до $0,38 \pm 0,18$ балів, частку тварин з виразками – 25%, ВІ – 0,09, ПА складала 81,0%. За виразністю гастропротекторної дії та противиразковою активністю обліпихи олія в дозі 0,4 мл/кг не відрізняється від РКЕС, що використовували в дозах 5 та 10 мг/кг.

Таким чином, результати скринінгового дослідження гастропротекторної дії РКЕС, яке було проведено у широкому діапазоні доз, показали, що досліджуваний екстракт виявляє виразну противиразкову активність у відносно низьких дозах 5,0 та 10,0 мг/кг та виявлявся значним обмеженням розвитку патологічних змін у слизовій оболонці шлунка: зменшенням середнього СУ слизової оболонки шлунка, зниженням частки тварин з виразками та, відповідно, ВІ. Не було виявлено суттєвої різниці у виразності гастропротекторного ефекту при застосуванні досліджуваного екстракту в дозах 5,0 та 10,0 мг/кг, зазначений ефект також можна порівняти з ефектом препарату порівняння обліпихи олією в дозі 0,4 мл/кг. Оскільки РКЕС при введенні у дозах 5,0 та 10,0 мг/кг виявляв співставлявану, то для подальших досліджень доцільно було обрати меншу дозу (5,0 мг/кг) [152].

Таким чином, в ході скринінгових досліджень, що були проведені на моделі спирто-преднізолонового ураження слизової оболонки шлунка у щурів, була визначена його умовноефективна доза, що дорівнює 5,0 мг/кг.

На підставі розрахунку умовноефективної дози для щурів, спираючись на коефіцієнти видової чутливості було визначено добову дозу РКЕС для людини та встановлено оптимальний вміст РКЕС на таблетку, який дорівнював 40 мг.

4.2 Вибір допоміжних речовин як складових для отримання таблеток на основі родовика екстракту сухого

Серед способів одержання твердих ЛФ з рослинними екстрактами найбільш поширений метод вологої грануляції, проте враховуючи високу гігроскопічність екстрактів сухих, вода, що використовується у процесі вологої грануляції може призвести до незворотних хімічних процесів. Тому пряме пресування є оптимальним способом одержання таблеток з сухими рослинними екстрактами. Корегування фармако-технологічних властивостей порошкових мас для таблетування проводиться шляхом введення до їх складу ДР, що необхідні для одержання таблеток методом прямого пресування, забезпечували точність їх дозування, міцність, розпадання та стабільність у процесі зберігання [70, 77, 153–156].

Значної популярності набувають ДР нового покоління, що характеризуються добрим пресуванням, текучістю та змішуванням з діючою речовиною. Однією з таких є ProSolv SMCC, що представляє собою суміш МКЦ та двоокису кремнію, при застосуванні якого покращується текучість порошкових мас [157, 158]. Ще однією ДР з унікальними властивостями є Neusilin, що являє собою гранули аморфного алюмометасилікату магнію. Додавання його до складу таблеткових мас дозволяє зменшити силу пресування таблеток та збільшити їх міцність (за рахунок цього час розпадання таблеток збільшується) [159, 160]. Слід відмітити, що Neusilin також слугує адсорбційним носієм при підготовці твердих самоемульгованих систем доставки діючих речовин, тим самим, допомагає покращити розчинність важкорозчинних у воді активних фармацевтичних інгредієнтів.

Таку ДР, як лудіпрес використовують для покращення пресування та текучості порошкових мас для таблетування та розчинності таблеток. Речовина являє собою суміш лактози та коллідонів. До групи ДР, що покращують розчинність таблеток відносять кросповідон. Цінність даної ДР

у складі порошкових мас з екстрактами у тому, що він гідрофільний та здатний вбирати воду[161, 162].

Одним з підходів, який використовується науковцями при визначенні складових ДР при розробці рецептур таблеток, є застосування методів математичного планування експерименту, що дозволяє оперативно вирішити завдання пошуку та отримати достовірні результати [163–165].

Для вибору оптимального складу таблеток з РКЕС було обрано 25 ДР (більшість з яких сучасні, широко застосовуються у процесі виробництва таблеток методом прямого пресування), що розподілено на п'ять груп-факторів (наповнювачі на основі цукрів та МКЦ, розпушуючі, ковзні та змащувальні речовини) (табл. 4.2) [70, 166]. Вивчення п'яти груп-факторів проводили за допомогою одного з планів дисперсійного аналізу, а саме гіпергреко-латинського квадрату 5×5 . Кожен фактор вивчали на п'яти рівнях.

Таблиця 4.2

**Досліджувані при розробці таблеток з родовика екстрактом сухим
допоміжні речовини**

Фактори	Рівень фактору	Допоміжні речовини
1	2	3
А – наповнювачі на основі цукрів	a ₁	компрі-цукор
	a ₂	лудіпрес
	a ₃	парлітол 200 SD
	a ₄	таблетоза 80
	a ₅	парлітол 500 DC
В – наповнювачі на основі мікрокристалічної целюлози	b ₁	мікроцелак 100
	b ₂	просолв 90
	b ₃	МКЦ 101
	b ₄	МКЦ 112
	b ₅	МКЦ 200

1	2	3
С – розпушуючі речовини	c ₁	кросповідон XL 10
	c ₂	натрію кроскармелоза
	c ₃	крохмаль преджелатизований
	c ₄	крохмаль картопляний
	c ₅	натрію крохмальгліколят
D – ковзні речовини	d ₁	неуселін UFL 2
	d ₂	неуселін US 2
	d ₃	тальк
	d ₄	аеросил 300
	d ₅	аеросил 175
Е – змащувальні речовини	e ₁	магнію стеарат
	e ₂	кальцію стеарат
	e ₃	кислота стеаринова
	e ₄	натрію лаурилсульфат
	e ₅	поліетиленгліколь-4000

За результатами фармако-технологічних досліджень РКЕС та досліджень науковців було обрано наступний склад та кількість ДР для одержання таблеток масою 120 мг методом прямого пресування: наповнювачі на основі цукрів (фактор А) – 24 мг, наповнювачі на основі МКЦ (фактор В) – 36,8 мг, розпушуючі речовини (фактор С) – 9,6 мг, ковзні речовини (фактор D) – 8,4 мг, змащувальні речовини (фактор Е) – 1,2 мг [97, 167]. Фармакологічними дослідженнями було розраховано умовноефективну дозу РКЕС, що становить 40 мг. При розрахунку вмісту ДР слід враховувати, що кількість кальцію стеарату, магнію стеарату, кислоти стеаринової не повинна перевищувати 1%; аеросилу – 10%. За матрицею планування експерименту, яка наведена у таблиці 4.3 одержували 25 зразків порошкових мас, що вивчали у двох повторностях. Результати досліджень, які також наведені у таблиці 4.3, піддавали дисперсійному аналізу, визначали значущі групи ДР, порівнювали їх у межах досліджуваної групи за значущістю впливу на фармако-технологічні показники.

Таблиця 4.3

Матриця планування експерименту для гіпер-греко-латинського квадрату та результати дослідження порошкових мас

№	Фактори/рівні					Відгуки											
	A	B	C	D	E	y ₁	y' ₁	y ₂	y' ₂	y ₃	y' ₃	y ₄	y' ₄	y ₅	y' ₅	y ₆	y' ₆
1	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	e ₁	78,98	73,83	0,522	0,582	0,618	0,692	15,62	17,66	1,19	1,21	32	30
2	a ₁	b ₂	c ₂	d ₂	e ₂	18,99	17,68	0,499	0,505	0,582	0,589	14,19	14,12	1,17	1,17	32	31
3	a ₁	b ₃	c ₃	d ₃	e ₃	33,22	31,67	0,517	0,536	0,671	0,696	22,94	23,00	1,30	1,30	32	33
4	a ₁	b ₄	c ₄	d ₄	e ₄	45,27	47,70	0,379	0,358	0,444	0,421	14,69	15,17	1,17	1,18	35	33
5	a ₁	b ₅	c ₅	d ₅	e ₅	35,33	39,17	0,458	0,448	0,543	0,542	15,84	17,20	1,19	1,21	31	32
6	a ₂	b ₁	c ₂	d ₃	e ₄	34,57	33,95	0,561	0,555	0,693	0,680	18,96	18,36	1,23	1,22	36	35
7	a ₂	b ₂	c ₃	d ₄	e ₅	82,75	77,04	0,349	0,353	0,435	0,438	19,77	19,44	1,25	1,24	33	32
8	a ₂	b ₃	c ₄	d ₅	e ₁	67,96	69,96	0,373	0,372	0,492	0,480	24,31	22,62	1,32	1,29	31	31
9	a ₂	b ₄	c ₅	d ₁	e ₂	41,08	40,38	0,552	0,556	0,690	0,698	19,93	20,24	1,25	1,26	21	23
10	a ₂	b ₅	c ₁	d ₂	e ₃	21,48	21,81	0,482	0,494	0,631	0,627	23,48	21,12	1,31	1,27	22	24
11	a ₃	b ₁	c ₃	d ₅	e ₂	43,66	42,52	0,417	0,422	0,524	0,521	20,46	18,84	1,26	1,23	28	24
12	a ₃	b ₂	c ₄	d ₁	e ₃	23,81	23,43	0,488	0,493	0,584	0,587	16,36	16,03	1,20	1,19	28	26
13	a ₃	b ₃	c ₅	d ₂	e ₄	20,50	20,57	0,525	0,507	0,601	0,591	12,50	14,28	1,15	1,17	19	21
14	a ₃	b ₄	c ₁	d ₃	e ₅	59,86	60,84	0,487	0,489	0,644	0,633	24,23	20,06	1,32	1,31	25	27
15	a ₃	b ₅	c ₂	d ₄	e ₁	116,60	110,98	0,354	0,356	0,457	0,459	22,49	22,38	1,30	1,29	30	31
16	a ₄	b ₁	c ₄	d ₂	e ₅	54,06	57,65	0,603	0,605	0,730	0,763	17,32	20,26	1,21	1,26	16	14
17	a ₄	b ₂	c ₅	d ₃	e ₁	41,23	36,43	0,631	0,648	0,696	0,748	9,33	13,33	1,10	1,15	27	27
18	a ₄	b ₃	c ₁	d ₄	e ₂	89,00	92,04	0,383	0,391	0,493	0,499	22,26	21,66	1,29	1,28	24	24
19	a ₄	b ₄	c ₂	d ₅	e ₃	80,49	75,64	0,439	0,446	0,560	0,567	21,50	21,25	1,28	1,27	26	25
20	a ₄	b ₅	c ₃	d ₁	e ₄	46,35	42,15	0,556	0,567	0,698	0,739	20,33	23,27	1,26	1,30	38	37
21	a ₅	b ₁	c ₅	d ₄	e ₃	53,71	58,76	0,382	0,384	0,490	0,508	21,98	23,41	1,28	1,32	27	28
22	a ₅	b ₂	c ₁	d ₅	e ₄	47,01	45,63	0,421	0,423	0,548	0,543	23,27	22,01	1,30	1,28	24	24
23	a ₅	b ₃	c ₂	d ₁	e ₅	22,00	21,31	0,525	0,539	0,683	0,676	23,14	20,23	1,30	1,26	19	21
24	a ₅	b ₄	c ₃	d ₂	e ₁	12,65	13,16	0,546	0,554	0,633	0,661	13,73	16,32	1,16	1,20	27	27
25	a ₅	b ₅	c ₄	d ₃	e ₂	15,64	15,06	0,601	0,619	0,720	0,780	18,75	20,55	1,23	1,26	26	26

Примітки: перша та друга повторність відповідно, де: y₁ та y'₁ – текучість порошкових мас, с/100 г; y₂ та y'₂ – насипна густина порошкових мас, г/см³; y₃ та y'₃ – насипна густина після усадки порошкових мас, г/см³; y₄ та y'₄ – ступінь стисливості порошкових мас; y₅ та y'₅ – коефіцієнт Гауснера порошкових мас; y₆ та y'₆ – кут природного укусу порошкових мас, град

Першочергово було визначено вплив ДР на такий показник як текучість, що вказує на здатність твердих частинок (порошків) текти у вертикальному напрямку за заданих умов. Вплив п'яти груп-факторів на текучість порошкових мас з РКЕС можливо відобразити наступним чином: $D > A > E > C > B$. Отже, найсуттєвіший вплив на текучість мас для таблетування чинять ковзні речовини, серед яких найкращу текучість сумішей для таблетування забезпечує неуселін US 2 (25,85 с/100 г), який виявив переваги над тальком (36,25 с/100 г), неуселіном UFL 2 (41,33 с/100 г), аеросилом 175 (54,74 с/100 г) та аеросилом 300 (77,38 с/100 г) (рис. 4.1).

Ковзні речовини

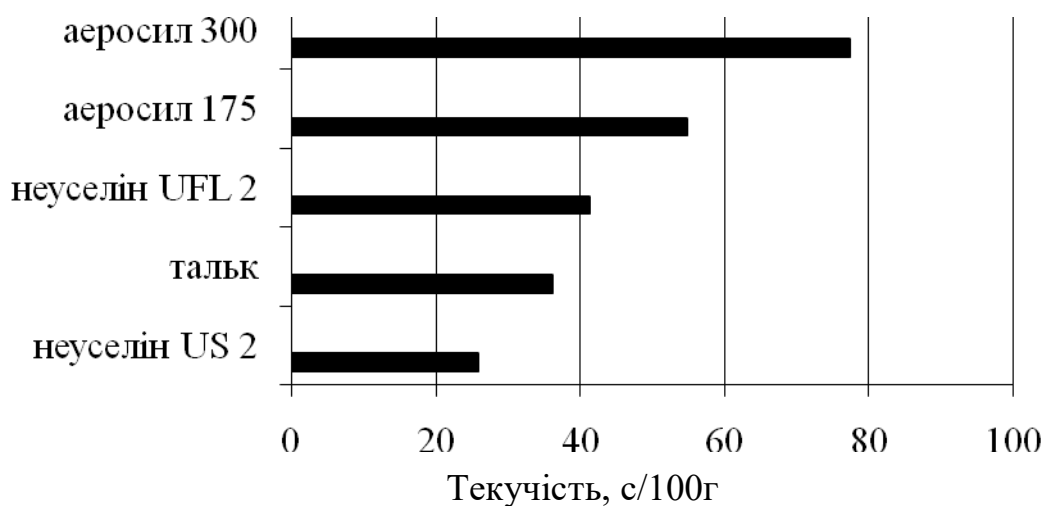


Рис. 4.1 Вплив ковзних речовин на текучість порошкових мас для таблетування з родовика екстрактом сухим

Детальніше вплив фактора А – наповнювачів на основі цукрів можливо зобразити у наступному вигляді $a_5 > a_1 > a_2 > a_3 > a_4$: парлітол 500 DC (30,49 с /100 г) > компрі-цукор (42,18 с/100 г) > лудіпрес (49,10 с/100 г) > парлітол 200 SD (52,27 с/100 г) > таблетоза 80 (61,50 с/100 г).

Ранжований ряд змащувальних речовин зображуємо наступним чином: натрію лаурилсульфат (38,37 с/100 г) > кальцію стеарат (41,61 с/100 г) >

кислота стеаринова (42,40 с/100 г) > поліетиленгліколь-4000 (ПЕГ-4000) (51,00 с/100 г) > магнію стеарат (62,18 с/100 г).

Серед розпушуючих речовин найкраща текучість порошкових мас із натрієм крохмальгліколятом (38,72 с/100 г), що має перевагу над крохмалем картопляним (42,05 с/100 г), крохмалем преджелатизованим (42,52 с/100 г), натрію кроскармелозою (53,22 с/100 г) та кросповідоном XL 10 (59,05 с/100 г).

Вплив фактора В – наповнювачів на основі МКЦ зображуємо рядом: $b_2 > b_5 > b_3 > b_4 > b_1$: просолв 90 (41,40 с/100 г) > МКЦ 200 (46,46 с/100 г) > МКЦ 101 (46,82 с/100 г) > МКЦ 112 (47,71 с/100 г) > мікроцелак 100 (53,17 с/100 г).

Наступний технологічний параметр, що визначали – насипна густина, що виражає співвідношення маси неущільненого зразка до його об'єму, включаючи внесок міжчастинкового вільного об'єму. Вимірювали показник у градуйованому циліндрі. Ранжований ряд виглядає наступним чином: $D > A > C > B > E$. Найсуттєвіший вплив на насипну густина для таблетування чинять ковзні речовини, серед яких найкращу насипну густина сумішей забезпечує тальк (0,564 г/см³), який виявив переваги над неуселіном UFL 2 (0,538 г/см³), неуселіном US 2 (0,532 г/см³), аеросилом 175 (0,422 г/см³), аеросилом 300 (0,369 г/см³) (рис. 4.2).

Вплив наповнювачів на основі цукрів на насипну густина має такий вигляд: $a_4 > a_5 > a_1 > a_2 > a_3$: таблетоза 80 (0,527 г/см³) > парлітол 500 DC (0,499 г/см³) > компрі-цукор (0,480 г/см³) > лудіпрес (0,465 г/см³) > парлітол 200 SD (0,454 г/см³).

При дослідженні впливу фактору С (розпушуючих речовин) на насипну густина отримали наступні результати: натрію крохмальгліколят (0,509 г/см³) > крохмаль картопляний (0,489 г/см³) > крохмаль преджелатизований (0,482 г/см³) > натрію кроскармелоза (0,478 г/см³) > кросповідон XL 10 (0,467 г/см³).

Ковзні речовини

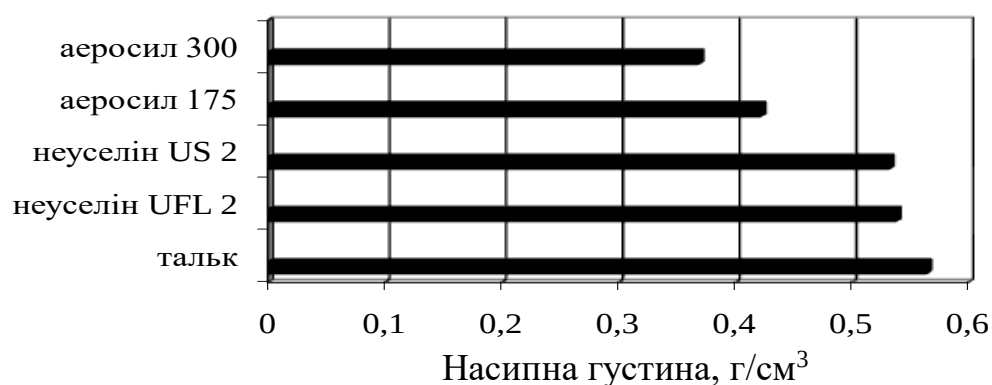


Рис. 4.2 Вплив ковзних речовин на насипну густину порошкових мас для таблетування з родовика екстрактом сухим

Вплив фактора В – наповнювачів на основі МКЦ на насипну густину зображуємо наступним рядом: $b_1 > b_5 > b_2 = b_4 > b_3$: мікроцелак 100 ($0,503 \text{ г/см}^3$) > МКЦ 200 ($0,494 \text{ г/см}^3$) > МКЦ 112 ($0,481 \text{ г/см}^3$) = просолв 90 ($0,481 \text{ г/см}^3$) > МКЦ 101 ($0,467 \text{ г/см}^3$).

Ранжований ряд переваг змащувальних речовин на насипну густину розташовуємо наступним чином: кальцію стеарат ($0,495 \text{ г/см}^3$) > магнію стеарат ($0,494 \text{ г/см}^3$) > ПЕГ 4000 ($0,486 \text{ г/см}^3$) > натрію лаурилсульфат ($0,485 \text{ г/см}^3$) > кислота стеаринова ($0,466 \text{ г/см}^3$).

Ще одним важливим показником для прямого пресування таблеток є густина після усадки порошків. Ранжований ряд впливу факторів на означений параметр зразків сумішей з РКЕС відображуємо наступним чином: $D > A > B$ при статистичній незначущості факторів Е та С. Найсуттєвіший вплив на густину після усадки порошків для таблетування чинять ковзні речовини, серед означеної групи найкращу насипну густину сумішей забезпечує тальк ($0,696 \text{ г/см}^3$), який виявив переваги над неуселіном UFL 2 ($0,667 \text{ г/см}^3$), неуселіном US 2 ($0,641 \text{ г/см}^3$), аеросилом 175 ($0,532 \text{ г/см}^3$), аеросилом 300 ($0,464 \text{ г/см}^3$) (рис. 4.3).

Найбільший вплив на насипну густину після усадки порошкових мас серед наповнювачів на основі цукрів чинить таблетоза 80 ($0,649 \text{ г/см}^3$), а наступні місця займають парлітол 500 DC ($0,624 \text{ г/см}^3$), лудіпрес ($0,586 \text{ г/см}^3$), компрі-цукор ($0,580 \text{ г/см}^3$) та парлітол 200 SD ($0,560 \text{ г/см}^3$).



Рис. 4.3 Вплив ковзних речовин на насипну густину після усадки порошкових мас для таблетування з родовика екстрактом сухим

Вплив фактора В – наповнювачів на основі МКЦ на насипну густину після усадки порошкових мас зображуємо наступним рядом: мікроцелак 100 ($0,503 \text{ г/см}^3$) > МКЦ 200 ($0,494 \text{ г/см}^3$) > МКЦ 112 ($0,481 \text{ г/см}^3$) = просолв 90 ($0,481 \text{ г/см}^3$) > МКЦ 101 ($0,467 \text{ г/см}^3$).

Далі розраховували показник стисливості. Ранжований ряд впливу факторів представлений наступним чином: $C > B > D > A > E$. Визначено, що суттєвий вплив на даний показник мають розпушувачі. Найнижчий показник серед яких мають порошкові маси при використанні натрію крохмальгліколяту (16,80), що має переваги над крохмалем картопляним (18,61), натрієм кроскармелозою (19,66), крохмалем преджелатизованим (19,81) та кросповідоном XL 10 (21,14) (рис. 4.4).

Вплив наповнювачів на основі МКЦ можна проілюструвати наступним ранжованим рядом: просолв 90 (16,8) > МКЦ 112 (18,7) > мікроцелак 100 (19,2) > МКЦ 200 (20,5) > МКЦ 101 (20,7).

Вплив фактора D – ковзні речовини на показник стисливості зображуємо наступним чином: неуселін US 2 (16,73) > тальк (18,95) > неуселін UFL 2 (19,28) > аеросил 300 (20,33) > аеросил 175 (20,73).

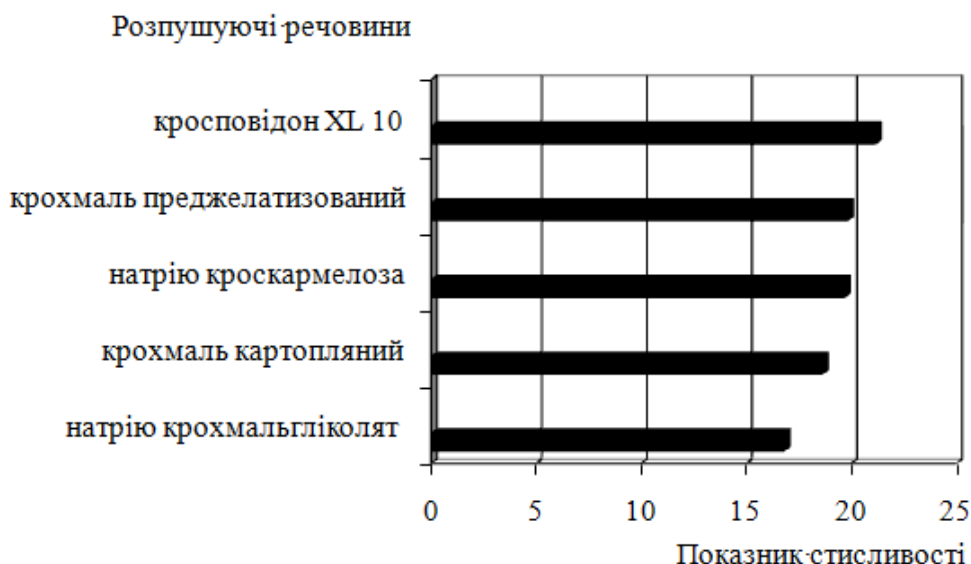


Рис. 4.4 Вплив розпушуючих речовин на показник стисливості порошкових мас для таблетування з родовика екстрактом сухим

Найменший показник серед наповнювачів на основі цукрів на параметр стисливості має компрі-цукор (17,04), що має перевагу над парлітолем 200 SD (18,76), таблетозою 80 (19,05), парлітолем 500 DC (20,34) та лудіпресом (20,82).

Вплив змащувальних речовин на показник стисливості зображуємо у наступному ряду: магнію стеарат (17,78) > натрію лаурилсульфат (18,28) > кальцію стеарат (19,10) > ПЕГ-4000 (19,75) > кислота стеаринова (21,11).

Схильність порошку до пресування можливо оцінити за показником стисливості та коефіцієнтом Гауснера, для розрахунку яких брали отримані значення насипного об'єму до усадки і кінцевого об'єму після усадки. Тому наступний параметр визначення серед фармако-технологічних показників – коефіцієнт Гауснера.

Ранжований ряд впливу факторів на означений фармако-технологічний показник сумішей з РКЕС можливо відобразити наступним чином: $D > A > E > C > B$. Отже, найсуттєвіший вплив на коефіцієнт Гауснера чинять ковзні речовини, а ранжований ряд має вигляд: $d_2 > d_1 = d_3 > d_4 = d_5$: неуселін US 2 (1,21) > неуселін UFL 2 (1,24) = тальк (1,24) > аеросил 300 (1,26) = аеросил 175 (1,26) (рис. 4.5).

Вплив наповнювачів на основі цукрів на коефіцієнт Гауснера зображуємо наступним чином: компрі-цукор (1,21) > таблетоза 80 (1,24) = парлітол 200 SD (1,24) > парлітол 500 DC (1,26) > лудіпрес (1,26).

Вплив змашувальних речовин зображуємо рядом: магнію стеарат (1,22) > натрію лаурилсульфат (1,23) > кальцію стеарат (1,24) > ПЕГ-4000 (1,26) > кислота стеаринова (1,27).

Ковзні речовини

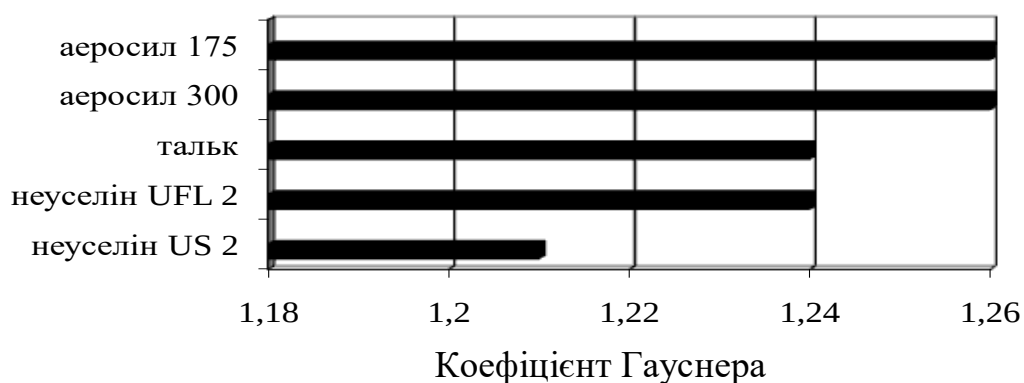


Рис. 4.5 Вплив ковзних речовин на коефіцієнт Гауснера порошкових мас для таблетування з родовика екстрактом сухим

Серед розпушуючих речовин найсуттєвішу перевагу має натрію крохмальгліколят (1,21), потім крохмаль картопляний (1,23) > натрію кроскармелоза (1,25) = крохмаль преджелатизований (1,25) > кросповідон XL 10 (1,28).

Вплив наповнювачів на основі МКЦ зображуємо наступним чином: просолв 90 (1,21) > мікроцелак 100 (1,24) = МКЦ 112 (1,24) > МКЦ 200 (1,26) > МКЦ 101 (1,27).

Наступний показник – кут природного укусу, що є ще одним характерологічним показником текучості порошкових мас і характеризує їх здатність до отримання таблеток методом прямого пресування. Чим менше значення кута природного укусу, тим більша здатність порошкових мас до пресування.

Ранжований ряд впливу факторів на означений фармако-технологічний показник сумішей з РКЕС можливо відобразити наступним чином: A > D > C > E > B. Отже, найсуттєвіший вплив на кут природного укусу для таблетування чинять наповнювачі на основі цукрів, а ранжований ряд переваг має вигляд: $a_5 > a_4 > a_3 > a_2 > a_1$. Найменший кут природного укусу сумішей для таблетування з РКЕС серед означених наповнювачів забезпечує парлітол 500 DC (24,9 °C), який виявив переваги над таблетозою 80 (25,8 °C), парлітолом 200 SD (25,9 °C), лудіпресом (28,8 °C), компрі-цукром (32,10 °C) (рис. 4.6).

Наповнювачі на основі цукрів



Рис. 4.6 Вплив наповнювачів на основі цукрів на кут природного укусу порошкових мас для таблетування з родовика екстрактом сухим

Вплив ковзних речовин на кут природного укусу зображуємо таким ранжованим рядом: неуселін US 2 (23,3°C) > неуселін UFL 2 (27,5°C) > аеросил 175 (27,6°C) > тальк (29,4°C) > аеросил 300 (29,7°C).

Серед розпушуючих речовин найкращий результат на кут природного укусу показали кросповідон XL 10 (25,6°C) та натрію крохмальгліколят (25,6°C). Наступні позиції займають крохмаль картопляний (26,6°C), натрію кроскармелоза (28,6°C) та крохмаль преджелатизований (31,1°C).

Вплив змащувальних речовин на кут природного укусу можна представити наступним рядом: ПЕГ-4000 (25°C) > кальцію стеарат (25,9°C) > кислота стеаринова (27,1°C) > магнію стеарат (29,3°C) > натрію лаурилсульфат (30,2°C).

Вплив наповнювачів на основі МКЦ на кут природного укусу порошкових мас для таблетування можна проілюструвати наступним чином: МКЦ 101 (25,5°C) > МКЦ 112 (26,9°C) > мікроцелак 100 (27°C) > просолв 90 (28,4°C) > МКЦ 200 (29,7°C).

Фармако-технологічні властивості порошкових мас вказують на можливість одержання таблеток (діаметром 7 мм) методом прямого пресування, що і було наступним етапом наших досліджень. Дослід повторювали двічі, отримані таблетки піддавали фармако-технологічним дослідженням. Матриця планування експерименту та результати дослідження фармако-технологічних властивостей таблеток наведені у таблиці 4.4.

Враховуючи різність порошкових мас за насипним об'ємом середня маса таблеток від серії до серії теж була різною, не зважаючи на однаковий діаметр матриці. Аналізуючи отримані дані, щодо однорідності маси таблеток (120 мг) на основі РКЕС було встановлено, що однорідність дозування маси таблеток не перевищувала допустимої норми ($\pm 7,5\%$). На однорідність дозування маси таблеток впливають наступні фактори: $E > D > B$, при статистичній незначущості факторів A та C .

Таблиця 4.4

Матриця планування експерименту та результати дослідження таблеток

№	Фактори/рівні					Відгуки									
	A	B	C	D	E	y ₇	y' ₇	y ₈	y' ₈	y ₉	y' ₉	y ₁₀	y' ₁₀	y ₁₁	y' ₁₁
1	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	e ₁	3	3	3,59	2,91	0,37	0,34	114,8	118,8	11,4	13,7
2	a ₁	b ₂	c ₂	d ₂	e ₂	5	5	3,11	2,36	0,20	0,21	159,2	159,4	9,8	10,4
3	a ₁	b ₃	c ₃	d ₃	e ₃	5	5	3,37	2,68	0,39	0,47	56,4	53,4	19,4	20,8
4	a ₁	b ₄	c ₄	d ₄	e ₄	3	3	3,16	2,68	2,06	1,77	110,6	105,2	44,7	46,1
5	a ₁	b ₅	c ₅	d ₅	e ₅	3	3	2,24	2,43	0,68	0,64	24,6	25	7,4	9,6
6	a ₂	b ₁	c ₂	d ₃	e ₄	5	5	3,27	2,61	0,37	0,33	89,0	91,6	8,2	7,5
7	a ₂	b ₂	c ₃	d ₄	e ₅	3	3	3,09	2,66	0,45	0,58	75,4	82,4	51,0	49,8
8	a ₂	b ₃	c ₄	d ₅	e ₁	3	3	3,34	2,38	0,32	0,38	145,8	152,4	49,2	48,7
9	a ₂	b ₄	c ₅	d ₁	e ₂	4	4	2,98	2,52	0,26	0,32	167,6	163	46,7	45,1
10	a ₂	b ₅	c ₁	d ₂	e ₃	3	3	2,85	2,53	0,55	0,51	98,0	99,4	6,1	7,4
11	a ₃	b ₁	c ₃	d ₅	e ₂	3	3	3,02	2,44	0,32	0,34	57,2	59,4	16,5	14,7
12	a ₃	b ₂	c ₄	d ₁	e ₃	3	3	3,20	2,70	0,34	0,39	102,0	103,8	50,3	49,4
13	a ₃	b ₃	c ₅	d ₂	e ₄	3	3	2,96	2,24	0,12	0,07	125,2	116,4	12,3	13,7
14	a ₃	b ₄	c ₁	d ₃	e ₅	3	3	1,72	1,78	0,25	0,26	77,8	79,8	6,4	8,6
15	a ₃	b ₅	c ₂	d ₄	e ₁	4	3	4,18	3,47	2,08	2,39	99,8	98,4	4,0	5,3
16	a ₄	b ₁	c ₄	d ₂	e ₅	3	2	2,07	2,01	0,88	0,91	50,0	41,6	17,9	15,2
17	a ₄	b ₂	c ₅	d ₃	e ₁	3	3	3,62	2,68	0,55	0,48	32,0	30,6	8,5	9,8
18	a ₄	b ₃	c ₁	d ₄	e ₂	3	3	2,75	2,37	0,29	0,45	128,0	124,4	30,5	28,4
19	a ₄	b ₄	c ₂	d ₅	e ₃	3	3	1,73	1,39	1,49	1,42	28,4	27,8	1,9	3,3
20	a ₄	b ₅	c ₃	d ₁	e ₄	3	3	3,20	2,10	0,26	0,28	127,0	129	12,8	14,1
21	a ₅	b ₁	c ₅	d ₄	e ₃	2	2	2,94	3,41	5,36	6,48	10,0	13,0	9,4	8,4
22	a ₅	b ₂	c ₁	d ₅	e ₄	2	3	2,85	2,34	0,40	0,45	35,8	39,2	6,8	5,5
23	a ₅	b ₃	c ₂	d ₁	e ₅	3	3	2,27	1,67	0,31	0,30	71,0	73,4	10,7	10
24	a ₅	b ₄	c ₃	d ₂	e ₁	5	4	2,70	2,34	0,29	0,21	50,6	52,4	58,5	56,3
25	a ₅	b ₅	c ₄	d ₃	e ₂	4	5	3,04	2,68	0,58	0,56	32,6	32,2	34,8	34

Примітки: перша та друга повторність відповідно, де: y₇ та y'₇ – засипка матриці, бали; y₈ та y'₈ – однорідність маси таблеток %; y₉ та y'₉ – стираність таблеток, %; y₁₀ і y'₁₀ – стійкість таблеток до роздавлювання, Н; y₁₁ і y'₁₁ – час розпадання таблеток,

Серед змащувальних речовин найбільший вплив на однорідність дозування маси таблеток має ПЕГ-4000 (2,19%). Дещо гірші результати отримано при введенні в порошкову масу кислоти стеаринової 2,68%, кальцію стеарату 2,72%, натрію лаурилсульфату 2,74% та магнію стеарату 3,12% (рис. 4.7).



Рис. 4.7 Вплив ковзних речовин на однорідність дозування маси таблеток з родовика екстрактом сухим

Найкращі результати у групі D – ковзні речовини отримано при введенні до порошкової маси аеросилу 175 (2,42%), найгірші – при введенні аеросилу 300 (3,07%).

Серед групи наповнювачів на основі МКЦ найбільший вплив на однорідність мас виявляє МКЦ 112 (2,4%), наступні місця займають МКЦ 101 (2,6%), мікроцелак 100 (2,82%), просолв 90 (2,86%), МКЦ 200 (2,87%).

Наступним визначали такий параметр як стійкість таблеток до роздавлювання. Даний показник характеризує пресованість таблеток. При діаметрі таблетки 7 мм стійкість до роздавлювання повинна становити не нижче 20 Н.

Вплив якісних факторів на стійкість таблеток до роздавлювання відображає наступний ряд: $A > D > E > B > res > C$ («res» – показник взаємодії рівнів, що вказує на можливість змін вивчених показників під впливом інших факторів).

Серед ДР групи наповнювачів на основі цукрів найбільший вплив на стійкість таблеток до роздавлювання має лудіпрес (116,46 Н). Наступні місця займають компрі-цукор (92,74 Н), парлітол 200 SD (91,98 Н), таблетоза 80 (71,88 Н), парлітол 500 DC (41,02 Н) (рис. 4.8).

Структуроутворювачі на основі цукрів

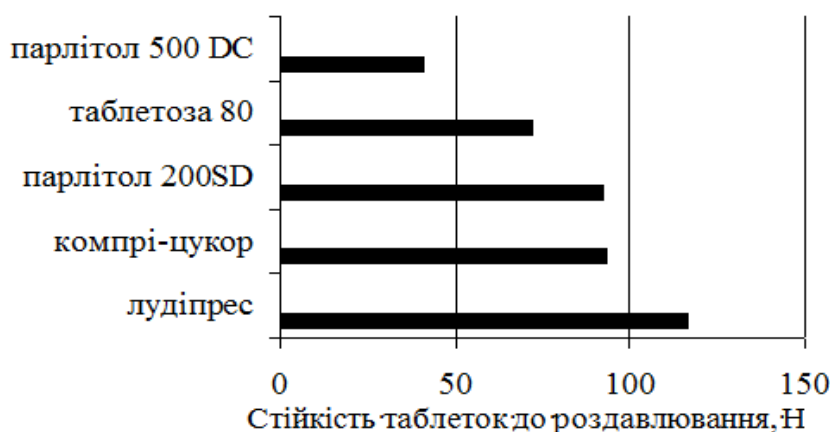


Рис. 4.8 Вплив наповнювачів на основі цукрів на стійкість таблеток до роздавлювання з родовика екстрактом сухим

Ранжований ряд ковзних речовин виглядає наступним чином: неуселін UFL 2 (117 Н) > неуселін US 2 (95,22 Н) > аеросил 300 (84,72 Н) > аеросил 175 (59,56 Н) > тальк (57,54 Н).

Вплив фактора Е – змашувальні речовини на стійкість таблеток до роздавлювання зображуємо наступним рядом: $e_2 > e_4 > e_1 > e_5 > e_3$: кальцію стеарат (108,3 Н) > натрію лаурилсульфат (96,90 Н) > магнію стеарат (89,56 Н) > ПЕГ-4000 (60,10 Н) > кислота стеаринова (59,22 Н).

Серед наповнювачів на основі МКЦ найбільший вплив чинить МКЦ 101 (104,64 Н), а наступні місця займають МКЦ 112 (86,32 Н), просолв 90 (81,98 Н), МКЦ 200 (76,60 Н), мікроцелак 100 (64,54 Н).

Ранжований ряд розпушуючих речовин зображуємо наступним чином: кросповідон XL 10 (91,6 Н) > натрію кроскармелоза (89,8 Н) > крохмаль картопляний (87,62 Н) > крохмаль преджелатизований (74,32 Н) > натрію крохмальгліколят (70,74 Н).

Розпадання таблеток – один із фармако-технологічних критеріїв визначення їх якості. Відповідно до вимог ДФУ час розпадання таблеток не покритих оболонкою повинен не перевищувати 15 хв. Вплив факторів які вивчалися на час розпадання таблеток зображемо наступним чином: $C > B > A > D > res > E$.

Найбільший вплив на даний фактор мають розпушувачі, лідером серед яких є натрію кроскармелоза (7,11 хв), що має перевагу над кросповідоном XL 10 (12,48 хв), натрію крохмальгліколятом (17,09 хв), крохмалем преджелатизований (31,39 хв) та крохмалем картопляним (39,03 хв) (рис. 4.9).

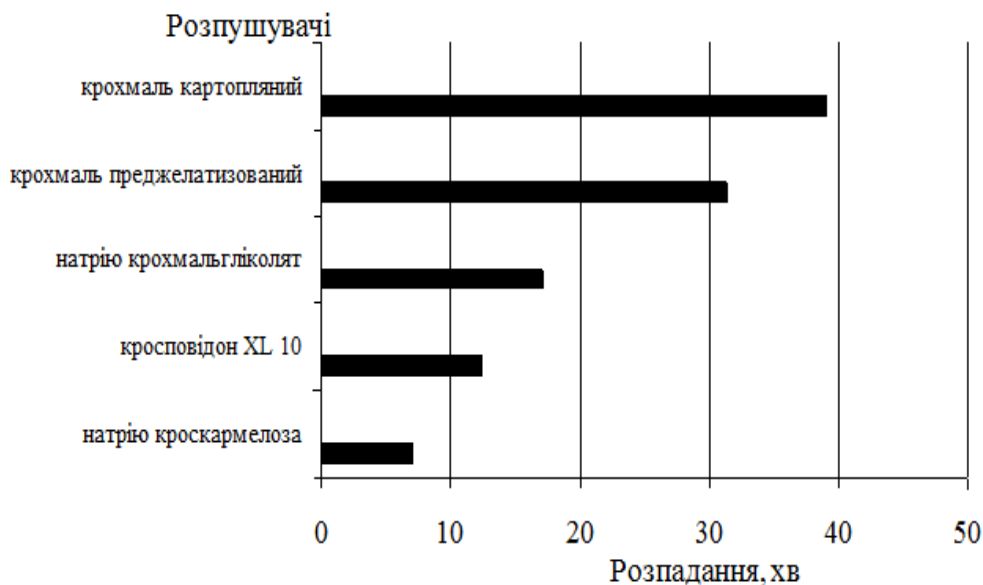


Рис. 4.9 Вплив розпушувачів на розпадання таблеток з родовика екстрактом сухим

Серед наповнювачів на основі МКЦ найшвидше розпадання забезпечує мікроцелак 100 (12,29 хв), поступаються даній ДР МКЦ 200 (13,55 хв), МКЦ 101 (24,37 хв), просолв 90 (25,13 хв), МКЦ 112 (31,76 хв).

Вплив наповнювачів на основі цукрів на розпадання таблеток можна зобразити наступним ранжируванням рядом переваг: таблетоза 80 (14,24 хв) > парлітол 200 SD (18,12 хв) > компрі-цукор (19,33 хв) > парлітол 500 DC (23,44 хв) > лудіпрес (31,97 хв).

Ранжований ряд впливу ковзних речовин на розпадання таблеток з РКЕС можна зобразити наступним чином: $d_3 > d_5 > d_2 > d_1 > d_4$: тальк (15,80 хв) > аеросил 175 (16,36 хв) > неуселін US 2 (20,76 хв) > неуселін UFL 2 (26,42 хв) > аеросил 300 (27,76 хв).

Найшвидше розпадання таблеток серед змащуючих речовин забезпечує натрію лаурилсульфат (17,17 хв), що має перевагу над кислотою стеариною (17,64 хв), ПЕГ-4000 (18,66 хв), магнію стеаратом (26,54 хв), кальцію стеаратом (26,54 хв).

Вплив ДР на стираність таблеток з РКЕС можна зобразити наступним рядом переваг: $D > E > B > C > res > A$. Найнижчі результати стираності серед ковзних речовин забезпечує неуселін UFL 2 (0,31 %), наступні місця займають неуселін US 2 (0,39 %), тальк (0,42 %), аеросил 175 (0,64 %), аеросил 300 (2,19%) (рис 4.10).

Ранжований ряд переваг змащувальних речовин можна зобразити наступним чином: кальцію стеарат (0,35 %) > ПЕГ 4000 (0,53%) > натрію лаурилсульфат (0,61 %) > магнію стеарат (0,74 %) > кислота стеаринова (1,74 %).

Серед наповнювачів на основі МКЦ найнижчий показник стираності при використанні МКЦ 101 (0,31 %), що має перевагу перед просолвом 90 (0,40 %), МКЦ 112 (0,83 %), МКЦ 200 (0,85 %), мікроцелаком 100 (1,57 %).

Вплив розпушуючих речовин на стираність таблеток зображуємо наступним чином: $c_3 > c_1 > c_4 > c_2 > c_5$: крохмаль преджелатизований (0,36 %) > кросповідон XL 10 (0,39 %) > крохмаль картопляний (0,82 %) > натрію кроскармелоза (0,91 %) > натрію крохмальгліколят (1,50 %).

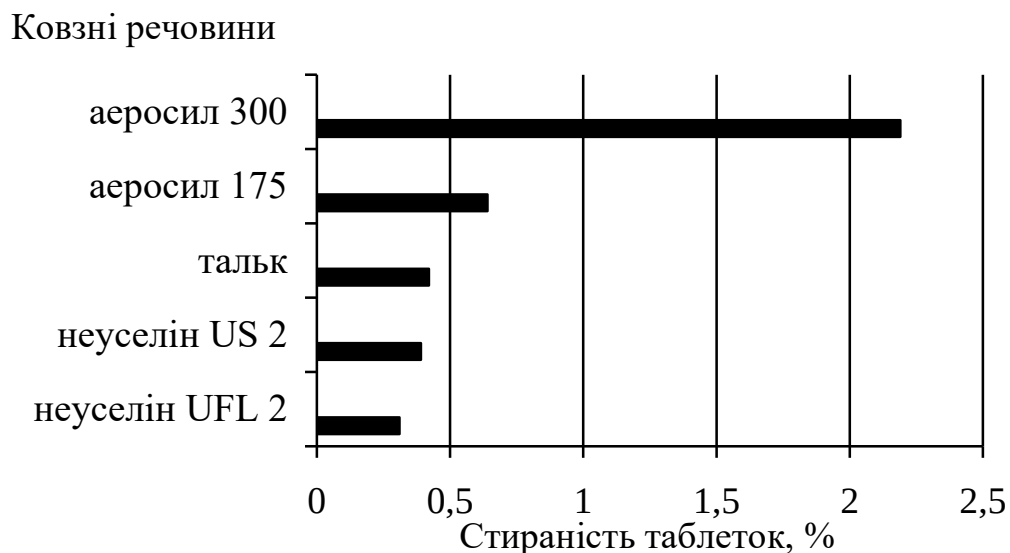


Рис. 4.10 Вплив ковзних речовин на стираність таблеток з родовика екстрактом сухим

Найменшу стираність таблеток серед наповнювачів на основі цукрів забезпечує лудіпрес (0,42 %), що має перевагу перед парлітолом 200 SD (0,66 %), компрі-цукром (0,71 %), таблетозою 80 (0,71 %), парлітолом 500 DC (1,49 %).

При пресуванні таблеток на основі РКЕС було оцінено процес пресування за п'ятибальною шкалою, критерії оцінки – засипка матриці, зусилля виштовхування таблеток з матриці, налипання порошкової маси маси до прес інструменту: 5 балів – матриця засипається однорідно, порошкова маса і таблетки не підлипають до прес-інструменту, таблетки виштовхуються без особливого зусилля; 4 бали – майже однорідно засипається матриця, на пуансонах є незначний наліт, але таблетна маса і таблетки до пуансонів не підлипають, таблетки виштовхуються з прикладенням зусилля; 3 бали – неоднорідно засипана матриця, таблетна маса і таблетки злегка підлипають до пуансонів, таблетка виштовхується з прикладанням зусилля; 2 бали – матриця не засипається таблетованою масою, таблетки прилипають до прес-інструменту і пошкоджуються [168].

Вплив ДР на засипку матриці порошкових мас зображуємо наступним чином: $D > C > A = E > \text{ges}$ при статистичній незначущості фактора В.

Ранжований ряд переваг впливу ковзних речовин виглядає наступним чином: $d_3 > d_2 > d_1 > d_4 = d_5$: тальк (4,1 бали) > неуселін US 2 (3,6 бали) > неуселін UFL 2 (3,2 бали) > аеросил 300 (2,9 бали) = аеросил 175 (2,9 бали).

Серед розпушувачів найбільший вплив на засипку матриці має натрію кроскармелоза (3,9 бали), поступаються їй крохмаль преджелатизований (3,7 бали), крохмаль картопляний (3,2 бали), натрію крохмальгліколят (3,0 бали), кросповідон XL 10 (2,9 бали).

Вплив фактора А – наповнювачів на основі цукрів на засипку матриці зображуємо наступним ранжованим рядом переваг: $a_1 > a_2 > a_5 > a_3 > a_4$: компрі-цукор (3,8 бали) > лудіпрес (3,6 бали) > парлітол 500 DC (3,3 бали) > парлітол 200 SD (3,1 бали) > таблетоза 80 (2,9 бали).

Ранжований ряд впливу змащувальних речовин на засипку матриці виглядає наступним чином: кальцію стеарат (3,9 бали) > магнію стеарат (3,4 бали) > натрію лаурилсульфат (3,3 бали) > кислота стеаринова (3,2 бали) > ПЕГ-4000 (2,9 бали).

Одержано різні ряди переваг, що значно ускладнюють вибір оптимальних ДР для наступного етапу досліджень. Тому застосовують функцію бажаності, яка є узагальненим показником (рис. 4.11). Для цього первинні результати по відгуках $y_7, y_7' - y_{11}, y_{11}'$ за методикою, що наведена у монографії переводять в безрозмірні величини [97].

Отримані результати функції бажаності піддавали дисперсійному аналізу. На основі порівняння середніх значень для рівнів вивчених факторів з використанням функції бажаності отримано наступний ряд переваг: $D > C > B > res > E > A$.

Серед ковзних речовин найбільший вплив на функцію бажаності забезпечує тальк (0,648), який має перевагу над неуселіном US 2 (0,510), неуселіном UFL 2 (0,443), аеросилом 175 (0,234), аеросилом 300 (0,124).

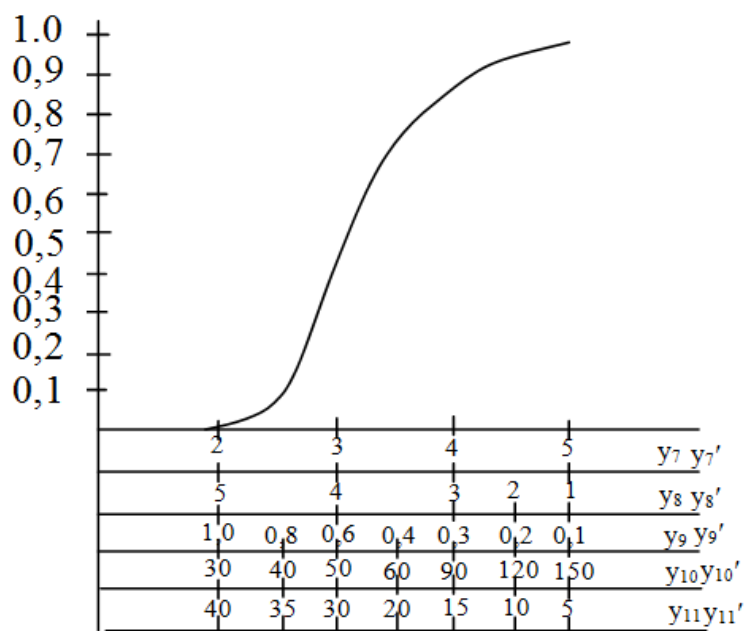


Рис. 4.11 Функція бажаності результатів дослідження

Розпушувачі на зведений показник функцію бажаності (рис. 4.11) впливають наступним чином: перше місце обіймає кросповідон XL 10 (0,592), друге – натрію кроскармелоза (0,512), наступні – крохмаль преджелатизований (0,435), натрію крохмальгліколят (0,324), крохмаль картопляний (0,100) відповідно.

Найкращі показники функції бажаності серед наповнювачів на основі МКЦ забезпечує МКЦ 101 (0,570), яка має перевагу над мікроцелаксом 100 (0,490), МКЦ 200 (0,411), просолвом 90 (0,341), МКЦ 112 (0,149).

Серед фактору Е – змащувані речовини найкращі результати має натрію лаурилсульфат (0,521), який виявив переваги над кальцієм стеаратом (0,520), ПЕГ-4000 (0,385), кислотою стеариноюю (0,280), магнію стеаратом (0,256).

Серед вивчених наповнювачів на основі цукрів найкращі значення функції бажаності досліджуваних таблеток забезпечує компрі-цукор (0,533), який має перевагу над парлітолом 200 SD (0,444), таблетозою 80 (0,422), лудіпресом (0,311), парлітолом 500 DC (0,252).

Далі за результатами відгуків y_7 , y_7-y_{11} , y_{11} будували ряди переваг (лідерів) за кожним із значущих факторів, використовуючи для цього суму місць рівнів вивчених якісних факторів (чим менша сума місць, яку займає рівень вивченого фактора, тим ефективніший він за впливом на сумарний показник) [97]. Будували рейтингові таблиці за кожною з груп, на підставі отриманих балів, із вивчених якісних факторів.

У таблиці 4.5 наведено рейтингове розміщення ДР фактору А.

Таблиця 4.5

Рейтингове розміщення наповнювачів на основі цукрів

№ з/п	Відгук	Рейтингове місце				
		1	2	3	4	5
1	Однорідність маси таблеток	незначущий фактор				
2	Стиранність таблеток	лудіпрес	парлітол 200 SD	компрі цукор / таблетоза 80	парлітол 500 DC	-
3	Стійкість таблеток до роздавлювання	лудіпрес	компрі цукор	парлітол 200 SD	таблетоза 80	парлітол 500 DC
4	Розпадання таблеток	таблетоза 80	парлітол 200 SD	компрі цукор	парлітол 500 DC	лудіпрес
5	Засипка матриці	компрі цукор	лудіпрес	парлітол 500 DC	парлітол 200 SD	таблетоза 80

Серед наповнювачів на основі цукрів перше місце обіймають компрі-цукор та лудіпрес (по 9 балів), наступні місця займають парлітол 200 SD (11 балів), таблетоза 80 (13 балів), парлітол 500 DC (16 балів) відповідно.

Рейтингове розміщення наповнювачів на основі МКЦ виглядає наступним чином (табл. 4.6): МКЦ 102 (7 балів) > МКЦ 112 (11 балів) > просолв 90 (13 балів) > мікроцелак 100 (14 балів) > МКЦ 500 (15 балів).

**Рейтингове розміщення наповнювачів на основі мікрокристалічної
целюлози**

№ з/п	Відгук	Рейтингове місце				
		1	2	3	4	5
1	Однорідність маси таблеток	МКЦ 112	МКЦ 102	мікроцеллак 100	МКЦ 200	просолв 90
2	Стиранність таблеток	МКЦ 102	просолв 90	МКЦ 112	МКЦ 200	мікроцеллак 100
3	Стійкість таблеток до роздавлювання	МКЦ 102	МКЦ 112	просолв 90	МКЦ 200	мікроцеллак 100
4	Розпадання таблеток	мікроцеллак 100	МКЦ 200	МКЦ 102	просолв 90	МКЦ 112
5	Засипка матриці	незначущий фактор				

Серед розпушувачів (фактор С) перше місце займає натрію кроскармелоза (8 балів), наступні місця – кросповідон XL 10 (10 балів), крохмаль преджелатизований (11 балів), крохмаль картопляний (14 балів), натрію крохмальгліколят (17 балів) (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Рейтингове розміщення розпушувачів

№ з/п	Відгук	Рейтингове місце				
		1	2	3	4	5
1	2	3	4	5	6	7
1	Однорідність маси таблеток	незначущий фактор				
2	Стиранність таблеток	крохмаль преджелатизований	кросповідон XL 10	крохмаль картопляний	натрію кроскармелоза	натрію крохмальгліколят
3	Стійкість таблеток до роздавлювання	кросповідон XL 10	натрію кроскармелоза	крохмаль картопляний	крохмаль преджелатизований	натрію крохмальгліколят

Продовж. табл. 4.7

1	2	3	4	5	6	7
4	Розпадання таблеток	натрію кроскар-мелоза	кроспо-відон XL 10	натрію крохмаль-гліколят	крохмаль преджелатизований	крохмаль картопляний
5	Засипка матриці	натрію кроскар-мелоза	крохмаль преджелатизований	крохмаль картопляний	натрію крохмаль-гліколят	кроспо-відон XL 10

Серед вивчених зразків ковзних речовин (фактор D) отримали наступний ряд переваг: неуселін US 2 та неуселін UFL 2 по 11 балів, тальк – 14 балів, аеросил 175 – 15 балів, аеросил 300 – 22 бали (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Рейтингове розміщення ковзних речовин

№ з/п	Відгук	Рейтингове місце				
		1	2	3	4	5
1	Однорідність маси таблеток	аеросил 175	неуселін US 2	неуселін UFL 2	тальк	аеросил 300
2	Стиранність таблеток	неуселін UFL 2	неуселін US 2	тальк	аеросил 175	аеросил 300
3	Стійкість таблеток до роздавлювання	неуселін UFL 2	неуселін US 2	аеросил 300	аеросил 175	тальк
4	Розпадання таблеток	тальк	аеросил 175	неуселін US 2	неуселін UFL 2	аеросил 300
5	Засипка матриці	тальк	неуселін US 2	неуселін UFL 2	аеросил 300 / аеросил 175	-

Серед змащувальних речовин (фактор E) отримали наступний ряд переваг: кальцію стеарат 11 балів, натрію лаурилсульфат 13 балів, ПЕГ–4000 15 балів, магнію стеарат та кислота стеаринова по 18 балів (табл.4.9).

Рейтингове розміщення змащувальних речовин

№ з/п	Відгук	Рейтингове місце				
		1	2	3	4	5
1	Однорідність маси таблеток	ПЕГ–4000	кислота стеаринова	кальцію стеарат	натрію лаурилсульфат	магнію стеарат
2	Стиранність таблеток	кальцію стеарат	ПЕГ–4000	натрію лаурилсульфат	магнію стеарат	кислота стеаринова
3	Стійкість таблеток до роздавлювання	кальцію стеарат	натрію лаурилсульфат	магнію стеарат	ПЕГ–4000	кислота стеаринова
4	Розпадання таблеток	натрію лаурилсульфат	кислота стеаринова	ПЕГ–4000	магнію стеарат	кальцію стеарат
5	Засипка матриці	кальцію стеарат	магнію стеарат	натрію лаурилсульфат	кислота стеаринова	ПЕГ–4000

За результатами проведених досліджень розроблено оптимальний склад таблеток під умовною назвою «Гастро-Сан», одержаних методом прямого пресування (маса таблетки 120 мг):

родовика коренів екстракт сухий	40 мг (33,3%);
компрі-цукор	24 мг (20%);
просолв 90	36,8 мг (30,7%);
натрію кроскармелоза	9,6 мг (8%);
неуселін US 2	8,4 мг (7%);
кальцію стеарат	1,2 мг (1%).

4.3 Дослідження з розробки технології таблеток Гастро-Сан

На основі ряду проведених експериментальних досліджень запропоновано оптимальну технологію виробництва таблеток Гастро-Сан (рис. 4.12) та проєкти ТР з врахуванням технологічного обладнання

виробничої дільниці ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка» (м. Харків), що апробовано від 31.08.2020 р.

Розглянемо постадійно технологію виробництва таблеток Гастро-Сан.

Вхідний контроль. Сировина, допоміжні, друковані та пакувальні матеріали надходили на відповідні склади підприємства, де зберігались відповідно до вимог МКЯ ЛЗ, нормативних документів, а також Правил пожежної безпеки в Україні (НАПБ А. 01.001-2014).

Сировина і матеріали ідентифікували контрольними талонами «Карантин» і передавали в карантинну зону до отримання результатів аналізу і дозволу на використання. Кожна серія сировини, допоміжних і пакувальних матеріалів проходила вхідний контроль якості відповідно до МКЯ ЛЗ, нормативних документів, специфікацій на вхідний контроль.

Відбір проб сировини, матеріалів первинної упаковки і друкованих матеріалів здійснював відділ контролю якості (ВКЯ) відповідно до вимог СРМ в спеціально відведених приміщеннях. Вхідний контроль проводили в лабораторії відділу контролю якості, результати контролю заносили в аналітичний листок. Після отримання дозволу ВКЯ на використання контрольні талони ВКЯ «Карантин» замінювали контрольними талонами ВКЯ «Дозволено до використання» відповідно до РП. На виробництво сировина і матеріали надходили з аналітичними листками і контрольними талонами ВКЯ «Дозволено до використання». Отримання вихідної сировини, первинної упаковки і пакувальних матеріалів зі складу і передача на виробництво проводили відповідно до вимог СРМ.

Міжопераційний контроль. Контроль показників під час технологічного процесу здійснювали в лабораторії технологічного контролю (приміщення № 208), яка є структурним підрозділом ВКЯ.

Для виключення можливості перехресної контамінації препаратів різних фармакологічних груп в процесі виробництва лікарських засобів передбачені наступні заходи:

- організація виробництва лікарських засобів методом «кампанії»;

- використання технологічної тари (проміжні ємності для зважування сировини, зберігання мас для таблетування і таблеток нерозфасованих), яка щільно закривається кришками;
- фізичне розділення зон зберігання проміжної продукції (система зберігання на піддонах і стелажне зберігання) і система ідентифікаційних етикеток відповідно до СРМ.

Стадія 1. Підготовка сировини і матеріалів. Операцію просіювання проводили в приміщенні підготовки сировини, зважування – в приміщенні зважування (чисті приміщення). На вібраційному ситі ZS-350. Просів зважених компонентів проводили на вагах електронних для статичного зважування AD-5H, вагах з пандусом ТВ4-300-0,1-Н (1000-1000)-12h відповідно до їх здатності зважування.

В процесі підготовки і зважування контролювали наявність дозволу ВКЯ на використання сировини у виробництві, № сита, масу підготовленої сировини. По закінченню просіювання і зважування ємності з підготовленими компонентами закривали кришками, маркували та передавали на наступні стадії.

Стадія 2. Отримання маси для таблетування. Одержання маси для таблетування проводили в приміщенні змішування (чисте приміщення). Сировину завантажували за допомогою вакуумного завантажувача в V-подібний змішувач і змішували. Готову масу для таблетування вивантажували, зважували на вагах платформених DB-60H для статичного зважування і передавали в приміщення карантинного зберігання (чисте приміщення) до отримання результатів аналізу на відповідність згідно специфікації.

У процесі змішування контролювали відповідність рецептурі маси завантажуваних інгредієнтів, час перемішування, якість проміжного продукту згідно специфікації, кількість маси для таблетування.



Рис. 4.12 Технологічна схема виготовлення таблеток Гастро-Сан

Стадія 3. Таблетування і знепилювання. Операцію таблетування проводили в приміщенні таблетування (чисте приміщення) на роторному таблетпресі ZP 500. Проводили налаштування параметрів роботи таблетпресу: середня маса, геометричні параметри; перевіряли перші отримані таблетки за показником: розпадання. В процесі таблетування проводили знепилення таблеток за допомогою обезпилювача та контроль таблеток на металеві включення за допомогою металодетектора PRAKASH ENGINEERING WORKS, модель PE MD, готові кондиційні таблетки самопливом вивантажували в ємності, закривали кришками і ідентифікували етикетками, зважували на вагах лабораторних електронних CERTUS BALANCE CBA-300-0,005, вагах платформених DB-60H для статичного зважування та передавали в приміщення зберігання напівпродуктів, до отримання результатів аналізу на відповідність специфікації.

Кондиційні нерозфасовані таблетки з дозволом ВКЯ з приміщення зберігання напівпродуктів передавали на наступну стадію.

В процесі таблетування контролювали наявність дозволу ВКЯ на використання маси для таблетування, геометричні параметри, основний тиск, глибину наповнення, швидкість обертання ротора, зовнішній вигляд і середню масу таблеток, розпадання, якість напівпродукту згідно специфікації, вихід.

Стадія 4. Фасування таблеток. Фасування таблеток здійснювали в приміщенні фасування (чисте приміщення) на автоматичній блістерній пакувальній машині HAV-250E по 10 штук в блістер.

Перед початком фасування візуально звіряли фольгу на відповідність оригінал-макету графічного оформлення.

Задавали параметри процесу відповідно до особливостей матеріалів для первинної упаковки – температура формоутворення, температура термосклеювання. Встановлювали номер серії та термін придатності. Отримували перші зразки незаповнених блістерів; при відповідності їх

встановленим вимогам проводили операцію фасування таблеток у блістер. Таблетки в первинній упаковці передавали на наступну стадію.

Зразок незаповненого блістера прикладали до протоколу пакування серії.

Контролювали наявність дозволу ВКЯ на використання таблеток, маркування, номер серії, термін придатності, зовнішній вигляд блістерів, якість склейки, вихід.

Стадія 5. Маркування та пакування. Перед початком маркування та пакування візуально звіряли пачки, групові етикетки та інструкції для медичного застосування на відповідність оригінал-макету графічного оформлення.

Маркування пачок здійснювали в приміщенні маркування (некласифіковане приміщення) за допомогою машини для нанесення маркування (за відсутності маркування друкарським способом), наносили термін придатності і номер серії. Маркування групових етикеток здійснювали в приміщенні маркування за допомогою ручного штамп.

Перед початком пакування перевіряли маркування пачок і групових етикеток на відповідність номера серії і терміну придатності.

Пакування здійснювали у приміщенні пакування (некласифіковане приміщення) на столах для пакування.

Зразки друкованих (промаркованих) матеріалів прикладали до протоколу пакування серії.

Упаковку блістерів №10 здійснювали вручну на столах для пакування по 1 блістеру і 1 інструкції для медичного застосування в пачки.

Контролювали маркування, номер серії, термін придатності, зовнішній вигляд, комплектність упаковки, вихід.

Після завершення технологічного процесу залишки перерахованої промаркованої друкованої продукції знищували згідно СРМ. Протоколювали факт знищення в Акті.

Проводили відбір проб готової продукції згідно СРМ для проведення контролю на відповідність вимогам МКЯ ЛЗ.

Стадія 6. Карантинне зберігання готової продукції. Готову продукцію зберігали у приміщенні карантинного зберігання, ідентифіковану етикеткою ВКЯ «Карантин», при температурі не вище 25⁰С (згідно НД). При отриманні позитивних результатів аналізу ВКЯ видавали сертифікат якості на серію. Протоколи серії аналізували відповідно до СРМ. Комплектували Досьє серії відповідно до СРМ. Видавали дозвіл на реалізацію.

4.4 Розробка специфікації та методів контролю якості таблеток на основі родовика коренів екстракту сухого

Визначення якості одержаних таблеток Гастро-Сан проводили керуючись загальною статтею ДФУ «Таблетки» та нормативними документами (методики представлені у розділі 2).

Зовнішній вигляд таблеток – ЛЗ у формі таблеток сірого кольору з коричневими крапками, плоскою поверхнею і фаскою.

Ідентифікацію групи БАР – танінів (що була обрана як ключова у складі екстракту та відповідала за його фармакологічну активність) проводили наступним чином: до 0,5 г здрібнених у порошок таблеток додавали 10 мл етанолу (40% об/об) Р та збовтували протягом 5 хв. Отриману рідину фільтрували крізь паперовий фільтр. Після чого до 2 мл випробовуваного розчину додавали 1 мл розчину феруму (ІІІ) амонію сульфату Р2. Наявність танінів у складі ідентифікували за появою чорно-синього забарвлення.

Середня маса таблеток масою 120 мг не повинна перевищувати $\pm 7,5\%$.

Однорідність маси таблеток маса жодної таблетки, не повинна відхилятися від середнього значення на більше ніж 7,5%, у той же час не

повинно бути жодної таблетки з відхиленням на величину більше 15 % від визначеної середньої маси таблетки.

Стираність таблеток не покритих оболонкою повинна на перевищувати 1%.

Розпадання. Таблетки, не покриті оболонкою, витримують випробування, якщо час їх розпадання не перевищує 15 хв.

Стійкість до роздавлювання таблеток Гастро-Сан повинна становити не менше 20 Н.

Одержані таблетки піддавали фармако-технологічним випробуванням, результати яких наведено у таблиці 4.10.

Таблиця 4.10

**Дослідження фармако-технологічних властивостей
таблеток Гастро-Сан**

Фармако-технологічні параметри	Одиниця вимірювання	Результати досліджень
Засипка матриці	бали	5
Однорідність маси таблеток	%	1,74±0,09
Стираність таблеток	%	0,27±0,02
Стійкість таблеток до роздавлювання	Н	152,90±1,35
Час розпадання таблеток	хв	10,19±0,08
Середня маса таблеток	г	0,121

Примітка. n = 6, P = 95 %

Результати фармако-технологічних властивостей таблеток Гастро-Сан вказують про їх відповідність до встановлених вимог ДФУ.

Мікробіологічна чистота. 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.

Аналізуючи мікробіологічну чистоту таблеток Гастро-Сан, встановлено що рівень мікробної контамінації відповідав вимогам ДФУ до ЛЗ для внутрішнього застосування.

Кількісне визначення поліфенольних сполук у перерахунку на пірогалол проводили спектрофотометричним методом. Вміст має бути не менше 5 мг.

2 г порошку здрібнених таблеток поміщали у конічну колбу місткістю 250 мл, додавали 100 мл води. Протягом 30 хв нагрівали на водяній бані, охолоджували та переносили у мірну колбу місткістю 250 мл. Конічну колбу обполіскували водою Р, промивні води переносили у мірну колбу і доводили об'єм розчину водою Р до 250 мл. Фільтрували крізь фільтрувальний папір, відкидаючи перші 50 мл фільтрату.

5,0 мл фільтрату доводили водою Р до 25,0 мл. Суміш 2,0 мл одержаного розчину, 1,0 мл фосфорно-молібденово-вольфрамового реактиву Р і 10,0 мл води Р доводили розчином 290 г/л натрію карбонату Р до об'єму 25,0 мл. Через 30 хв вимірювали оптичну густину розчину за довжини хвилі 760 нм (А), використовуючи як компенсаційний розчин воду Р.

Вміст суми поліфенольних сполук (танінів) (Х, мг) у перерахунку на пірогалол у таблетках обчислювали за формулою:

$$X = \frac{A \times m_o \times 250 \times 25 \times 25 \times 5 \times 2 \times m_{\text{сер.табл.}}}{A_0 \times m \times 5 \times 2 \times 100 \times 100 \times 25} \times 1000, \quad (4.1)$$

де: А – оптична густина випробовуваного розчину за довжини хвилі 760 нм;

A_0 – оптична густина стандартного розчину пірогалолу за довжини хвилі 760 нм;

m – маса наважки порошку розтертих таблеток, г;

m_o – маса наважки пірогалолу, г;

$m_{\text{сер. табл.}}$ – середня маса таблетки, г;

1000 – для перерахунку г в мг.

Спектрофотометричним методом, відповідно до наведеної методики було визначено кількісний вміст суми поліфенольних сполук (танінів) у перерахунку на пірогалол, що становило $5,70 \pm 0,20$ мг.

Таким чином, проведеними фармако-технологічними, фізико-хімічними, мікробіологічними дослідженнями встановлено відповідність якості таблеток Гастро-Сан вимогам статті «Таблетки» ДФУ [77, 169].

Визначення стабільності одержаних таблеток Гастро-Сан у процесі зберігання стало наступним вивченням, так як саме стабільність визначає якість ЛЗ та відповідає за збереження фармакотерапевтичних властивостей. Дослідження проводили експериментально на трьох серіях таблеток, які контролювали якість за наступними показниками: опис, ідентифікація, середня маса таблеток, однорідність маси таблеток, стираність, розпадання, стійкість таблеток до роздавлювання, мікробіологічна чистота, кількісне визначення БАР. У дослідженнях користувалися Настановою 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 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ та відносній вологості повітря $60 \pm 5\%$ протягом 27 місяців. Кожні 3 місяці першого року та кожні 6 місяців другого року таблетки Гастро-Сан піддавали перевірці за показниками якості, що закладено до проєкту МКЯ.

Результати вивчення стабільності таблеток наведені у табл. 4.11. У процесі дослідження критичних змін показників якості ЛЗ Гастро-Сан не виявлено, таблетки зберігали свою якість. Фармако-технологічні властивості протягом 27 місяців 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 таблеток була у межах 0,121-0,124 г, що не перевищувало відхилення у масі таблеток $\pm 7,5\%$; втрата в масі таблеток при вивченні їх стираності була 0,24-0,25%; час розпадання не перевищував 13 хв, що було у межах норми, оскільки не перевищувало регламентовані

15 хв; стійкість таблеток до роздавлювання протягом усього терміну зберігання таблеток становила 120-150 Н.

Ідентифікація танінів у відповідні строки визначень зразків таблеток з РКЕС давала позитивну реакцію, що вкладалося в закладені показники відповідно до розробленого проєкту МКЯ.

За розробленою методикою кількісного визначення поліфенольних сполук у перерахунку на пірогалол (танінів) встановлено у всіх серіях таблеток, що досліджувалися протягом 27 місяців, вміст танінів відзначався не менше 5 мг на одну таблетку. Вивчено критерії прийнятності мікробіологічної чистоти таблеток Гастро-Сан, встановлено, що кількість мікроорганізмів, грибів, бактерій не перевищувала дозволених норми, а штами *Salmonella* та *E. coli* у таблетках з РКЕС протягом усього періоду зберігання не знайдено.

Враховуючи зазначені вивчення доведено, що термін придатності ЛЗ Гастро-Сан становить 2 роки у блістерах із плівки полівінілхлоридної при температурі $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ та відносній вологості повітря $60\pm 5\%$.

Таблиця 4.11

Показники стабільності таблеток Гастро-Сан у процесі зберігання

Термін спостереження, міс	Опис	Ідентифікація танінів	Середня маса таблеток	Однорідність маси таблеток	Стираність	Розпадан-ня	Стійкість до роздавлювання	Мікробіологічна чистота	Кількісне визначення: танінів
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Згідно проекту МКЯ	Таблетки сірого кольору з коричневими краплями, плоскою поверхнею і фаскою.	До 2 мл випробовувано го розчину (розтертих таблеток) додають 1 мл розчину феруму (III) амонію сульфату Р2; повинно з'явитись чорно-синє забарвлення.	0,111 г-0,129 г	Допускається наявність не більше 2 таблеток з відхиленням 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 20 Н	Критерії прийнятності для таблеток Гастро-Сан : 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.	не менше 5 мг (у одній таблетці) в перерахунку на пірогалол
Початкові	Відповідає	Відповідає	0,121 г	Відповідає	0,27%	Відповідає	Відповідає	Загальне число ТАМС не перевищувало 10 ⁴ КУО/г; ТУМС не перевищувало 10 ² КУО/г. Толерантних до жовчі грамнегативних бактерій в 1 г було не більше 10 ² Відсутні <i>Salmonella</i> в 25 г та <i>E. coli</i> в 1 г.	5,70±0,20 мг
3	Відповідає	Відповідає	0,121 г	Відповідає	0,27%	Відповідає	Відповідає		5,48±0,11 мг
6	Відповідає	Відповідає	0,122 г	Відповідає	0,26%	Відповідає	Відповідає		5,53±0,12 мг
9	Відповідає	Відповідає	0,122 г	Відповідає	0,28%	Відповідає	Відповідає		5,45±0,11 мг
12	Відповідає	Відповідає	0,122 г	Відповідає	0,25%	Відповідає	Відповідає		5,39±0,09 мг
18	Відповідає	Відповідає	0,124 г	Відповідає	0,25%	Відповідає	Відповідає		5,34±0,13 мг
24	Відповідає	Відповідає	0,124 г	Відповідає	0,24%	Відповідає	Відповідає		5,25±0,12 мг
27	Відповідає	Відповідає	0,124 г	Відповідає	0,25%	Відповідає	Відповідає		5,28±0,10 мг

За одержаними результатами був розроблений проєкт МКЯ на таблетки Гастро-Сан (табл. 4.12), що апробовано в умовах лабораторії відділу контролю якості ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка» (додаток Т).

Таблиця 4.12

Специфікація таблеток Гастро-Сан

Показник якості	Допустимі норми	Методи контролю
1	2	3
Опис	Таблетки сірого кольору з коричневими крапками, плоскою поверхнею і фаскою.	ДФУ 2.0 стаття «Таблетки» МКЯ п. 1, візуально
Ідентифікація: <i>таніни</i>	До 2 мл випробовуваного розчину (розтертих таблеток) додають 1 мл розчину феруму (III) амонію сульфату Р2; повинно з'явитись чорно-синє забарвлення.	ДФУ, п. МКЯ п. 2
Середня маса таблеток	Від 0,111 г до 0,129 г	ДФУ 2.0, п. 2.9.5, МКЯ п. 3
Однорідність маси таблеток	Із 20 випробовуваних таблеток припускається наявність не більше 2 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 20 Н	ДФУ 2.0, п. 2.9.8, МКЯ п. 7

1	2	3
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
Кількісне визначення: танінів	Вміст танінів має бути не менше 5 мг (у одній таблетці) в перерахунку на пірогалол	ДФУ 2.0, п. 2.8.14, МКЯ п. 9

Висновки до розділу 4

1. Експериментально обґрунтовано вміст РКЕС та встановлено його умовноефективну дозу на одну таблетку (40 мг) з урахуванням коефіцієнтів видової чутливості за гастропротекторною активністю на моделі спирто-преднізолонового ураження слизової оболонки шлунка у щурів.

2. Використовуючи метод математичного планування – п'ятифакторний експеримент за гіпер-греко-латинським квадратом вивчено вплив 25 ДР з 5 груп: наповнювачі на основі цукрів та МКЦ, розпушуючі, ковзні та змащувальні речовини на фармако-технологічні властивості порошкових мас та таблеток на основі РКЕС та побудовано ранжовані ряди переваг.

3. Визначено, що лідерами серед наповнювачів на основі цукрів є компрі-цукор, таблетоза 80 та парлітол 500 DC; серед наповнювачів на основі МКЦ найкращі результати у порошкових мас до складу яких введено просолв 90; серед ковзних речовин – неуселін US 2; з вивченого переліку розпушуючих та змащувальних допоміжних речовин лідерів не визначено.

4. Встановлено основні фармако-технологічні показники таблеток на основі ДР, що вивчалися (засипка матриці, однорідність маси таблеток, стираність, стійкість до роздавлювання, час розпадання). Доведено неоднаковий вплив ДР на властивості таблеток. Для вибору оптимальних ДР побудовано функцію бажаності, результати якої піддавали дисперсійному аналізу. Окреслено ряди переваг (лідерів) за кожним із значущих факторів.

5. На підставі фармакологічних досліджень та за результатами одержаної суми балів з вивчених якісних факторів визначено склад ДР для таблеток під умовною назвою «Гастро-Сан» (на одну таблетку масою 120 мг): РКЕС 40 мг; компрі-цукор 24 мг; просолв 90 36,8 мг; натрію кроскармелоза 9,6 мг; неуселін US 2 8,4 мг; кальцію стеарат 1,2 мг.

6. Обгрунтовано технологію одержання таблеток Гастро-Сан методом прямого пресування, розроблено проєкт ТР, що апробовано в умовах промислового виробництва на ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка» (акт апробації від 31.08.2020 р.).

7. Проведено органолептичне вивчення одержаного ЛЗ, що являє собою таблетки сірого кольору з коричневими крапками, плоскою поверхнею та фаскою. Досліджено фармако-технологічні показники розроблених таблеток, за якими визначена їх відповідність вимогам ДФУ: відхилення середньої маси таблеток було у регламентованих межах 0,121-0,124 г; втрата в масі таблеток при стираності становила до 0,25 %; час розпадання до 13 хв; стійкість таблеток до роздавлювання відмічалася на рівні 120-150 Н.

8. Розроблено методики ідентифікації суми поліфенольних сполук та вивчено їх кількісний вміст у перерахунку на пірогалол (вміст танінів) у таблетках Гастро-Сан, що поряд з фармако-технологічними параметрами закладено до розробленого проєкту МКЯ на таблетки Гастро-Сан.

9. Вивчено стабільність таблеток Гастро-Сан 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; мікроорганізми *Salmonella* та *E. coli* були відсутні, чим підтверджено відповідність ЛЗ у формі таблеток вимогам ДФУ для внутрішнього застосування за рівнем мікробної контамінації. Одержані результати випробувань вказують на стабільність ЛЗ протягом 2 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. Shulga L., Bezкровна K., Domar N. Research on the selection of excipients as the rationale for the composition of the tablets with dry extract of *Sanguisorba officinalis*. *EUREKA: Health Sciences*. 2020. № 2. P. 66–75. (Особистий внесок: участь у плануванні експерименту, виготовлення експериментальних зразків, узагальнення отриманих результатів, підготовка статті).

2. Безкровна К. С. Визначення основних показників якості таблеток під умовною назвою «Гастро-Сан». *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження* : матеріали II Міжнар. наук.-практ. інтернет- конф., Харків, 11 березня 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 24.

РОЗДІЛ 5

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ТА МІКРОБІОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ РОДОВИКА КОРЕНІВ ЕКСТРАКТУ СУХОГО ТА ТАБЛЕТОК ГАСТРО-САН

Встановлення бажаної фармакологічної дії одержаного з ЛРС екстракту є передумовою дієвості та перспективності застосування ЛФ на його основі у комплексній терапії лікування захворювань ШКТ.

Вивчення гострої токсичності РКЕС дозволить оцінити безпечність його використання у складі ЛЗ у формі таблеток для гастроентерології.

У зв'язку з тим, що причиною хронічного гастриту, виразкової хвороби шлунка та ДПК є інфікування *H. pylori*, наявність антихелікобактерної активності розширить спектр застосування ЛЗ, що розробляється, а його впровадження дозволить покращити надання медичної допомоги пацієнтам, що страждають на виразкову хворобу, гастрити, дуоденіти [170–174].

Дослідження проводили за методиками, які зазначені у розділі 2.

5.1 Дослідження фармакологічної та мікробіологічної дії родовика коренів екстракту сухого

Вивчення гастропротекторної активності родовика коренів екстракту сухого

Дослідженнями, що наведено у 4 розділі було обґрунтовано вибір дози РКЕС у складі таблеток. Подальші дослідження були направлені на встановлення гастропротекторної дії РКЕС [175].

Вивчення проводили на моделі субхронічного ерозивно-геморагічного ураження слизової оболонки шлунка щурів, що було викликане АСК. У якості препарату порівняння використовували обліпіхи олію, що була обрана у зв'язку із застосуванням внутрішньо у складі комплексної терапії при виразковій хворобі шлунка та/або ДПК та ураженнях стравоходу завдяки

здатності стимулювати процеси загоєння слизових оболонок та пригнічувати ріст бактерій.

Результати вивчення гастропротекторної активності свідчили, що під впливом АСК у піддослідних тварин на четверту добу експерименту розвивалося ерозивно-геморагічне ураження слизової оболонки шлунку. Згідно з сучасними даними, механізм гастротоксичної дії АСК обумовлено зниженням резистентності слизової оболонки шлунку до дії агресивних компонентів секрету шлункових залоз, що пов'язано зі зниженням тканинного рівня простагландинів.

У таблиці 5.1 наведені розрахунки ПА РКЕС. Показник СУ в групі контрольної патології складав $3,00 \pm 0,91$ бали, частка тварин з виразками – 75,0 %, а показник ВІ – 2,25.

Таблиця 5.1

Противиразкова активність родовика коренів екстракту сухого

Дослідна група	Ступінь ураження, бали	Тварини з виразками, %	Виразковий індекс	Противиразкова активність, %
Інтактний контроль	$0,00 \pm 0,00$	0,00	0,00	—
Контрольна патологія	$3,00 \pm 0,91^*$	75,00	2,25	—
Родовика екстракт (5,0 мг/кг) на фоні введення АСК	$0,67 \pm 0,33^{**}$	16,67	0,11	77,67
Обліпихи олія (0,4 мл/кг) на фоні введення АСК	$0,83 \pm 0,31^{**}$	16,67	0,14	72,33

Примітки:

1. $n=24$, $P=95\%$
2. * – відмінність достовірна по відношенню до групи інтактного контролю;
3. ** – відмінність достовірна по відношенню до групи КП.

Значна виразність патологічних змін обумовила загибель частини піддослідних тварин з групи контрольної патології: коефіцієнт летальності у даній групі складав 33,33 %. Причиною загибелі тварин став масивний внутрішньошлунковий крововилив, про що свідчить наявність у шлунку великих згустків крові, які були виявлені при посмертному розтині (рис. 5.1).



Рис. 5.1 Крововилив, що був вилучений зі шлунка щура групи контрольної патології

В усіх випадках у групі тварин контрольної патології визначалося значне здуття шлунка. Слизова оболонка була набрякла з масивними зонами геморагічних ерозій (рис. 5.2).



Рис. 5.2 Зовнішній вигляд шлунка щура з групи контрольної патології

У більшості тварин групи контрольної патології виявляли великі за розміром множинні виразки, що в деяких випадках призводило до перфорації (рис. 5.3).



Рис. 5.3 Зовнішній вигляд шлунка щура з групи контрольної патології

В той же час, не було зафіксовано жодного випадку загибелі серед тварин, яких лікували РКЕС. Лише у половини тварин цієї групи відзначалися виразні ознаки патології у вигляді здуття шлунку, значного набряку слизової оболонки шлунка та появи масивних зон геморагічних ерозій (рис. 5.4), але утворення множинних виразок відзначалося лише у однієї тварини.

У решти тварин стан слизової оболонки був значно кращим та наближався до стану слизової оболонки шлунка інтактних тварин (рис. 5.5). В усіх означених випадках не відзначалося також здуття шлунка. Середній СУ слизової оболонки шлунка в цій групі складав $0,67 \pm 0,33$ бали, частка тварин з виразками – 16,67 %, показник ВІ – 0,11. ПА РКЕС становила 77,67 %.

У більшості частини тварин, яких лікували обліпіхи олією, відзначалися патологічні зміни подібні до тих, що були описані у групі тварин, яких лікували РКЕС, при цьому в одного з щурів виявлялася досить велика за розмірами виразка та множинні ерозії (рис. 5.6), ще у трьох тварин були

виявлені виразні ерозивно-геморагічні зміни та набряк слизової оболонки шлунка (рис. 5.7).



Рис. 5.4 Слизова оболонки шлунка з набряком та ерозивно-геморагічними змінами



Рис. 5.5 Слизова оболонки шлунка з відсутнім набряком та ерозивно-геморагічними змінами

В усіх цих випадках відмічали значне здуття шлунка. Лише у двох з шести щурів були відсутні ознаки здуття шлунка, а стан слизової оболонки наближався до нормального. СУ слизової оболонки шлунка в цій групі складав $0,83 \pm 0,31$ бали. Частка тварин з виразками становила – 16,67 %, а показник ВІ – 0,14. ПА обліпихи олії становила 72,33 %. Загибелі піддослідних тварин в цій групі не спостерігали.



Рис. 5.6 Слизова оболонки шлунка щура, де спостерігали набряк слизової, велику виразку та множинні геморагічні ерозії



Рис. 5.7 Слизова оболонки шлунка щура, де спостерігали значне здуття

Оцінювали патологічні зміни та ефективність застосування РКЕС за допомогою біохімічного аналізу крові щурів, в якому визначали активність каталази та вміст ТБК-активних продуктів (ТБК АП) [176, 177].

Результати проведених біохімічних досліджень (табл. 5.2) свідчать, що запальні та ерозивно-виразкові процеси, які розвиваються у слизовій оболонці шлунка піддослідних тварин під впливом токсичних доз АСК, супроводжуються розвитком синдрому гіперліпопероксидації.

Таблиця 5.2

**Вплив родовика екстракту та обліпихи олії на показники
оксидантного статусу крові щурів на фоні ерозивно-геморагічного
ураження слизової оболонки шлунку, викликаного АСК**

Дослідна група	Вміст ТБК-активних продуктів, мкмоль/л	Активність каталази, мккат/л
Інтактний контроль	1,43 ±0,28	1,55 ±0,26
Контрольна патологія	4,52 ±0,81*	2,53 ±0,05*
Родовика екстракт (5,0 мг/кг) на фоні введення АСК	2,33 ±0,47**	1,53 ±0,26**
Обліпихи олія (0,4 мл/кг) на фоні введення АСК	2,47 ±0,41**	1,95 ±0,19**

Примітки:

1. n=24, P=95%
- 2.* – відмінність достовірна по відношенню до групи інтактного контролю;
3. ** – відмінність достовірна по відношенню до групи КП.

Встановлено, що вміст ТБК АП у сироватці крові тварин з групи контрольної патології зростав більше, ніж утричі, порівняно з інтактними тваринами. Інтенсифікація процесів перекисного окиснення ліпідів супроводжувалася підвищенням тону ферментної ланки системи

антиоксидантного захисту, що виявилось зростанням активності каталази на 63,3 %.

В той же час застосування РКЕС та обліпихи олії у тварин з ерозивно-геморагічним ураженням слизової оболонки шлунку, що було викликане АСК, призводило до значного, у 1,94 та 1,83 рази відповідно, зниження вмісту ТБК АП у сироватці крові піддослідних тварин. Статистично значуще зменшення активності каталази, що становило 39,5 % та 23,2 % відповідно, також свідчить щодо зменшення проявів синдрому гіперліпопероксидації.

Гастропротекторні властивості РКЕС в умовах АСК-індукованого ураження слизової оболонки шлунка у щурів підтверджуються також результатами біохімічних досліджень: встановлено, що досліджуваний екстракт обмежує розвиток синдрому гіперліпопероксидації, зменшуючи рівень ТБК АП та активність каталази у сироватці крові піддослідних тварин.

Таким чином доведено, що в умовах АСК-індукованого ураження слизової оболонки шлунка у щурів РКЕС виявляє гастропротекторні властивості. Встановлено також, що за противиразковою активністю досліджуваний екстракт не поступається препарату порівняння – обліпихи олії.

Вивчення гострої токсичності родовика коренів екстракту сухого.

Безпека ЛЗ є однією з найважливіших вимог до ЛЗ, окрім фармакологічної активності.

Вивчення гострої токсичності РКЕС проводили відповідно до методичних рекомендацій із доклінічного вивчення лікарських засобів [178], Досліди було проведено на білих безпорідних мишах-самицях вагою 20-25 г. Гостру токсичність досліджуваного екстракту вивчали при одноразовому внутрішньошлунковому введенні у дозах 5000 мг/кг, 10000 мг/кг та 15000 мг/кг. В дослідах було використано 9 мишей обох статей (по 3 тварини в кожній групі). Спостереження за станом тварин проводили протягом 14 діб після введення екстракту, по завершенні експерименту аналізували летальність в кожній дослідній групі.

Як показали спостереження, у тварин, яким РКЕС вводили в дозі 5000 мг/кг, протягом першої доби відзначалося незначне пригнічення рухової активності, у деяких тварин – з'єрошеність хутра. Вказані явища зникали протягом найближчих 3-5 годин після введення екстракту. Всі тварини вижили. У тварин другої групи, яким вводили РКЕС у дозі 10000 мг/кг, на початку періоду спостереження відзначалися пригнічення рухової активності, відмова від корму та води, з'єрошеність хутра. Всі перелічені ознаки зникали протягом двох діб. Всі тварини вижили та знаходилися у задовільному стані до кінця експерименту. У тварин третьої групи, яким досліджуваний екстракт вводили в дозі 15000 мг/кг, протягом першої доби спостерігалися наступні зміни загального стану та поведінки: значне пригнічення рухової активності, відмова від корму, невірна хода, з'єрошеність хутра. Спостереження показали, що стан тварин нормалізувався протягом трьох діб: відновлювався апетит, рухова активність, хутро набувало здорового вигляду: рівномірне, гладеньке, блискуче. Всі тварини вижили.

Той факт, що при одноразовому внутрішньошлунковому введенні максимальної дози РКЕС – 15000 мг/кг загибелі тварин не спостерігали дозволяє віднести його до VI класу токсичності за класифікацією Сидорова К. К. (відносно нешкідливі сполуки).

Результати проведених досліджень свідчать про надзвичайно низьку токсичність РКЕС, що дозволяє зробити висновок про доцільність його подальшого фармакологічного вивчення та використання у складі нового ЛЗ [179].

Вивчення антимікробної активності родовика коренів екстракту сухого.

Вивчення антимікробної активності РКЕС проводили *in vitro* методом дифузії в агар в модифікації «колодязів». У якості препарату порівняння використовували 1% розчин спиртовий «Хлорофіліпт» (ПАТ «Галичфарм», м. Львів, Україна ПАТ «Київмедпрепарат», м. Київ, Україна), що володіє антимікробною та протизапальною активністю. Препарат на основі екстракту

з евкаліпту листя застосовується для лікування захворювань, викликаних антибіотикостійкими штамами стафілококів. Одержані результати наведено у таблиці 5.3.

Таблиця 5.3

Антимікробна активність родовика коренів екстракту сухого

Дослід- жувані об'єкти	Діаметри зон затримки росту, мм					
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. vulgaris</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>C. albicans</i>
	ATCC 25923	ATCC 25922	ATCC 4636	ATCC 27853	ATCC 6633	ATCC 885-653
Родовика екстракт	24,17± 0,31	21,33± 0,33	17,33± 0,22	16,50± 0,22	24,33± 0,33	15,50± 0,22
Хлоро- філіпт	22,17± 0,31	16,83± 0,17	—	—	16,50± 0,22	12,83± 0,31

Примітка. «—» – відсутність зон затримки росту тест-штамів мікроорганізмів.

За даними мікробіологічного скринінгу відзначали чутливість усіх тест-штамів до досліджуваного РКЕС. Найбільші діаметри зон затримки росту відмічали для *S. aureus* (24,17 ± 0,31 мм) та *B. subtilis* (24,33±0,33 мм). Одержаний екстракт виявляв антимікробні властивості по відношенню до *P. vulgaris* (17,33±0,22 мм) та *P. aeruginosa* (16,50±0,22 мм) на відміну від препарату порівняння ЛЗ «Хлорофіліпт», антимікробна дія якого до інших тест-штамів дещо поступалася РКЕС [152].

Таким чином, проведеними мікробіологічними дослідженнями було встановлено, що РКЕС володіє антибактеріальною дією по відношенню до музейних тест-штамів та перевищує антимікробну активність препарату порівняння – хлорофіліпту, який не виявляє антимікробну активність по відношенню до *P. vulgaris* та *P. aeruginosa*.

Визначення антихелікобактерної дії родовика коренів екстракту сухого.

В основі виразкової хвороби шлунку лежить запальний процес, зумовлений зниженням захисних властивостей слизової оболонки, і підвищення агресивності шлункового вмісту у зв'язку з персистенцією здебільшого *Нр*-інфекції [173, 180–184].

При виразковій хворобі шлунку та дванадцятипалої кишки, хронічному гастриті, у тому числі спричинених *H. pylori*, у складі схем антихелікобактерної терапії застосовуються препарати вісмуту, одним з яких є препарат «Де-Нол» (Astellas Pharma Europe B. V., Нідерланди), що містить вісмуту субцитрат. Препарат володіє бактерицидною дією щодо *H. pylori*, у кислому середовищі шлунку на поверхні виразок, ерозій утворює захисну плівку, захищаючи від впливу шлункового соку, що сприяє їх рубцюванню; збільшує синтез простагландину E2, стимулює утворення слизу і бікарбонатів, призводить до накопичення епідермального фактора росту в зоні дефекту, знижує активність пепсину і пепсиногену. Однак, не рекомендується прийом антацидних лікарських засобів та вживання молока за півгодини до та через півгодини після прийому препарату (наявний шлунковий сік потрібен для формування захисного шару), також слід уникати тривалого вживання високих доз сполук вісмуту через виникнення у рідкісних випадках зворотньої енцефалопатії. Серед побічних реакцій при застосуванні препарату – нудота, блювота, запор, діарея [34, 36].

У терапії хвороб ШКТ здавна використовують препарати рослинного походження, які забезпечують вимоги раціональної фармакотерапії, особливо при лікуванні станів, що супроводжуються порушенням процесів репарації та виразкоутворенням [185–190]. ЛЗ «Стилен» (Dong-A ST Co., Ltd., Республіка Корея) у складі містить екстракт полину листя *Artemisiae Argyi*, м'який (20:1), та рекомендується для лікування уражень слизової оболонки шлунку (ерозії, геморагії, гіперемія, набряк) при гострих і хронічних гастритах, а також гастритах, викликаних інфекцією *H. pylori*, у комплексній терапії

одночасно з призначенням ЛЗ, які використовуються для ерадикації *H. pylori*. Стилен чинить загоювальну дію на слизову оболонку шлунку при гастритах шляхом посилення репаративних процесів в уражених клітинах слизової оболонки, що забезпечується стимулюванням флавоноїдами синтезу білка та покращенням місцевого кровопостачання; протизапальну активність, яка реалізується через виражені антиоксидантні властивості, зокрема запобіганні пероксидації ліпідів і блокуванні утворення біореактивних форм кисню, пригнічуючи вивільнення лейкотрієну D4, спричиненого *H. pylori in vitro*, і зниженні активації транскрипційного фактора NF-κB, асоційованого із запаленням; захищає слизову оболонку шлунку від пошкоджень різних ульцерогенів (алкоголю, нестероїдних протизапальних засобів), стимулює секрецію слизу епітелієм шлунку, не впливаючи на базальну секрецію шлункового соку та вироблення соляної кислоти [34, 36].

Враховуючи вищенаведені характеристики препаратів нами для подальших досліджень було обрано ЛЗ Стилен та Де-Нол у якості препаратів порівняння.

При визначенні антихелікобактерної (специфічної) активності РКЕС у якості тест-культури використовували циркулюючі клінічні ізоляти *H. pylori*, які були вилучені з біоптатів слизової оболонки антрального відділу шлунку від хворих на запально-виразкові захворювання гастродуоденального тракту:

- штам № 1 – вилучений від хворого на гострий гастрит (за МКХ 10 – К 29.10);
- штам № 2 – вилучений від хворого на гострий гастрит (за МКХ 10 – К 29.10);
- штам № 3 – вилучений від хворого на гостру виразку шлунку у стадії рубцювання (за МКХ 10 – К 25.30);
- штам № 4 – вилучений від хворого на гострий геморагічний гастрит (за МКХ 10 – К 29.00);
- штам № 5 – вилучений від хворого на гостру виразку дванадцятипалої кишки (за МКХ 10 – К 26.30);

- штам № 6 – вилучений від хворого на гострий гастрит (за МКХ 10 – К 29.10);
- штам № 7 – вилучений від хворого на гострий геморагічний гастрит (за МКХ 10 – К 29.00);
- штам № 8 – вилучений від хворого на гострий гастрит (за МКХ 10 – К 29.10).

Таблиця 5.4

Протимікробна активність досліджуваних об'єктів по відношенню до клінічних штамів *H. pylori*

№ з/п	Досліджуваний об'єкт	Досліджена концентрація, мг/мл	Наявність /відсутність зони затримки росту клінічних штамів № штаму							
			1	2	3	4	5	6	7	8
1	Родовика коренів екстракт сухий	6	+	+	+	+	+	+	+	+
		0,6	+	+	–	+	+	+	+	+
		0,06	+	–	–	+	+	+	+	–
2	Де-Нол	6	+	+	+	+	+	+	+	+
		0,6	–	–	–	+	+	–	–	–
		0,06	–	–	–	–	–	–	–	–
3	Стилен	6	–	–	–	+	–	–	–	–
		0,6	–	–	–	–	–	–	–	–
		0,06	–	–	–	–	–	–	–	–

Примітки.

1. + наявність зони затримки росту штаму;
2. – відсутність зони затримки росту штаму.

Визначено, що всі досліджувані штами *H. pylori* проявили різний рівень чутливості до РКЕС та лікарського препарату Де-Нол. Рослинний ЛЗ Стилен пригнічував розмноження лише одного штаму, що вилучено від

хворого на гострий геморагічний гастрит у максимальній, вибраній для дослідження, концентрації [191].

Слід зазначити, що отримані результати є орієнтовними, оскільки значення зон затримки росту тест-штамів залежать від зони дифузії активних речовин у товщі агарового середовища.

Визначення мінімальних інгібуючих та бактерицидних концентрацій родовика коренів екстракту сухого.

Визначення мінімальних інгібуючих та бактерицидних концентрацій зразків РКЕС та препаратів порівняння у якості яких було також обрано Де-Нол та Стилен у рідкому поживному середовищі щодо штамів, які виявили чутливість до тест-зразків, проводили методом двократних серійних розведень у рідкому живильному середовищі. Результати наведені у таблиці 5.5.

Таблиця 5.5

Визначення мінімально інгібуючих та мінімально бактерицидних концентрацій у досліджуваних об'єктах

№ штаму <i>H. pylori</i>	Межі протимікробних концентрацій досліджених зразків стосовно клінічних штамів, мкг/мл					
	Родовика коренів екстракт сухий		Де-Нол		Стилен	
	МІК	МБЦК	МІК	МБЦК	МІК	МБЦК
1	64-128	256-512	32-64	64	н/п	н/п
2	256	512	128-256	256	н/п	н/п
3	256-512	512-1024	256-512	512	н/п	н/п
4	16-32	64-128	8-32	32-64	2048	**
5	64	256	32-64	64	н/п	н/п
6	128	512	128-256	256	н/п	н/п
7	64	256	64	64	н/п	н/п
8	256-512	512-1024	64	64-128	н/п	н/п

Примітки:

1. н/п – не проводили;
2. ** – у межах концентрацій для даного методу не виявлено.

За результатами кількісного визначення антимікробної активності зразків встановлено, що межі МІК РКЕС для циркулюючих клінічних-штамів становили 16-512 мкг/мл, медіана 128 [64; 256] мкг/мл; межі МБЦК – 64-1024 мкг/мл, медіана 512 [256; 512] мкг/мл.

Препарат порівняння Стилен виявив протимікробну активність лише до одного тест-штаму (вилученого від хворого на гострий геморагічний гастрит), інгібував розмноження *H. pylori* у концентрації 2048 мкг/мл, визначити МБЦК у межах концентрацій для даного методу було неможливо. Межі МІК лікарського препарату порівняння – Де-Нол становили 8-512 мкг/мл, медіана 64 [64; 256] мкг/мл; межі МБЦК – 32-512 мкг/мл, медіана 64 [64; 256] мкг/мл. Таким чином, встановлено, що РКЕС володіє протимікробною активністю щодо актуальних клінічних штамів *H. pylori*.

У даному дизайні дослідження встановлено, що за показниками антихелікобактерної дії (спектр дії, значення МІК та МБЦК) досліджений об'єкт значно перевищує препарат порівняння рослинного походження – Стилен ($p < 0,001$). За спектром дії та значеннями МІК РКЕС можна співставити з ЛЗ Де-Нол, проте за бактерицидною активністю досліджуваний екстракт поступається означеному лікарському препарату ($p < 0,05$) [191].

5.2 Дослідження фармакологічної та мікробіологічної дії таблеток Гастро-Сан

Гастропротекторна активність таблеток Гастро-Сан.

Дослідження гастропротекторної активності проведено на моделі субхронічного ерозивно-геморагічного ураження слизової оболонки шлунка щурів, що було викликане АСК. У якості препаратів порівняння використовували ЛЗ «Альтан» (ПАТ НВЦ «Борщагівським ХФЗ», м. Київ, Україна) та «Обліпіхи олію» (ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», м. Житомир). Одержані результати досліджень внесено у табл. 5.6

Таблиця 5.6

Гастропротекторна активність таблеток Гастро-Сан

Дослідна група	Ступінь ураження слизової оболонки шлунка, бали	% тварин з виразками	Виразковий індекс	Противиразкова активність, %	Коефіцієнт летальності, %
Інтактний контроль	0,00±0,00	0,00	0,00	—	0,00
Контрольна патологія	3,17±0,60 *	100	3,17	—	33,33
Гастро-Сан (5,0 мг/кг)	0,83±0,31 */**	33,33	0,33	68,45	0,00
Альтан (1,0 мг/кг)	1,17±0,40 */**	33,33	0,39	63,09	16,67
Обліпихи олія (0,4 мл/кг)	1,17±0,48 */**	50,00	0,59	63,09	16,67

Примітки:

1. n=30, P=95%;
2. * – відмінність достовірна по відношенню до групи інтактного контролю;
3. ** – відмінність достовірна по відношенню до групи контрольної патології.

Розвиток модельної патології виявлявся у тварин групи контрольної патології значними виразкоутвореннями та розвитком вираженого набряку слизової оболонки шлунка. Виразки та ерозії різного розміру було виявлено у слизовій оболонці шлунка 100% тварин.

Аналізуючи дані табл. 5.6 спостерігали, що на фоні лікування таблетками Гастро-Сан морфологічні ознаки патології зазнавали значного регресу, частка тварин з виразками зменшувалася до 33,33%, у третини

тварин виявлявся лише набряк слизової оболонки, але виразкоутворення не відзначалося. У решти тварин стан слизової оболонки наближався до рівня інтактного контролю. СУ становив $0,83 \pm 0,31$ бали, ВІ – 0,33. ПА запропонованого ЛЗ становила 68,45%. Загибель тварин у цій дослідній групі не спостерігалась.

Лікарський препарат Альтан також чинив в умовах АСК-індукованого ураження шлунка виражену лікувальну дію. Так, у зазначеній групі тварин частка щурів з виразками складала 33,33%, але вираженість ушкоджень була значно ширшою: спостерігалось утворення обширної зони виразкової ерозії (що призвело до загибелі тварини, внаслідок масивної внутрішньошлункової кровотечі). У половини тварин виявлявся виражений набряк слизової оболонки шлунка, і лише у однієї тварини з шести були відсутні виразні патоморфологічні зміни у слизовій оболонці шлунка. Таким чином, СУ слизової оболонки шлунка у тварин цієї групи був вищим ніж у тварин, яких лікували таблетками Гастро-Сан, становив $1,17 \pm 0,40$ бали, а ВІ дорівнював 0,39. ПА препарату Альтан становила 63,09%.

ПА препарату Обліпихи олії дорівнювала 63,09% (аналогічно, як і для ЛЗ Альтан), однак, частка тварин з виразками складала 50,00%, а показник ВІ – 0,59, що більше, ніж у двох інших дослідних групах. Середній СУ слизової оболонки шлунка в цій групі складав $1,17 \pm 0,48$ бали, що не відрізнялося від його значення для тварин, яких лікували препаратом Альтан.

Крім того, з метою оцінки виразності патологічних змін в організмі піддослідних тварин, у сироватці крові визначали активність біохімічних маркерів цитолізу: аланінамінотрансферази (АлАТ) та лужної фосфатази (ЛФ), а також вміст ТБК АП та відновленого глутатіону (ВГ), які характеризують оксидативний баланс (таб. 5.7).

За результатами досліджень відмічалась позитивна динаміка також з боку біохімічних показників крові: сироваткова активність АлАТ та ЛФ нормалізувалась, рівень ТБК-АП у крові піддослідних тварин зменшувався на 22,7%, а вміст ВГ зростав на 33,8%. Зазначені зміни свідчать про

зменшення оксидативного дисбалансу та обмеження цитодеструктивних процесів.

Таблиця 5.7

Біохімічні показники крові щурів на фоні ерозивно-геморагічного ураження слизової оболонки шлунку

Дослідна група	АлАТ, мккат/л	ЛФ, МО/л	ТБК-АП, мкмоль/л	ВГ, ммоль/л
Інтактний контроль	0,133±0,007	252,16±22,72	6,29±0,31	0,919±0,062
Контрольна патологія	0,206±0,009*	589,43±37,92*	16,09±0,44*	0,523±0,020*
Гастро-Сан (5,0 мг/кг)	0,161±0,014* *	361,85±44,71* *	12,44±0,28*/ **	0,700±0,043*/ **
Альтан (1,0 мг/кг)	0,167±0,002* /**	368,16±70,21* *	13,50±0,82*/ **	0,694±0,047*/ **
Обліпихи олія (0,4 мл/кг)	0,167±0,015	496,13±36,29*	9,54±1,96**	0,795±0,080**

Примітки:

1. n=30, P=95%;
2. * – відмінність достовірна по відношенню до групи інтактного контролю;
3. ** – відмінність достовірна по відношенню до групи контрольної патології.

ЛЗ Альтан чинив позитивний, але менш виражений у порівнянні з розробленим ЛЗ, вплив на біохімічні показники крові. Так, сироваткова активність АлАТ зменшувалась на 18,9%, а ЛФ – нормалізувалася. Вміст ТБК-АП зменшувався на 16,1%, а ВГ – зростав на 32,7%.

Введення піддослідним тваринам в умовах АСК-індукованого ураження шлунка ЛЗ Обліпихи олії супроводжувалося розвитком вираженого антиоксидантного ефекту, що виявилось нормалізацією вмісту ТБК АП та ВГ у сироватці крові (табл. 5.7). Втім, гіперферментемія АлАТ та ЛФ не зменшувалася достовірно у порівнянні з групою контрольної патології, а

сироваткова активність АЛАТ також не відрізнялася статистично від значень інтактного контролю. Значна величина довірчого інтервалу активності АЛАТ пояснюється тим, що у половини тварин, яким ЛЗ Обліпихи олія, розвивався виражений противиразковий ефект, а у іншій половині були виявлені виражені патоморфологічні зміни, включаючи виразкоутворення. В одному випадку спостерігалось утворення обширної зони геморагічної ерозії, що призвело до масивної шлунково-кишкової кровотечі та загибелі тварини.

Таким чином виявили гастропротекторну дію таблеток Гастро-Сан при введенні в дозі 5 мг/кг. Препарат порівняння Альтан чинив при застосуванні в дозі 1 мг/кг загалом співставляваний лікувальний ефект, та все ж незначно поступався розробленому препарату. Обліпихи олія при введенні в дозі 0,4 мл/кг виявляла в умовах АСК-індукованого ураження шлунку значно потужніші антиоксидантні властивості, ніж досліджуваний препарат та інший препарат порівняння Альтан, втім, виражений противиразковий ефект спостерігався лише у половині випадків.

Вивчення антимікробної дії таблеток Гастро-Сан

Вивчення антимікробної дії розроблених таблеток проводили стандартним методом двократних серійних розведень у поживному бульйоні.

У таблиці 5.8 наведено результати протимікробної активності таблеток Гастро-Сан відносно мікроорганізмів, що викликають захворювання ШКТ [192, 193].

За результатами дослідження встановлено, що ЛЗ Гастро-Сан володіє помірною протимікробною дією щодо протестованих референтних штамів грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів, а також клінічних ізолятів мікроорганізмів. У ході скринінгу щодо грампозитивних тест-штамів (*S. aureus* ATCC 25923 та *B. subtilis* ATCC 6633) встановлено, що інгібуюча дія знаходилась у концентрації 125-250 мкг/мл.

У ході дослідження було встановлено, що МІК для тест-штамів мікроорганізмів (*P. vulgaris* ATCC 4636, *E. coli* ATCC 25922) була у межах 250 мкг/мл.

Таблиця 5.8

Визначення антимікробної активності таблеток Гастро-Сан

Музейні та клінічні штами мікроорганізмів	Протимікробна дія Гастро-Сан, мкг/мл	
	МІК	МБцК
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	125	250
<i>E. coli</i> ATCC 25922	250	500
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	500	500
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	250	250
<i>P. vulgaris</i> ATCC 4636	250	500
<i>C. albicans</i> ATCC 885-653	500	500
<i>S. aureus</i> 57	125	250
<i>E. coli</i> 23	250	500
<i>K. pneumonia</i> 13	250	500
<i>P. vulgaris</i> 18	250	500
<i>C. freundii</i> 39	250	500
<i>E. cloacae</i> 54	250	250
<i>E. coli</i> 14 (гемолітична)	500	500
<i>S. enteritidis</i> 1	250	500
<i>S. typhimurium</i> 2	250	500
<i>S. flexneri</i> 3	250	500
<i>P. mirabilis</i> 33	500	500

Антифунгальна дія щодо тест-штаму *C. albicans* ATCC 885-653 та визначалась на рівні 500 мкг/мл. По відношенню до клінічних ізолятів МІК складала 250 мкг/мл, для *S. aureus* 57 була у межах 125 мкг/мл, для *E. coli* 14 (гемолітична) та *P. mirabilis* 33 протимікробна дія становила 500 мкг/мл.

Таким чином, проведеним фармакологічними та мікробіологічними вивченнями було встановлено гастропротекторну та антимікробну дію таблеток Гастро-Сан. Проведені дослідження обґрунтовують раціональність та відкривають перспективи впровадження ЛЗ Гастро-Сан у гастроентерологію для здійснення комплексної терапії захворювань ШКТ, у тому числі обумовлених інфекцією *H. pylori*, як гастропротекторного та антимікробного ЛЗ.

Висновки до розділу 5

1. Проаналізовано та узагальнено результати фармакологічних досліджень, що проведено на моделі субхронічного ерозивно-геморагічного ураження слизової оболонки шлунка щурів, викликаного АСК, якими встановлено гастропротекторну дію РКЕС. За результатами проведених досліджень встановлено, що одержаний екстракт за впливом на морфологічні та біохімічні прояви патології не поступався препарату порівняння – Обліпихи олії.

2. Доведено, що одержаний РКЕС належить до VI класу токсичності (відносно нешкідливі сполуки), що дозволяє використовувати його як дієву складову нового ЛЗ.

3. Обговорено дані мікробіологічних досліджень РКЕС, які проведено на моделі дифузії в агар в модифікації «колодязів» з використанням тест-штамів мікроорганізмів *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *B. subtilis* ATCC6633, *P. vulgaris* ATCC 4636, *C. albicans* ATCC 885-653. Встановлено чутливість усіх досліджуваних тест-штамів до вивчаємого об'єкту, серед яких найбільша чутливість спостерігалась по відношенню до *S. aureus* та *B. subtilis*, про що свідчили найбільші діаметри зон затримки росту мікроорганізмів ($24,17 \pm 0,31$ мм та $24,33 \pm 0,33$ мм відповідно).

4. Представлено дослідження антихелікобактерної активності РКЕС, яке проведено з використанням у якості тест-культур циркулюючих клінічних ізолятів *H. pylori*, вилучених з біоптатів слизової оболонки антрального відділу шлунку від хворих на запально-виразкові захворювання гастродуоденального тракту. Визначено чутливість всіх досліджуваних клінічних штамів *H. pylori* до РКЕС. Методом двократних серійних розведень встановлено, що значення МІК та МБЦК за показниками антихелікобактерної дії РКЕС значно перевищують препарат порівняння Стилес (Dong-A ST Co., Ltd., Республіка Корея) ($p < 0,001$), а за спектром дії та значеннями МІК РКЕС встановлена співставляюваність до препарату Де-Нол (Astellas Pharma Europe B. V., Нідерланди).

5. Підтверджено гастропротекторну активність таблеток Гастро-Сан на моделі субхронічного ерозивно-геморагічного ураження слизової оболонки шлунку у щурів, що викликане АСК. При застосуванні одержаних таблеток частка тварин з виразками зменшувалася до 33,33% (проти 100% у нелікованих тварин), ПА становила 68,45% та була вище, ніж у ЛЗ порівняння (Альтан (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», м. Київ, Україна) та Обліпихи олія (ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», м. Житомир). Загибель тварин у цій дослідній групі не спостерігалась, на відміну від груп тварин, яким вводили препарати порівняння.

6. Обговорено результати мікробіологічних досліджень проведених методом двократних серійних розведень, щодо вивчення протимікробних властивостей таблеток Гастро-Сан відносно референтних тест-штамів (*S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *B. subtilis* ATCC 6633, *P. vulgaris* ATCC 4636 та грибів роду *Candida* ATCC 885-653) та клінічних штамів мікроорганізмів (*S. aureus* 57, *E. coli* 23, *K. pneumoniae* 13, *P. vulgaris* 18, *C. freundii* 39, *E. cloacae* 54, *E. coli* 14 (гемолітична), *S. enteritidis* 1, *S. typhimurium* 2, *S. flexneri* 3, *P. mirabilis* 33), за результатами яких підтверджено антимікробну дію розроблених таблеток Гастро-Сан.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Шульга Л. І., Безкровна К. С., Файзуллін О. В., Осолодченко Т. П. Спосіб одержання екстракту з гастропротекторною та антимікробною дією з родовика коренів: пат. 141325 Україна. № у 2019 06081; заявл. 31.05.2019; опубл. 10.04.2020, Бюл. № 7 (*Особистий внесок: планування патентного пошуку, проведення експериментальних досліджень з розробки технології одержання екстракту, підготовка формули та опису до патенту*).
2. Шульга Л. І., Безкровна К. С., Пімінов О. Ф., Осолодченко Т. П. Застосування родовика коренів екстракту сухого в якості субстанції з антихелікобактерною дією: пат. 141358 Україна. № у 2019 08235; заявл. 15.07.2019; опубл. 10.04.2020, Бюл. № 7 (*Особистий внесок: планування патентного пошуку, узагальнення отриманих результатів, підготовка формули та опису до патенту*).
3. Безкровна К. С., Файзуллін О. В., Шульга Л. І. Пошук нових субстанцій природного походження, що виявляють гастропротекторні властивості. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матеріали III Міжнар. наук.-практ. конф. в 2 т., Харків 14-15 берез. 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. Т. 2. С. 43.
4. Безкровная Е. С., Шульга Л. И., Файзуллин А. В., Красильникова О. А. Изучение противоязвенного действия сухого экстракта кровохлебки. *Современные достижения фармацевтической науки и практики* : матеріали Міжнар. конф., присвяченої 60-річчю фармацевтичного факультету закладу освіти «Витебский государственный ордена дружбы народов медицинский университет», Витебск, 31 октября 2019 г. Витебск : ВГМУ, 2019. С 232–233.

5. Безкровна К. С., Файзуллін О. В., Шульга Л. І. Вивчення гострої токсичності родовика коренів екстракту сухого. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матеріали IV Міжнар. наук.-практ. конф., Харків, 12-13 березня 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. Т. 2. С. 130.

6. Безкровна К. С., Шульга Л. І. Фармакологічна дія екстрактів з родовика лікарського: світові розробки та власні дослідження. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Тернопіль, 23-24 вересня 2020 р. Тернопіль : ТНМУ, 2020. С. 268–270.

ВИСНОВКИ

На підставі проведених теоретичних та експериментальних досліджень уперше здійснено розробку складу, технології та методів стандартизації нового гастропротекторного та антимікробного (антихелікобактерного) ЛЗ Гастро-Сан у формі таблеток на основі одержаного рослинного екстракту з ЛРС родовика лікарського.

1. Проаналізовано та узагальнено дані інформаційних джерел щодо етіології та патогенезу запальних хвороб ШКТ, висвітлено ефективність фітопрепаратів у комплексі заходів при їх лікуванні. Проаналізовано прописи народної та традиційної медицини та встановлено перспективність створення ЛЗ для гастроентерологічної практики з рослинної сировини родовика лікарського.

2. Досліджено сегмент ЛЗ рослинного походження на вітчизняному фармацевтичному ринку, які призначені для лікування хвороб ШКТ. Відповідно до результатів аналізу переліку ЛЗ за АТХ-класифікацією, виробничою ознакою, кількістю діючих речовин та ЛФ побудовано макроконтур вивченого сегмента, у якому зазначено належність більшості ЛЗ до фармакотерапевтичної групи A16AX – «Різні препарати», превалювання однокомпонентних ЛЗ вітчизняного виробництва, найбільш широке представлення ЛЗ у твердих ЛФ. Підкреслено актуальність пошуку перспективних рослинних джерел та подальшої розробки ЛЗ на їх основі.

3. Запропоновано алгоритми проведення дослідницької роботи з вибору рослинних об'єктів, одержання екстрактів та розробки ЛЗ у формі таблеток на їх основі для терапії захворювань ШКТ, згідно яких представлено етапи досліджень.

4. У зв'язку з обмеженістю асортименту естрактів, зареєстрованих на фармацевтичному ринку України, доведено виправданість пошуку іншої вихідної ЛРС для їх одержання, та поглибленим розглядом, раніше сформованого переліку ЛЗ рослинного походження для лікування хвороб

ШКТ, визначено серед перспективних родин (Айстрові та Розоцвіті) об'єкт для подальших досліджень – родовик лікарський. Вивченням споживацьких переваг за анкетуванням фахівців фармації підтверджено доцільність створення нових ЛЗ рослинного походження для гастроентерології, зокрема у формі таблеток.

5. Визначено фармако-технологічні характеристики РК, комплексом фізико-хімічних та мікробіологічних досліджень обґрунтовано умови екстрагування, зокрема використання 50% етанолу у якості екстрагенту для вилучення як основних груп БАР танінів та флавоноїдів. Вивчено фармако-технологічні характеристики екстракту сухого одержаного методом дробної мацерації, встановлено його задовільні параметри та наведено технологічну схему одержання. Розроблену технологію сухого екстракту з РК апробовано у фітохімічному цеху ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС», м. Харків (акт апробації від 14.06.2017 р.). Досліджено специфікацію та розроблено проєкт МКЯ на РКЕС.

6. Досліджено вплив 25 ДР – складових з груп наповнювачів на основі цукрів та МКЦ, розпушувачів, ковзних та змащувальних речовин на показники якості як порошкових мас, так і готових таблеток при використанні п'ятифакторного експерименту за гіпер-греко-латинським квадратом з побудовою ранжованих рядів переваг. На підставі результатів фармако-технологічних вивчень порошкових мас та таблеток на основі РКЕС, а також даних фармакологічних досліджень запропоновано склад ЛЗ під умовною назвою «Гастро-Сан»: РКЕС 40 мг; компрі-цукор 24 мг; просолв 90 36,8 мг; натрію кроскармелоза 9,6 мг; неуселін US 2 8,4 мг; кальцію стеарат 1,2 мг. Запропонована технологія одержання таблеток з РКЕС методом прямого пресування.

7. Здійснено вивчення показників якості таблеток з РКЕС. Розроблені проєкти ТР та МКЯ на ЛЗ Гастро-Сан, що апробовано у промислових умовах на ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», м. Харків (акти апробації від 31.08.2020 р.).

8. Доведена стабільність РКЕС (у щільно закритих флаконах) та таблеток Гастро-Сан (в чарунковій упаковці із плівки полівінілхлоридної і фольги алюмінієвої) протягом 2 років зберігання при температурі $25 \pm 2^\circ\text{C}$ та вологості $60 \pm 5\%$.

9. Обговорено результати фармакологічних досліджень, якими встановлено належність РКЕС до VI класу токсичності (відносно нешкідливі сполуки), гастропротекторну дію РКЕС та таблеток на його основі. Узагальнено дані мікробіологічного вивчення РКЕС, за результатами якого встановлено чутливість тест-штамів мікроорганізмів до одержаного екстракту; а також антимікробну дію таблеток Гастро-Сан щодо використаних референтних та клінічних штамів мікроорганізмів.

10. Вперше визначена антихелікобактерна активність РКЕС по відношенню до всіх клінічних штамів *H. pylori*, вилучених з біоптатів слизової оболонки антрального відділу шлунку від хворих на запально-виразкові захворювання гастродуоденального тракту. Методом двократних серійних розведень визначено, що антихелікобактерна дія РКЕС перевищує ЛЗ порівняння Стилен та є співставляваною (за спектром дії та значеннями МІК) з препаратом Де-Нол, що обумовлює перспективність включення таблеток Гастро-Сан до комплексної терапії хвороб ШКТ, у тому числі спричинених *H. pylori* як гастропротекторного та протимікробного ЛЗ.

11. Фрагменти дисертаційної роботи упроваджені у освітній процес кафедр закладів вищої освіти України медичного (фармацевтичного) профілю.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Степанов Ю. М., Скирда І. Ю., Петішко О. П. Хвороби органів травлення – актуальна проблема клінічної медицини. *Гастроентерологія*. 2019. Т. 53, № 1. С. 1–6.
2. Суханова Л. В., Канарский А. В. Прополис как биологически активный продукт. *Вестник Казанского технологического университета*. 2014. Т. 17, № 4. С. 198–203.
3. Wolska K., Gorska A., Adamiak A. Właściwości przeciwbakteryjne propolisu. *Postery mikrobiologii*. 2016. Vol. 55, № 4. S. 343–350.
4. Honey and microbial infections: a review supporting the use of honey for microbial control / N. S. Al-Waili, K. Salom, G. Butler, A. A. Al-Ghamdi. *Journal of Medicinal Food*. 2011. Vol. 14, № 10. P. 1079 – 1096.
5. Al-Waili N. S., Salom K., Al-Ghamdi A. A. Honey for wound healing, ulcers, and burns; data supporting its use in clinical practice. *The Scientific World journal*. 2011. Vol. 14, № 11. P. 766–787.
6. Гастропротективное действие прополиса и пыльцы / А. Э. Лычкова, Е. А. Дубцова, В. И. Касьяненко, А. М. Пузилов. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014. № 4 (104). С. 29–31.
7. Дубцова Е. А. Клинико-экспериментальное обоснование применения продуктов пчеловодства в комплексной терапии некоторых заболеваний органов пищеварения : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.05, 14.00.16. М., 2009. 38 с.
8. Gastroprotective effects of dietary honey against acetylsalicylate induced experimental gastric ulcer in albino rats / E. Header et al. *Life Science Journal*. 2016. Vol. 13 (1). P. 42–47.
9. Comparative gastroprotective effects of natural honey, *Nigella sativa* and cimetidine against acetylsalicylic acid induced gastric ulcer in albino rats /

M. H. Bukhari et al. *Journal of the college of physicians and surgeons Pakistan*. 2011. Vol. 21 (3). P. 151–156.

10. Kelbera O., Bauerb R., Kubelkac W. Phytotherapy in functional gastrointestinal disorders. *Digestive Diseases*. 2017. Vol. 35. P. 36–42.

11. Фармакогнозія : базовий підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. (фармац. ф-ів) IV рівня акредитації / В. С. Кисличенко та ін. ; за ред. В. С. Кисличенко. Харків : НФаУ : Золоті сторінки, 2015. 736 с.

12. Малоштан Л. М., Башура О. Г., Ковальова Т. М. Вивчення регенеруючої та противиразкової активності настоянки листя горіха волоського. *Клінічна фармація*. 1999. № 2. С. 153–156.

13. Anti-Helicobacter pylori properties of GutGard / M. K. Jae et al. *Preventive Nutrition and Food Science*. 2013. Vol. 18 (2). P. 104–110.

14. Anti- Helicobacter pylori activity of plant extracts traditionally used for the treatment of gastrointestinal disorders / L .L. Cogo et al. *Brazilian Journal Microbiology*. 2010. Vol. 41 (2). P. 304–309.

15. Antimicrobial activity of curcumin against *Helicobacter pylori* Isolates from India and during Infections in Mice / Ronita D. et al. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. 2009. Vol. 53 (4). P. 1592–1597.

16. Залигіна Є. В., Подплетня О. А. Скринінгове дослідження противиразкової активності густих екстрактів з незрілих плодів горіха волоського. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2016. № 6 (51). С. 47–52.

17. Застосування 40 % спиртового витягу з листя або кореня лопуха великого як противиразкового засобу / С. М. Дрововоз, О. П. Хворост, Т. О. Куценко, Т. В. Опрошанська, А. Ю. Позднякова: пат. 56056 України. № u201006985 ; заяв. 07.06.2010 ; опубл. 27.12.2010, Бюл. № 24.

18. Bezkrvna K. S., Shulga L. I. Processing of primary sources of Patent research information in respect of the herbal drugs for gastroenterology. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали IV Міжнар. наук.-практ.

інтернет-конф., Харків, 14-15 листопада 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. С. 6–10.

19. Дослідження противиразкової активності сухого екстракту капусти броколі на моделі гострої стресової виразки шлунка у щурів / Н. М. Щукіна, О. М. Гладченко, Л. М. Малоштан, Є. О. Гладченко. *Актуальні проблеми фармації та фармакотерапії*. 2013. Вип. 4. С. 215–220.

20. Експериментальне вивчення противиразкової активності трави деяких видів роду *Salvia* L. на моделі спиртово-преднізолонової виразки шлунка в щурів / О. М. Семенченко, О. О. Цуркан, О. А. Корабльова, О. В. Бурмака. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2014. № 2 (38). С. 55–58.

21. Савицький І. В., Остапець М. О., Знамеровський С. Г. Ефективність застосування лікарського засобу рослинного походження для лікування шлунково-кишкових кровотеч виразкового генезу. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016. Вип. 6, № 11. С. 640–648.

22. Застосування поліфенольного комплексу з суцвіть липи як противиразкового засобу / С. М. Дроговоз, В. Г. Дем'яненко, А. Ю. Позднякова, Т. О. Куценко, Д. В. Дем'яненко, С. В. Бреусова: пат. 95349 України. № 2000910505; заявл. 16.10.2009; опубл. 25.07.2011, Бюл. № 14.

23. Экспериментальная фармакотерапия поврежденных желудка комплексным растительным средством / С. В. Цыремпилов и др. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2008. Вып. 6, № 3. С. 54–57.

24. Экспериментальное исследование противоязвенной активности Феносина на модели ацетилсалициловой язвы желудка у мышей / Н. В. Деркач, Анас Фаттал, Л. Н. Малоштан, Е. Ю. Яценко. *Актуальні проблеми фармації та фармакотерапії*. 2014. Вип. 4. С. 154–160.

25. Ботоева Е. А., Убеева И. П., Николаев С. М. Лекарственные растения, применяемые в лечении воспалительных заболеваний женских

половых органов. *Вестник Бурятского госуниверситета*. 2012. № 12. С. 283–287.

26. Гализина О. А. Особенности лечения и профилактики начального кариеса и хронического катарального гингивита. *Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова*. 2013. № 2. С. 142–148.

27. Гнідь Р. М. Комплексне лікування хронічного катарального гінгівіту у хворих, які проживають у регіоні, забрудненому сіркою. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2014. Т. 13, № 4 (50). С. 37–40.

28. Дзуліт І. П. Актуальність застосування фітопрепаратів як лікувально-профілактичних засобів у пародонтологічних хворих. *Клінічна стоматологія*. 2016. № 2. С. 8–13.

29. Рослини з протимікробними властивостями / Н. Є. Стадницька та ін. *Вісник Національного університету «Львівська політехніка»: Хімія, технологія речовин та їх застосування*. 2011. № 700. С. 111–116.

30. The in vitro antibacterial activity of dietary spice and medicinal herb extracts / B. Shan, Y.-Z. Cai, J. D. Brooks, H. Corke. *International Journal of Food Microbiology*. 2007. № 117. P. 112–119.

31. Neuroprotective effect of *Sanguisorbae* radix against oxidative stress-induced brain damage: in vitro and in vivo / T. T. H. Nguyen et al. *Biological & pharmaceutical bulletin*. 2008. Vol. 31 (11). P. 2028–2035.

32. Шульга Л. І., Безкровна К. С. Лікування хвороб шлунково-кишкового тракту: фокус на продукти бджільництва. *Застосування методів лікування і аніпрепаратів у медичній, фармацевтичній та косметичній практиці* : матеріали всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Харків, 29-30 березня 2018 р. Харків : НФаУ, 2018. С. 265–273.

33. Кудря В. В. Фармакогностичне дослідження родовика лікарського (*Sanguisorba officinalis* L.), культивованого в Україні: дис. ... к-та фармац. наук: 15.00.02 / ТДМУ, НФаУ. Т. 2019. 185 с.

34. Державний реєстр лікарських засобів України: Інформаційний фон. URL: <http://www.drlz.kiev.ua/>. (дата звернення: 12.12.2017)
35. Зориков П. С. Основные лекарственные растения Приморского края: Учебное пособие. Владивосток: Дальнаука, 2004. 129 с.
36. Компендиум. Лекарственные препараты. URL: <https://compendium.com.ua/atc/> (дата обращения: 12.12.2017).
37. Сафонов М. М. Повний атлас лікарських рослин / М. М. Сафонов. Тернопіль : Навчальна книга Богдан, 2011. 384 с.
38. Encyklopedia zielarstwa i ziololecznictwa / pod red. H. Strzeleckiej, J. Kowalskiego. Warszawa : Wydawnictwo naukowe PAN, 2000. 645 s.
39. Безкровна К. С., Шульга Л. І. Фармакологічна дія екстрактів з родовика лікарського: світові розробки та власні дослідження. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Тернопіль, 23-24 вересня 2020 р. Тернопіль : ТНМУ, 2020. С. 268–270.
40. Шишмарев В. М., Шишмарева Т. М. Ресурсная оценка ценопопуляций *Sanguisorba officinalis* (Rosaceae) в Бурятии. *Растительные ресурсы*. 2016. Вып. 3. С. 339–349.
41. Шульга Л. І., Безкровна К. С., Пересадько І. Г. Застосування родовика лікарського у народній і офіційній медицині – базис нових фармацевтичних розробок. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2017. Вип. 27. С. 173–185.
42. Безкровная Е. С. Перспективы создания нового растительного препарата для гастроэнтерологической практики. *Роль молодёжи в развитии медицинской науки* : материалы XII науч.-практ. конф. молодых учёных и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с междунар. участием, посвященной «Году молодёжи», Душанбе, 28 апреля 2017 г. Душанбе «ТГМУ им. Абуали ибни Сино», 2017. С. 285.

43. Ginovyan M., Petrosyan M., Trchounian A. Antimicrobial activity of some plant materials used in Armenian traditional medicine. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2017. 17:50.
44. Онишків О. І., Демчук М. Б., Грошовий Т. А. Аналіз гастроентерологічних лікарських засобів. *Фармацевтичний часопис*. 2009. № 1. С. 64–69.
45. Саханда І. В. Маркетингові дослідження сучасного стану ринку лікарських засобів рослинного походження. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2016. Вип. 26. С. 250–254.
46. Шульга Л. І., Безкровна К. С., Безценна Т. С. Аналіз сегмента фітопрепаратів для лікування хвороб шлунково-кишкового тракту на фармацевтичному ринку України. *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 1. С. 93–101.
47. Шилова И. В., Хоружая Т. Г., Самылина И. А. Разработка состава, технологии и стандартизация таблеток с экстрактом лабазника вязолистного сухим. *Химико-фармацевтический журнал*. 2013. Т. 47. № 10. С. 41–44.
48. Абизов Е. А., Бардаков А. И., Бабаскин В. С. Таблетированная форма сухих экстрактов листьев лоха. *Фармация*. 2012. № 2. С. 42–44.
49. Гордієнко О. І., Грошовий Т. А. Дослідження впливу допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості порошкових мас із рослинними екстрактами та ефірною олією. *Фармацевтичний часопис*. 2019. № 2. С. 36–42.
50. Гордієнко О. І., Грошовий Т. А. Обґрунтування вибору допоміжних речовин для одержання таблеток з рослинними екстрактами та ефірною олією. *Фармацевтичний часопис*. 2019. № 3. С. 27–34.
51. Онишків О. І., Грошовий Т. А. Вибір допоміжних речовин з метою отримання таблеток на основі фітоекстракту кори осики. *Фармацевтичний часопис*. 2011. № 3. С. 38–42.

52. Способ получения противоязвенного гастроретентивного средства / В. Ф. Турецкова, О. Г. Макарова, А. Ю. Лобанова, Н. М. Талыкова, С. Г. Крылова, Е. П. Зуева: пат. 2531092 Российской Федерации. №2013135065/15; заявл. 25.07.2013 р.; опубл. 20.10.2014 р., Бюл. № 29.

53. Дослідження впливу допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості порошкових мас при розробці технології таблеток екстракту грушанки круглолистої / Н. П. Дарзулі, Т. А. Грошовий, К. В. Соколова, О. А. Подплетня. *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 2. С. 32–40.

54. Исмаилов И. З. Разработка технологии получения таблеток из сухого экстракта *Radus Grayanae* maxim. *Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана*. 2017. № 7. С. 119–122.

55. Фармацевтична композиція у формі таблеток для жування / І. В. Барковський: пат. 89354 України: МПК А61К 9/20. №u2014201401500; заявл. 17.02.2014 р.; опубл. 20.04.2014 р., Бюл. № 7.

56. Григорчук О. Ю., Тихонов О. І., Грошовий Т. А. Вибір допоміжних речовин із метою одержання таблеток на основі густих екстрактів валеріани та хмелю. *Фармаком*. 2003. № 3. С. 1–5.

57. Зарівна Н. О., Грошовий Т. А., Вронська Л. В. Вибір допоміжних речовин для отримання твердих капсул з густим екстрактом чебрецю повзучого. *Фармацевтичний часопис*. 2012. № 4. С. 43–46.

58. Вибір допоміжних речовин для отримання твердої лікарської форми Уролесану / М. Б. Чубка та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2010. Вип. 23, № 2. С. 46–49.

59. Сучасна фітотерапія : навч. посіб. / С. В. Гарна, І. М. Владимірова, Н. Б. Бурд та ін. Харків : «Друкарня Мадрид», 2016. 580 с.

60. Краткая энциклопедия современной фитотерапии с основами гомеопатии : справочник практического врача / Под ред. Т. Л. Киселевой. Москва : Изд-во профессиональной ассоциации натуротерапевтов. 2010. 592 с.

61. Современный фармацевтический справочник /сост. Галецкая В. Г. Донецк : ООО «Глория Трейд», 2011. 912 с.
62. Енциклопедія народної медицини / укладач і відп. ред. О. Михайлевський. Бережани : ПП Михайлевський, 2008. Т. 2. 1172 с.
63. Шульга Л. І., Безкровна К. С., Файзуллін О. В. Науково-методичні підходи до вибору рослинних об'єктів при розробці фітопрепаратів для гастроентерології: метод. рек.. Харків : НФаУ, 2019. 48 с.
64. Звягинцева Т. Д., Чернобай А. И. Функциональные заболевания органов пищеварения и их сочетание в свете современных представлений: от патогенеза до лечения. *Сучасна гастроентерологія*. 2015. №3 (83). С. 61–72.
65. Вишневська Л. І., Шмалько О. О., Солдатов Д. П. Дослідження з розробки багатокомпонентного екстракту урохолуму сухого та його фармакотехнологічних показників. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармацевції*. 2019. № 2 (58). С. 16–21.
66. Studies of physico-chemical and pharmacotechnological properties of Zingiber officinale dry extract / M. V. Alkhalaf, O. A. Ruban, N. A. Gerbina, Ju. S. Masliy. *Journal of Pharmaceutical Science and Research*. 2018. Vol. 10 (1). P. 5–7.
67. Development of composition and technology of combination drug with neurally mediated action «Memofit» / O. Savelieva, I. Vladymyrova, T. Tishakova, O. Levashova. *Scientific Journal «ScienceRise: Pharmaceutical Science»*. 2017. № 6 (10). P. 38–44.
68. Bezкровна К. S. Methodological aspects of the drugs development – as an initial stage of the new herbal remedy creation. *Topical issues of new drugs development* : тези доповідей XXIV міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів : в 2 т. Харків, 20 квітня 2017 р. Харків : НФаУ, 2017. Т. 1. С. 55.
69. Безкровная К. С., Шульга Л. И. Экспериментальное обоснование выбора концентрации экстрагента новой растительной субстанции: методологический аспект. *Фармация: наука, образование, инновации и*

производство : материалы республиканской науч.-практ. конф. с междунар. участием Ташкент, 16-17 ноября 2017 г. С. 148–149.

70. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. 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.

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

72. Slipchenko G. D., Ruban O. A., Kutsenko S. A. Investigation of the effect of specific pressing pressure on the pharmaco-technological parameters of tablets quality. *The Pharma Innovation Journal*. 2018. № 7 (2). P. 248–250.

73. 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. 3. 732 с.

74. 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

75. European Pharmacopoeia / European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care. 8th ed. Strasbourg, 2014. 3655 p.

76. 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.

77. 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.

78. Бондаренко А. С., Гладух Є. В., Котенко О. М. Дослідження технологічних параметрів лікарської рослинної сировини при створенні сиропу для лікування застудних захворювань. *Вісник фармації*. 2011. № 3. С. 17–19.
79. Шпичак О. С. Визначення технологічних параметрів лікарської рослинної сировини, що входить до складу комплексного апіфітопрепарату «Апісед». *Вісник фармації*. 2013. № 1 (73). С. 3–8.
80. Определение технологических параметров травы полыни гмелина / З. Б. Сакипова, А. С. Маматова, В. С. Кисличенко, Е. Н. Новосел. *Scientific Journal «ScienceRise: Pharmaceutical Science»*. 2016. № 2 (2). С. 58–62.
81. Изучение технологических параметров сырья *Valeriana turkestanica* (Sumn) и *Leonurus turkestanicus* (V. I. Krecz. & Kuprian) / О. В. Сермухамедова и др. *Вестник Алматинского технического университета*. 2015. № 4 (109). С. 97–102
82. Determination of certain pharmaco-technological parameters of a medicinal plant *Artemisia cina* / T. S. Bekezhanova et all. *Фармация Казахстана*. 2015. № 9. С. 34–37.
83. Гарна С. В., Ветров П. П., Георгіянц В. А. Взаємозв'язок основних технологічних параметрів рослинної сировини. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2012. № 1 (8). С. 54–57.
84. Zujkina S. S., Vishnevskaya L. I. The pharmacotechnological studies of the phytospecies composition for the complex therapy of mastopathy. *Вісник фармації*. 2017. № 2 (90). С. 43–47.
85. Суина И. О., Тернинко И. И. Изучение технологических параметров и числовых показателей качества сырья *Aristolochia clematitis* L. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017. № 4 (21). С. 202–205.
86. Вивчення технологічних параметрів рослинної сировини та лікарських форм на її основі / Л. І. Шульга, Т. С. Безценна, І. О. Журавель,

О. Ф. Пімінов. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2012. Вип. 21, кн. 4. С. 490–495.

87. Напраснікова Г. С., Владимірова І. М., Георгіянц В. А. Технологічні дослідження лікарської рослинної сировини у створенні добавки дієтичної. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. 2010 . Т. 5, № 4. С. 207–210.

88. Чумак О. О., Безрукавий Є. А. Дослідження параметрів екстракції листя берези бородавчастої та вибір оптимального режиму отримання екстракту. *Військова медицина України*. 2015. Т. 15, № 2. С. 70–77.

89. Шалата В. Я., Сур С. В. Вивчення технологічних властивостей багатокомпонентної лікарської рослинної сировини. *Запорожський медичинський журнал*. 2012. № 2 (71). С. 111–115.

90. Конюхов І. В., Чуєшов В. І., Солдатов Д. П. Визначення технологічних параметрів подрібнених компонентів рослинного збору. *Вісник фармації*. 2012. № 2 (70). С. 11–13.

91. Куценко С. А., Рубан О. А. Дослідження показників якості лікарської рослинної сировини настойки «Венотон». *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. 2013. Т. 8, № 2. С. 49–51.

92. Государственная Фармакопея СССР. Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. 11-е изд. Москва : Медицина, 1990. 398 с.

93. Вивчення технологічних властивостей сухого екстракту для розробки нового протидіабетичного препарату / О. А. Рубан, Т. Є. Колісник, Г. Д. Сліпченко, І. В. Ковалевська. *Збірник наук. праць співробіт. НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2015. Вип. 24, кн. 5. С. 218–222.

94. Шалдаева Т. М. Содержание флавоноидов в некоторых представителях семейства Rosaceae Juss. из природных популяций лесостепной зоны Западной Сибири. *Химия растительного сырья*. 2013. № 1. С. 239–241.

95. Ярошенко. І. В., Журавель І. О., Бурда Н. Є. Якісний та кількісний аналіз стероїдних сполук в сухому екстракті худії та таблетках з цим екстрактом. *Фармацевтичний часопис*. 2009. № 1. С. 50–52.

96. Лапач, С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев : «Морион», 2001. 408 с.

97. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т. А. Грошовий та ін. Тернопіль : ТДМУ «Укрмедкнига», 2008. 368 с.

98. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. 3-е изд. Москва : МедиаСфера, 2006. 312 с.

99. 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

100. Shulga L. I., Bezкровна K. S. Substantiation of expediency of obtaining a new extract on the basis of consideration of assortment of extracts (substances) available on the domestic pharmaceutical market. *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України у 2 т., Харків, 19-20 вересня 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. С. 197–198.

101. Безкровна К. С., Шульга Л. І. Визначення доцільності одержання нового екстракту для застосування у гастроентерології. *Сучасні досягнення та перспективи розвитку анітерапії в Україні* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Харків, 25 січня 2020 р. Харків : Оригінал, 2020. С. 30–33.

102. Шульга Л. І., Безкровна К. С., Пересадько І. Г., Безценна Т. С. Дослідження компонентного складу фітопрепаратів для терапії захворювань

шлунково-кишкового тракту. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2018. Вип. 30. С. 674–683.

103. Bahmania M., Zargarab A., Rafieian-Kopaei M. Identification of medicinal plants of Urmia for treatment of gastrointestinal disorders. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2014. Vol. 24. P. 468–480.

104. Dogan Y., Ugulu I. Medicinal plants used for gastrointestinal disorders in some districts of Izmir province, Turkey. *Ethno Med*. 2013. Vol. 7 (3). P. 149–161.

105. Ethnomedicinal evaluation of medicinal plants used against gastrointestinal complaints / Tariq A. et al. *BioMed Research International*. 2015. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/892947> (Date of access: 17.10.2016).

106. Кіцера Н. І., Кіцера Р. О. Застосування ромашки в медичній практиці. *Жіночий лікар*. 2011. № 5. С. 48–49.

107. Бачук-Понич Н. В. Препарати перстачу в клінічній практиці: народні і сучасні фармацевтичні форми застосування. (Огляд літератури). *Фітотерапія. Часопис*. 2013. № 4. С. 29–33.

108. Bezкровна К. S., Shulga L. I. Approaches to evaluation of consumer choices to drugs of vegetable gastronomethological directions. *Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики* : матеріали VI Міжнар. наук.-практ. дист. конф., Харків, 22-23 березня 2018 р. Харків : НФаУ, 2018. С. 330–331.

109. Bezкровна К. S., Shulga L. I. The expediency creation of new drugs on a plant basis orienting on preference of consumers. *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження* : матеріали I Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., Харків, 5 квітня 2018 р. Харків : НФаУ, 2018. С. 4.

110. Куценко С. А. Термогравіметричні дослідження лікарської рослинної сировини збору з венотонічною активністю. *Збірник наукових*

праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. 2012. Вип. 21, кн. 4. С. 438–441.

111. Кучина Л. К., Гладышев В. В., Пухальская И. А. Термогравиметрические исследования геля назального с дилтиаземом. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* 2015. № 3 (19). С. 30–33.

112. Мельникова Н. В., Гладышев В. В., Бурлака Б. С. Термогравиметрические исследования вагинальных суппозиториев с эфирным маслом чабреца. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* 2015. № 1 (17). С. 44–47.

113. Куценко С. А., Рубан О. А., Ковалевська І. В. Обґрунтування оптимального режиму сушіння маси для інкапсулювання. *Український медичний альманах.* 2014. Т. 17, № 1. С. 33–35.

114. Визначення ступеня подрібнення рослинної сировини при розробці технології протиалергійного збору / Л. І. Шульга, І. О. Журавель, Т. Д. Губченко, О. Ф. Пімінов. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика.* 2017. Вип. 27. С. 367–372.

115. Оптимізація технології екстракції ліпофільних комплексів з лікарської рослинної сировини. (Повідомлення III). Подрібнення рослинної сировини та оцінка її якості для екстрагування / С. В. Гарна, П. П. Ветров, О. І. Русинов, В. А. Георгіянц. *Запорожский медицинский журнал.* 2011. Т. 13, № 1. С. 55–57.

116. Куркин В. А., Рыжов В. М., Балагозян Э. А. Изучение возможностей комплексной переработки корней и корневищ крапивы двудомной. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук.* 2012. Т. 14, № 1 (9). С. 2246–2248.

117. Определение технологических параметров травы полыни гмелина / З. Б. Сакипова, А. С. Маматова, В. С. Кисличенко, Е. Н. Новосел. *Scientific Journal «ScienceRise: Pharmaceutical Science».* 2016. № 2 (2). С. 58–

118. Bezкровна K. S., Shulga L. I., Domar N. A. Pharmaco-technological and thermogravimetric researches of burnet roots in optimization of the process of obtainment of extract dry. *Norwegian Journal of development of the International Science*. 2019. № 36, Vol. 2. P. 44–49.

119. Безкровна К. С. Вивчення технологічних параметрів родовика кореневищ та коренів. *Всеукраїнський медичний журнал молодих вчених ХИСТ*. 2018. Вип. 20. С. 415.

120. Bezкровна K. S. Study of the thermal behavior of Burnet rhizomes and roots by the termogravymetric method – based on the development of the technology of think extract. *Topical issues of new drugs development* : матеріали XXV Міжнар. наук.-практ. конф. молодих учених та студентів, Харків, 18-20 квітня, 2018 р. Харків : НФаУ, 2018. С. 134–135.

121. Лукашов Р. И. Влияние природы и концентрации экстрагентов на извлечение флавоноидов из травы золотарника канадского. *Химия растительного сырья*. 2018. № 4. С. 113–123.

122. Богатырева З. Н., Степанова Э. Ф. Технология получения спирто-водного извлечения из астрагала серпоплодного методом дробной экстракции. *Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация*. 2016. Вып. 33, № 5 (226). С. 153–156.

123. Белей С. Я., Грошовий Т. А. Вивчення оптимальних умов екстрагування та одержання сухого екстракту подорожника ланцетолистого. *Фармацевтичний часопис*. 2015. № 2. С. 22–25.

124. Добровольний О. О., Шаламай А. С., Слободянюк Ю. О. Дослідження умов екстрагування сировини валеріани лікарської як активного компонента субстанції «Тривалумен форте». *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 1. С. 113–118.

125. Kamarudin N. A., Markom M., Latip J. 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>

126. Волощук Н. І. Флавоноїди та ізофлавоноїди в лікуванні запальних захворювань. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2013. Т. 17, № 1. С. 228–235.
127. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : у 2 ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2-ге вид., переробл. і допов. Харків : НФаУ : Оригінал, 2012. Ч. 2. 638 с.
128. A framework for solvent selection based on herbal extraction process design / S. N. H. M. Azmin et al. *Journal of Engineering Science and Technology*. 2015. Vol. 1. P. 25–34.
129. Azwanida N. N. A review on the extraction methods use in medicinal plants, principle, strength and limitation. *Medicinal and Aromatic Plants*. 2015. Vol. 4, № 3. 6 p. 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>.
130. Дослідження з розробки рідкого екстракту бронхолітичної дії / О. С. Кухтенко, Н. Ю. Бевз, Є. В. Гладух, Г. П. Кухтенко. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2018. Т. 4, № 4. С. 12–18.
131. Зарівна Н. О. Вивчення режимів згущення при одержанні густого екстракту чебрецю повзучого. *Медична та клінічна хімія*. 2019. Т. 21. № 4. С. 140–146.
132. Разработка технологии получения сухого экстракта «Секрет молодости», применяемого в гериатрической практике / И. А. Девяткина, Т. П. Зюбр, Р. В. Дудкин, А. И. Бардаков. *Вестник ВГУ. Серия: Химия, Биология, Фармация*. 2005. № 1. С. 166–169.
133. Розробка технології отримання сухого екстракту з рослинного збору / Є. В. Гладух, О. А. Кисличенко, І. І. Тернинко, В. І. Чуєшов. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. 2009. Т. 4, № 1. С. 19–21.
134. Сампиев А. М., Никифорова Е. Б., Шевченко А. И. Разработка технологии получения суммарного фитопрепарата из листьев зизифуса

нашого. *Медико-фармацевтичний журнал «Пuls»*. 2020. Т. 22, № 5. С. 83–87.

135. Хишова О. М., Дубашинская Н. В., Адаменко Я. Ю. Технология получения и оценка качества жидкого экстракта корневищ с корнями валерианы. *Вестник ВГМУ*. 2016. Т. 15, № 1. С. 99–105.

136. Рубан О. А., Малиновська С. А., Аль-Товайті Мурад Алі Хасан. Визначення фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей сухого екстракту шишок хмелю звичайного. *Фармацевтичний журнал*. 2012. № 4. С. 67–70.

137. Обґрунтування способу введення сухого екстракту кураю пагорбкового в оральну суспензію «Ко-тримоксазол» / А. В. Глущенко, В. А. Георгіянц, І. В. Ковалевська, О. А. Рубан. *Scientific Journal «ScienceRise: Pharmaceutical Science»*. 2016. № 3 (3). С. 48–54.

138. Изучение физико-химических и технологических свойств сухого экстракта копеечника альпийского / Е. Б. Одинцова, Ж. М. Козлова, И. И. Краснюк, В. В. Кугач. *Вестник фармации*. 2019. № 1 (83). С. 45–48.

139. Shulga L. I., Bezukrovna K. S., Soldatov D. P., Osolodchenko T. P. Burnet roots extract dry: study of pharmaco-technological and antibacterial properties. *Annals of Mechnikov Institute*. 2019. № 3. P. 39–43.

140. Безкуровна К. С., Шульга Л. І. Вивчення кристалографічних показників нової рослинної субстанції на основі родовика лікарського. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. уч., Тернопіль, 27-28 вересня, 2018 р. Тернопіль : ТДМУ, 2018. С. 62.

141. Безкуровна К. С., Таргинська Г. С., Шульга Л. І. Ідентифікація та визначення кількісного вмісту дубильних речовин у сухому екстракті родовика лікарському (*Sanguisorba officinalis* L.). *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : зб. наук. пр. Харків : НФаУ, 2018. Вип. 5. С. 37–39.

142. Травень В. Ф. Органическая химия : учеб. пособ. : В 3 т. / В. Ф. Травень. Москва : Лаборатория знаний. 2016. Т. 1. 368 с.
143. Файзуллін О. В., Безкровна К. С., Шульга Л. І. Функціональний взаємозв'язок елементного балансу в організмі людини та стану системи травлення. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2019. Вип. 33. С. 63–73.
144. Bezкровна К. S., Shulga L. I. Mineral composition of the new plant substance of Burnet rhizomes and roots. *Topical issues of new medicines development* : матеріали XXVI Міжнародної наук.-практ. конф. молодих учених та студентів. Харків, 10-12 квітня 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. С. 38.
145. Боголюбов В. М. Общая физиотерапия : учебник / В. М. Боголюбов, Г. Н. Пономаренко. 3-е изд. перераб. Москва ; Санкт-Петербург. : СЛП, 1998. 480 с.
146. Биологическая химия / Е. С. Северин, Т. Л. Алейникова, Е. В. Осипов, С. А. Силаева. Москва : ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. 364 с.
147. Скальный А. В., Рудаков И. А. Биоэлементы в медицине. Москва : Оникс 21 век, Мир, 2004. 272 с.
148. Рылова Н. В., Малиновская Ю. В. Биологическая роль макро- и микроэлементов в регуляции функций и развитии заболеваний ЖКТ у детей [Электронный ресурс]. *Актуальные научные разработки* : материалы конференции, 2016. Режим доступа : http://www.rusnauka.com/2_ANR_2016/Medecine/5_206196.doc.htm (дата звернення 16.01.2020). Назва з екрану.
149. Zhu A., Kaneshiro M., Kaunitz J. D. Evaluation and Treatment of Iron Deficiency Anemia: A Gastroenterological Perspective. *Digestive diseases and sciences*. 2010. Vol. 55. P. 548–559.
150. Безкровна К. С., Шульга Л. І. Передумови одержання субстанції з рослинної сировини родовика лікарського та її дослідження. *Хімія природних*

сполук : матеріали V Всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Тернопіль, 30-31 травня 2019 р. Тернопіль : ТДМУ, 2019. С. 11–12.

151. Шульга Л. І., Безкровна К. С., Кисличенко В. С., Журавель І. О. Ідентифікація та кількісне визначення танінів у родовика коренів екстракті сухому / Інформ. лист МОЗ України № 56-2020. Київ, 2020. 4 с.

152. Спосіб одержання екстракту з гастропротекторною та антимікробною дією з родовика коренів / Л. І.Шульга, К. С. Безкровна, О. В. Файзуллін, Т. П. Осолодченко: пат. 141325 Україна. № u 2019 06081; заявл. 31.05.2019; опубл. 10.04.2020, Бюл. № 7.

153. Ruban O., Alkhalaf M., Gerbina N. Selection of a filler for tablets manufactured with direct compression method containing dry ginger extract. *EUREKA: Health Sciences*. 2019. № 3. P. 26–34.

154. Allamneni N., Suresh J. N. Co-processed excipients as a new generation excipients with multifunctional activities: An overview. *Indian Journal of Pharmaceutical Science and Research*. 2014. № 4 (1). P. 22–25.

155. Bhor N. J., Bhusare S. E., Kare P. T. Multifunctional excipients: the smart excipients. *International journal of pure & applied bioscience*. 2014. № 2 (5). P. 144–148.

156. Вспомогательные вещества в фармацевтической технологии : учебное пособие / И. А. Мурашкина, В. В. Гордеева ; ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, кафедра фармацевтической технологии. Иркутск : ИГМУ, 2018. 64 с.

157. Стоянов Э. В., Воллмер Р. Опыт успешного применения ProSolv SMCC в технологии прямого прессования препаратов, содержащих растительные экстракты. *Промышленное обозрение*. 2009. № 4 (15). С. 48–49.

158. Хесс Т., Морозов А. Опыт успешного применения ProSolv SMCC – в технологии прямого прессования препаратов, содержащих растительные экстракты. *Ингредиенты для фармации. Фармацевтическая отрасль*. 2014. № 5 (46). С. 20–22.

159. Preparation and characterization of co-grinded mixtures of aceclofenac and neusilin us2 for dissolution enhancement of aceclofenac / A. H. Vadher, J. R. Parikh, R. H. Parikh, A. B. Solanki. *AAPS PharmSciTech*. 2009. Vol. 10, № 2. P. 606–614.

160. Application of Neusilin UFL2 on manufacturing of tablets using direct compression method, Development of core tablets containing the function of small degree of decrease of hardness at the humid conditions. / Y. Asai et al. *Pharmaceutical Technical Newsletter*. 2009. Vol. 25. P. 67–70.

161. Емшанова С. В. Методологические подходы к выбору вспомогательных веществ для получения таблетированных препаратов методом прямого пресования. *Химико-фармацевтический журнал*. 2008. Т. 42, № 2. С. 38–43.

162. Фицпатрик Д. Влияние супердезинтегрантов на немедленное высвобождение. *Фармацевтическая отрасль*. 2011. № 4 (27). С. 106–107.

163. Рубан О. А., Колісник Т. Є., Сліпченко Г. Д. Застосування методу математичного планування експерименту при оптимізації складу та технології матриксних таблеток із сухим екстрактом листя чорниці. *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 2. С. 41–47.

164. 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. 24, № 3. С. 52–55.

165. Shulga L., Bezкровна K., Domar N. Research on the selection of excipients as the rationale for the composition of the tablets with dry extract of *Sanguisorba officinalis*. *EUREKA: Health Sciences*. 2020. № 2. P. 66–75.

166. Darzuli N., Budniak L., Hroshovyi T. Selected excipients in oral solid dosage form with dry extract of *Pyrola rotundifolia* L. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2019. Vol. 11 (6). P. 210–216.

167. Щодо постадійного контролю виробництва таблеток / Л. І. Кучеренко та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2014. №2. С. 31–34.

168. Дарзулі Н. П. Розробка складу, технології та дослідження таблетованих лікарських засобів на основі екстракту грушанки круглолистої: дис. ... к-та фармац. наук: 15.00.01 / ЛНМУ. Л., 2019. 233 с.

169. Безкровна К. С. Визначення основних показників якості таблеток під умовною назвою «Гастро-Сан». *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження* : матеріали II Міжнар. наук.-практ. інтернет- конф., Харків, 11 березня 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 24.

170. Вдовиченко В. І., Швидкий Я. Б., Острогляд А. В. Феномен *Helicobacter pylori*-негативної виразки та його місце в клінічній практиці. *Сучасна гастроентерологія*. 2017. № 6 (98). С. 102–107.

171. Класифікації захворювань органів травлення: довідник / за редакцією Н. В. Харченко / О. Я. Бабак, О. А. Голубовська, Н. Б. Губергріц, А. Е. Дорофєєв, Т. Д. Звягінцева, І. М. Скрипник, С. М. Ткач, Г. Д. Фадєєнко, Н. В. Харченко, М. Б. Щербиніна. Кіровоград : ПП «Поліум» 2015. 54с.

172. Yaxley J., Chakravarty B. *Helicobacter pylori* eradication – an update on the latest therapies. *Australian family physician*. 2014. Vol. 43. P. 301–305.

173. Файзуллін О. В., Безкровна К. С. Проблеми прогнозування ефективності та корекції схем антихелікобактерної терапії з позиції персоніфікованої медицини. *Фармацевтична наука та практика : проблеми, досягнення, перспективи розвитку* : матеріали II наук.-практ. інтернет конф. з міжнар. участю, Харків, 27 квітня 2018 р. Харків : НФаУ, 2018. С. 378–381.

174. Колеснікова О. В., Козирєва Т. Є. Інфекція *Helicobacter pylori* – лише гастроентерологічна проблема? *Сучасна гастроентерологія*. 2014. № 6 (80). С. 137–141.

175. Безкровна К. С., Файзуллін О. В., Шульга Л. І. Пошук нових субстанцій природного походження, що виявляють гастропротекторні властивості. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матеріали III Міжнар. наук.-практ. конф. в 2 т., Харків 14-15 березня 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. Т. 2. С. 43.

176. Метод определения активности каталазы / М. А. Корлюк, Л. Н. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев. *Лабораторное дело*. 1988. № 1. С. 16–19.

177. Изучение противоязвенного действия сухого экстракта кровохлебки / Е. С. Безкровная, Л. И. Шульга, А. В. Файзуллин, О. А. Красильникова. *Современные достижения фармацевтической науки и практики* : матеріали Міжнар. конф., присвяченої 60-річчю фармацевтичного факультету закладу освіти «Витебский государственный ордена дружбы народов медицинский университет», Витебск, 31 октября 2019 г. Витебск : ВГМУ, 2019. С 232–233.

178. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації / за ред. О. В. Стефанова. Київ : Авіцена, 2001. 528 с.

179. Безкровна К. С., Файзуллін О. В., Шульга Л. І. Вивчення гострої токсичності родовика коренів екстракту сухого. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матеріали IV Міжнар. наук.-практ. конф., Харків, 12-13 березня 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. Т. 2. С. 130.

180. Передерій В. Г., Ткач С. М. Практична гастроентерологія: Сучасна тактика й алгоритми ведення хворих з основними гастроентерологічними захворюваннями і синдромами: посібник для лікарів. Вінниця : Нова Книга, 2012. 736 с.

181. Внутрішня медицина: poradnik лікарю загальної практики: навчальний посібник / А. С. Свінціцький, О. О. Абрагамович, П.М. Боднар [та ін.]; за ред. А.С. Свінціцького. Київ: ВСВ «Медицина», 2014. 1272 с.

182. Сучасні підходи до діагностики та ведення хворих на виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки на первинному рівні медичної допомоги / Л. В. Хіміон, О. Б. Яценко, С. В. Данилюк, Т. О. Ситюк. *Семейная медицина*. 2018. №1 (75). С. 6–12.
183. Снігир Н. В., Сабадаш В. Є. Роль *Helicobacter pylori* в етіопатогенезі хвороб шлунково-кишкового тракту. *Ліки України*. 2019. № 2 (228). С. 12–15.
184. Современное лечение хеликобактер-ассоциированных состояний (в свете IV Маастрихтских соглашений 2010 г.) / А. Г. Евдокимова и др. *Трудный пациент*. 2013. № 4. С. 11–14.
185. Herbs and Spices in the Treatment of Functional Gastrointestinal Disorders: A Review of Clinical Trials / A. C. Fifi, C. H. Axelrod, P. Chakraborty, M. Saps. *Nutrients*. 2018. Vol. 10. P. 1715–1736.
186. Herbal medicinal products for inflammatory bowel disease: A focus on those assessed in double-blind randomised controlled trials / G. Holleran, F. Scaldaferri, A. Gasbarrini, D. Gurro. *Phytotherapy Research*. 2020. Vol. 34, № 1. P. 77–93.
187. Федосов А. І. Визначення оптимального способу приготування лікарських форм зі зборів для лікування захворювань шлункового тракту. *Фітотерапія. Часопис*. 2014. № 4. С. 82–83.
188. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав использование: Семейство Asteraceae (Compositae). СПб.: Наука, 1993. 352 с.
189. Практикум по фармакогнозии : учеб. пособие для студ. вузов / В. Н. Ковалев, Н. В. Попова, В. С. Кисличенко и др.; Под общ. ред. В. Н. Ковалева. Харьков : НФаУ, 2003. 640 с.
190. Лекарева А. Ф. Современный травник: Лекарственные растения и их применение. Москва : Изд-во «Этерна», 2006. 384 с.
191. Застосування родовика коренів екстракту сухого в якості субстанції з антихелікобактерною дією / Л. І. Шульга, К. С. Безкровна,

О. Ф. Пімінов, Т. П. Осолодченко : пат. 141358 Україна. № у 2019 08235; заявл. 15.07.2019; опубл. 10.04.2020, Бюл. № 7.

192. Плотникова Е. Ю. Эффекты активных метаболитов *Bacillus subtilis* в пробиотическом продукте нового поколения. *Русский медицинский журнал Медицинское обозрение «Гастроэнтерология»*. 2018. № 3. С. 39–44.

193. Состав и функции микробиоценозов различных биотопов макроорганизма и клиническая значимость их нарушений / С. К. Джораева и др. *Дерматологія та венерологія*. 2015. № 2 (68). С. 5–19.

ДОДАТКИ

Додаток А

**Збори народної медицини з ЛРС родовика лікарського
для лікування виразки шлунку та ДПК**

№ з/п	Складові збору	Вміст, частини	Приготування
1	2	3	4
1.	Барвінку трава Родовика кореневища та корені	1 3	4 ст. л. подрібненої суміші залити 500 мл кип'яченої води кімнатної температури та нагрівати на водяній бані протягом 15 хв, та настоювати протягом 10 хв. Процідити. Додати 2 ст. л. подрібненого кореня алтеї і настояти 4 год. Пити холодним по 100 мл за 20 хв до їди при кровотечі
2.	Вільхи клейкої шишечки Родовика кореневища та корені Кропиви дводомної листя Еспарцету піщаного трава Шипшини травневої плоди	2 3 1 2 3	2 ст. л. подрібненої суміші залити 200 мл кип'яченої води кімнатної температури та настоювати протягом 12 год. Нагрівати на водяній бані протягом 15 хв, настояти при кімнатній температурі протягом 10 хв. Процідити. Пити по 40-50 мл за 20 хв до їди при кровотечі
3.	Грициків трава Родовика кореневища та корені Кропиви глухої віночки з чашечок квіток Шипшини травневої плоди Кукурудзи звичайної стовпчики з приймочками	2 3 2 3 2	2 ст. л. подрібненої суміші залити 200 мл кип'яченої води кімнатної температури, нагрівати на киплячій водяній бані протягом 30 хв, настояти при кімнатній температурі 10 хв. Процідити. Пити по 70 мл за 20 хв до їди при кровотечі
4.	Перстачу прямостоячого кореневища Кропиви дводомної листя Вересу надземна частина Споришу трава Деревію трава або квітки Родовика кореневища та корені Шипшини травневої плоди Селери пахучої листя та черешки	2 2 4 4 2 4 2 2	2 ст. л. подрібненої суміші залити 200 мл прохолодної кип'яченої води та нагрівати на киплячій водяній бані протягом 30 хв, настояти при кімнатній температурі протягом 10 хв. Процідити. Пити по 50-70 мл за 20 хв до їди і перед сном при кровотечі

1	2	3	4
5.	Перстачу прямостоячого кореневища Родовика кореневища та корені Алтеї корені Шипшини травневої плоди Кропиви дводомної листя	2 3 2 3 2	2 ст. л. подрібненої суміші залити 200 мл кип'яченої води кімнатної температури та нагрівати на водяній бані протягом 30 хв, та настоювати протягом 10 хв. Процідити. Пити холодним по 100 мл за 20 хв до їди при кровотечі шлунковій.
6.	Подорожника листя Перстачу прямостоячого кореневища Родовика кореневища та корені Меліси лікарської листя Кропиви листя Шипшини травневої плоди	2 2 2 2 1 2	2 ст. л. подрібненої суміші залити 200 мл кип'яченої води кімнатної температури та нагрівати на водяній бані протягом 30 хв, додати 1 ст. л. подрібненого кореня алтеї, настояти 4 год. Пити по 70 мл 5 разів на добу при кровотечі.
7.	Родовика кореневища та корені Гравілату міського трава Меліси лікарської листя Перстачу кореневища Кропиви листя Шипшини травневої плоди	2 1 1 2 2 2	4 ст. л. подрібненої суміші залити 400 мл кип'яченої води кімнатної температури та нагрівати на водяній бані 10 хв, додати 1 ст. л. подрібненого кореня алтеї, настояти не менше 4 год. Процідити. Випити за 4 рази протягом доби при кровотечі.
8.	Родовика кореневища та корені М'яти трава і листя Подорожника листя Споришу трава Деревію трава або квітки Хвоща трава Шавлії листя Щавлю кінського корені Кропиви глухої віночки з чашечок квіток	3 1 4 4 2 2 3 2 4	3 ст. л. подрібненої суміші залити 500 мл гарячої води, настояти 5 год. Процідити. Випити за 3-4 прийоми.
9.	Стокроток багаторічних трава Гали дуба Родовика кореневища та корені Кропиви корені Шипшини травневої плоди	2 2 4 2 4	2 ст. л. подрібненої суміші залити 200 мл кип'яченої води кімнатної температури та нагрівати на водяній бані протягом 30 хв, додати 1 ст. л. подрібненого кореня алтеї і настояти 10 хв. Відвар пити охолодженим по 50 мл 4-5 разів на добу через 2 год після їжі при кровотечі.

1	2	3	4
10.	Цмину піскового суцвіття Буквиці трава Верби кора Споришу трава Дуба кора Кропиви дводомної корені Родовика кореневища та корені М'яти листя та трава	2 2 2 3 2 3 2 1	3 ст. л. подрібненої суміші залити 500 мл кип'ятку і настояти протягом 5 год. Процідити. Пити охолодженим до кімнатної температури. Випити за 3-4 прийоми.
11.	Черемхи звичайної плоди Родовика кореневища та корені Кропиви дводомної корені Меліси лікарської листя Шипшини травневої плоди	1 2 2 4 2	2 ст. л. подрібненої суміші залити 200 мл кип'яченої води кімнатної температури, настоювати 12 год. Нагріти на водяній бані протягом 15 хв, настояти при кімнатній температурі 10 хв. Процідити. Пити по 50-100 мл за 20 хв до їди при кровотечі.

Додаток Б

**Збори народної медицини з ЛРС родовика лікарського у терапії
хвороб ШКТ**

№ з/п	Складові збору	Вміст, частини	Приготування	Показання
1	2	3	4	5
1.	Алтеї лікарської коріння Солодки голої коріння Родовика кореневища та корені	3 3 3	1 ст. л. збору залити 500 мл окропу, кип'ятити 5 хв, настояти 4 год, процідити, пити по 50 мл 4 рази на день за 20 хв до їжі	ентерит хронічний
2.	Дуба кора Звіробію трава Перстачу прямостоячого кореневища Родовика кореневища та корені Вільхи сірої шишечки Подорожника листя Дерев'яну траву або квітки Щавлю кислого листя Парила трава Кропиви дводомної листя	3 2,5 1 1,5 2 3 1,5 1 1 1	2 ст. л. подрібненої суміші залити 500 мл кип'ятку та залишити на 30 хв настоюватись. Процідити, додати сік лимона (1/4). Випити за 6 разів: 3 рази за 15 хв до їжі, і 3 рази через 1 год після їди при проносі хронічному	діарея вірусна
3.	Перстачу прямостоячого кореневища Родовика кореневища та корені Грициків звичайних трава	2,5 2,5 5	1 ст. л. подрібненої суміші залити 200 мл кип'яченої води кімнатної температури нагрівати на киплячій водяній бані протягом 30 хв, настояти протягом 10 хв при кімнатній температурі. Процідити. Пити охолодженим до кімнатної температури по 100 мл протягом дня	діарея вірусна

1	2	3	4	5
4.	Родовика кореневища та корені Перстачу прямостоячого кореневища Дубові гали Подорожника великого листки Деревію звичайного трава Шипшини звичайної плоди Медунки лікарської трава Глоду колючого плоди Кропиви собачої трава Самосил гайовий Синюхи блакитної кореневища та корені	4 4 1 2 2 2 4 2 2 4 1	1 ст. л. збору залити 250 мл води, кип'ятити на слабкому вогні 10 хв, настояти ніч. Пити по 100 мл 3 рази на день за 30 хв до їжі	коліт хроніч- ний
5.	Родовика кореневища та корені Смородини чорної листя Підбіла звичайного листя Череди трироздільної Гірчака звичайного трава	2 1 1 3 3	1 ст. л. подрібненої суміші залити 1 склянкою води, процідити. Приймати по 1/3 склянки 3 рази на день за 20-30 хв до їжі	ентерит (із діареєю)
6.	Чорниці звичайної плоди	2	1 ст. л. подрібненої суміші залити 200 мл кип'яченої води кімнатної температури, нагрівати на водяній бані протягом 30 хв, настоювати при кімнатній температурі 10 хв. Процідити і додати 1 ст. л. подрібненого алтеї кореня, настоювати 4 год. Пити по 50 мл за 20 хв до їжі	коліт гострий

Додаток В

Монопрепарати для лікування запальних захворювань ШКТ

№ з/п	Назва ЛЗ, ЛФ, виробник	Склад (діючі речовини)	Застосування
1	2	3	4
1.	Алое екстракт рідкий, екстракт рідкий, ПАТ «Лубнифарм», Україна	1 мл екстракту містить алое екстракту сухого у перерахунку на 100 % вміст солей кальцію і магнію органічних кислот у сухій речовині – 2,25 мг	виразкова хвороба шлунка та ДПК
2.	Алое екстракт рідкий-Дарниця, екстракт рідкий, ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна	1 мл екстракту містить алое сухого або екстракту листя алое деревоподібного сухого – 0,00225 г	
3.	Алое екстракт екстракт рідкий, ТОВ «ФЗ «Біофарма», Україна ПрАТ «Біофарма», Україна	1 ампула містить: екстракту алое рідкого – 1,0 мл	
4.	Вільхи супліддя, супліддя, ПрАТ «Ліктрави», Україна	1 пачка містить вільхи суплідь (Alni fructus) 40 г або 100 г; 1 фільтр-пакет містить вільхи суплідь (Alni fructus) 2,5 г	гострі та хронічні ентерити, ентероколіти, коліти, диспепсії
5.	Калган, кореневища, ПрАТ «Ліктрави», Україна	перстачу прямостоячого кореневища (Rhizomata Tormentillae)	гастрит, диспепсія, ентерит, ентероколіт; шлункові, кишкові кровотечі
6.	Ламінарії слані (морська капуста), слані, ПрАТ «Ліктрави», Україна	слані ламінарії подріблені	хронічні атонічні запори; хронічні ентероколіти

1	2	3	4
7.	Льону насіння насіння, ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола», Україна	льону насіння	запальні та виразкові захворювання слизових оболонок ШКТ (ентерити, коліти, езофагіти, виразкова хвороба шлунка і ДПК), хронічні атонічні запори та ентероколіти
8.	Льону насіння насіння, ПрАТ «Ліктрави», Україна	льону насіння	
9.	Льону насіння насіння, ТОВ «Тернофарм», Україна	льону насіння	
10.	Ромашки квітки квітки, ПрАТ «Ліктрави», Україна	ромашки квітки	гастрити, ентероколіти, метеоризм
11.	Ромашки квітки квітки, ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола», Україна	ромашки квітки	
12.	Ромашки квітки, квітки, ПАТ «Лубнифарм», Україна	ромашки квітки	
13.	Ромашки квітки квітки, ТОВ «Тернофарм», Україна	ромашки квітки	
14.	Кмину плоди, плоди, ПрАТ «Ліктрави», Україна	кмину плоди	

1	2	3	4
15.	Обліпихи олія, олія, ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», Україна	1 флакон містить обліпихової олії – 50,0 мл	лікування проктологічної патології (ерозивно- виразкові, атрофічні, інші патології прямої кишки, тріщини анусу, геморой), патологія стравоходу, виразкова хвороба шлунка й дванадцятипалої кишки
16.	Обліпихова олія, олія, ДП «Агрофірма «Ян» ПП «Ян», Україна	1 флакон містить обліпихи олії із вмістом каротиноїдів не менше 180 мг % – 50 мл	лікування захворювань прямої кишки, патології стравоходу, лікування виразкової хвороби шлунка та ДПК
17.	Обліпихова олія, супозиторії, ПрАТ «Лекхім- Харків», Україна	1 супозиторій містить концентрат олії обліпихової (Oleum Hipporphaes) з вмістом каротиноїдів не менше 300 мг % – 0,35 г	геморой, тріщини ануса, виразки прямої кишки, ерозивно-виразковий сфінктерит та проктит, катаральний та атрофічний проктит, променеве ураження слизової оболонки нижніх відділів товстої кишки
18.	Обліпихова олія, супозиторії, АТ «Нижфарм», Російська Федерація	1 супозиторій містить олії обліпихової (Oleum Hipporphaes) з вмістом суми каротиноїдів у перерахуванні на бета-каротин 240 мг % – 0,5 г	
19.	Обліпихові супозиторії, ПАТ «Монфарм», Україна	1 супозиторій містить: концентрату олії обліпихової 0,3 г	хронічні захворювання прямої кишки, геморой, коліти
20.	Плантаглюцид- Здоров'я гранули, ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна	1 пакет містить плантаглюциду 1 г	гіпоацидний гастрит (лікування і профілактика рецидивів); розлади травлення, зумовлені зниженою кислотністю шлункового соку

1	2	3	4
21.	Стилен, таблетки, «Донг-А СТ Ко., ЛТД», Республіка Корея	1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить: 60 мг екстракту листя полину Artemisiae Argyi, м'який (20:1), що містить 0,48 – 1,44 мг еупатіліну та 0,15– 0,45 мг джейсеозидину, екстрагент етанол 95 %	ураження слизової оболонки шлунка (ерозії, геморагії, гіперемії) при гострих і хронічних гастритах; гастритах, викликаних інфекцією Helicobacter pylori, профілактика гастритів, викликаних прийомом нестероїдних протизапальних засобів

Додаток Г

Комплексні фітопрепарати у терапії запальних станів ШКТ

№ з/п	Назва ЛЗ, ЛФ, виробник	Склад (діючі речовини)	Показання до застосування
1	2	3	4
1.	Альтан, таблетки, вкриті оболонкою, ПАТ «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Україна	1 таблетка містить: 10 мг альтану у перерахунку на суху речовину вміст елаготанінів 60 %; (на основі шишок вільхи клейкої та вільхи сірої)	гастрити, хронічні гастродуоденіти; не виразкова диспепсія, виразкова хвороба шлунка та ДПК; коліти та ентероколіти (у комплексній терапії)
2.	Бероз, настойка для перорального застосування, ПрАТ «Біолік», Україна	100 мл ЛПІ містить: настойку із квіток цмину піщаного, ромашки квіток, звіробою трави (екстрагент – етанол 40 %)	хронічний холецистит, дискінезія жовчовивідних шляхів; поєднання зазначеної патології з хронічним гастритом зі збереженою чи зниженою секреторною функцією шлунка
3.	Вікаїр, таблетки, ПАТ «Галичфарм», Україна ПАТ «Київмед-препарат», Україна	1 таблетка містить: вісмуту нітрату основного у перерахуванні на 282 мг вісмуту оксиду – 350 мг; магнію карбонату важкого у перерахуванні на 168,5 мг магнію оксиду – 400 мг; натрію гідрокарбонату – 200 мг; кори крушини в порошку – 25 мг; кореневищ айру в порошку – 25 мг	гіперацидні гастрити, функціональна диспепсія
4.	Вікалін, таблетки, ТОВ «Агрофарм», Україна	1 таблетка містить вісмуту нітрату основного – 350 мг; магнію карбонату – 400 мг; натрію гідрокарбонату – 200 мг; кори крушини в порошку – 25 мг; кореневищ айру в порошку – 25 мг; келіну – 5 мг; рутину – 5 мг	хронічний гастрит, невиразкова диспепсія, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба

1	2	3	4
5.	Вікалін, таблетки, ПАТ «Галичфарм», Україна, ПАТ «Київмед- препарат», Україна	1 таблетка містить вісмуту нітрату основного у перерахуванні на 282 мг вісмуту оксиду – 350 мг; магнію карбонату важкого у перерахуванні на 168,5 мг магнію оксиду – 400 мг; натрію гідрокарбонату – 200 мг; кори крушини в порошку – 25 мг; кореневищ айру в порошку – 25 мг; келіну – 5 мг; рутину – 5 мг	хронічний гастрит, невиразкова диспепсія, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба
6.	Гастритол, «Др. Кляйн» краплі оральні, Др. Густав Кляйн ГмбХ, Німеччина	100 мл ЛПІ містять: рідкий екстракт з трави перстачу гусячого (0,5:1) (екстрагент – етанол 40 % (об./об.)) 35 мл; рідкий екстракт з квіток ромашки лікарської (0,5:1) (екстрагент – етанол 45 % (об./об.)) 20 мл; рідкий екстракт з коренів солодки (0,5:1) (екстрагент – етанол 40 % (об./об.)) 15 мл; рідкий екстракт з коренів дягелю (0,5:1) (екстрагент – етанол 40 % (об./об.)) 5 мл; рідкий екстракт з трави кардобенедикту (0,5:1) (екстрагент – етанол 40 % (об./об.)) 5 мл; рідкий екстракт з трави полину гіркого (0,5:1) (екстрагент – етанол 40 % (об./об.)) 5 мл; рідкий екстракт з трави звіробою продирявленого (0,5:1) (екстрагент – етанол 50 % (об./об.)) 15 мл	функціональна диспепсія, метеоризм, гастрити, у тому числі хронічний гіперацидний гастрит; комплексне лікування виразкової хвороби шлунка і ДПК

1	2	3	4
7.	Гастропін, краплі оральні, ВАТ «Фітофарм», м. Артемівськ, Донецька обл., Україна	1 мл ЛПІ містить: настойки коренів валеріани (1:5) (екстрагент – етанол 70 %) – 0,5 мл; настойки трави полину гіркого (1:5) (екстрагент – етанол 70 %) – 0,4 мл; настойки трави красавки (беладони) (1:10) (екстрагент – етанол 40 %) – 0,1 мл	невиразкова диспепсія, хронічний гастрит зі зниженою секреторною функцією шлунка, дискінезія жовчовивідних шляхів за гіпертонічним типом
8.	Гастрофіт, збір, ТОВ «Науково- виробнича фармацевтична компанія «Ейм», Україна	1 упаковка (50 г) містить суміш ЛРС: солодки коренів 4 г; софори японської плодів 4 г; алтеї коренів 3,5 г; кропиви листя 3,5 г; м'яти перцевої листя 3,5 г; нагідок квіток 3,5 г; ромашки квіток 3,5 г; цмину піщаного квіток 3,5 г; шипшини плодів 3,5 г; аїру коренів 3 г; бузини квіток 3 г; деревію трави 3 г; звіробою трави 3 г; шавлії лікарської листя 3 г; полину гіркого трави 2,5 г	хронічний гастрит зі збереженою або зниженою кислотоутворювальною функцією шлунка; функціональна диспепсія; дуоденіт; профілактика рецидивів та у складі комплексного лікування виразкової хвороби шлунка та ДПК, коліту
9.	Ектіс, таблетки, «Австраліан Фармасьютікал Мануфекстурерс Пті Лтд», Австралія	1 таблетка містить аскорбінової кислоти 3 мг; бромелайну 10 мг; інуліну 50 мг; імбиру кореневищ порошку 10 мг; артишоку посівного листя сухого екстракту (5:1) (екстрагент – вода) 5 мг; журавлини великоплідної соку концентрованого (25:1) (екстрагент – вода) 1 мг; актинідії китайської плодів сухого екстракту (15:1) (екстрагент – вода) 23,34 мг	комплексне лікування диспепсії

10.	Іберогаст, краплі оральні, Штайгервальд Арцнайміт- тельверк ГмбХ, Німеччина	100 мл крапель містять: екстракт зі свіжої рослини іберійки гіркої (екстрагент – етанол 50 % (об/об)) (1:1,5- 2,5) 15 мл; екстракти з висушених рослин (екстрагент – етанол 30 % (об/об)): коренів дягелю (1:2,5-3,5) 10 мл; квітів ромашки (1:2-4) 20 мл; плодів кмину (1:2,5-3,5) 10 мл; плодів розторопші (1:2,5- 3,5) 10 мл; листя меліси (1:2,5-3,5) 10 мл; листя м'яти перцевої (1:2,5-3,5) 5 мл; трави чистотілу (1:2,5-3,5) 10 мл; коренів солодки (1:2,5- 3,5) 10 мл	функціональна диспепсія, порушення перистальтики ШКТ (синдром подразненого кишківника, спазми шлунка); як допоміжний засіб для симптоматичного лікування гастриту і виразки шлунка та ДПК
11.	Подорожника сік, рідина оральна, ПАТ «Лубнифарм», Україна	1 флакон містить: соку подорожника блошиного – 50 мл; соку подорожника великого – 50 мл	анацидний гастрит, функціональні диспепсії
12.	Фітогастрол, збір, ПрАТ «Ліктрави», Україна	1 г збору містить ромашки квіток 200 мг; м'яти перцевої листя 200 мг; кропу пахучого плодів 200 мг; лепехи кореневищ 200 мг; солодки коренів 200 мг	захворювання ШКТ (функціональна диспепсія, гастрит, коліт)
13.	Фітулвент фітобальзам, бальзам, ПрАТ «Біолік», Україна	екстракт рідкий (1:29,4) із суміші ЛРС: дуба кори – 1 г; валеріани коренів – 0,1 г; ромашки квіток – 0,1 г; звіробою трави – 0,5 г; деревію трави – 0,1 г; чебрецю звичайного трави – 0,1 г; глоду плодів – 1,5 г (екстрагент – етанол 40 %)	комплексна терапія неврозів різного генезу, хронічних гастритів, дискінезії жовчного міхура і жовчовивідних шляхів за гіпокінетич- ним типом

1	2	3	4
14.	Шлунковий збір № 3, збір, ПрАТ «Ліктрави», Україна	1 г збору містить: крушини кори 300 мг; кропиви листя 300 мг; м'яти перцевої листя 200 мг; валеріани кореневищ з коренями 100 мг; лепехи кореневищ 100 мг	спазми ШКТ, хронічні гастрити та холецистити, дискінезії жовчних шляхів, запори (комплексна терапія)
15.	Шлунковий збір, ПАТ «Лубнифарм», Україна	містять суміш ЛРС подрібненої у частинах: ромашки квітки – 1; деревію трава – 1; нагідок квітки – 1; звіробою трава – 1; м'яти перцевої листя – 1	функціональна диспепсія, метеоризм; у складі комплексного лікування виразки шлунка і ДПК
16.	Шлункові краплі, краплі оральні, ТОВ «Тернофарм», Україна	1 мл препарату містить: валеріани настойки (1:5) (екстрагент – етанол 70 %) – 0,4 мл; полину настойки (1:5) (екстрагент – етанол 70 %) – 0,3 мл; мяти перцевої настойки (1:20) (екстрагент – етанол 90 %) – 0,2 мл; красавки настойки (1:10) (екстрагент – етанол 40 %) – 0,1 мл	гастралгія, зумовлена захворюваннями шлунка; невиразкова диспепсія, хронічний гастрит зі зниженою секреторною функцією шлунка, дискінезія жовчовивідних шляхів за гіперкінетичним типом

Додаток Д

Асортимент екстрактів на фармацевтичному ринку України

№ з/п	Екстракти	Виробник
1	2	3
1.	Авісан	ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків, Україна
2.	Алое екстракт сухий	ДжіЕфЕл Лтд, Грузія
3.	Алтеї трави екстракт сухий	ПАТ «Галичфарм», м. Львів, Україна ПАТ «Київмедпрепарат», м. Київ, Україна
4.	Алтеї кореня екстракт сухий	ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків, Україна
5.	Алтеї кореня екстракт сухий	ТОВ «Хармс», Російська Федерація
6.	Артишоку екстракт густий із свіжої трави	ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків, Україна
7.	Артишоку екстракт сухий	ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків, Україна
8.	Артишоку сухий екстракт	«Евеар Екстраксьйон Вежеталь Ет Аром», Франція
9.	Артишоку сухий екстракт 2,5 %	«Епо Істітуто Фармокіміко Фітотерапіко с.р.л.», Італія
10.	Беладони екстракт густий	ПАТ «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Україна
11.	Валеріани 0,8 % сухий водно-спиртовий екстракт	Епо Істітуто Фармокіміко Фітотерапіко с.р.л., Італія
12.	Валеріани екстракт густий	ПАТ «Галичфарм», м. Львів, Україна ПАТ «Київмедпрепарат», м. Київ, Україна
13.	Валеріани екстракт сухий	Біосерч С.А., Іспанія
14.	Валеріани коренів кількісний сухий екстракт	Натурекс ЕС.пі.ЕЙ., Італія
15.	Водоростей бурих сухий екстракт	Албан Мюллер Інтернешнл, Франція
16.	Гарцинії камбоджийської екстракт	Індо Ворлд Трейдинг Корпорейшн, Індія

17.	Гінкго екстракт сухий	Біосерч С.А., Іспанія
18.	Глоду листя і квіток екстракт сухий	Натюрекс С.п.А., Італія
19.	Глоду плодів екстракт сухий	Фінцельберг ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина
20.	Звіробою екстракт сухий	Шаньси Дзяхе Фітокем Ко., Лтд, Китай
21.	Звіробою екстракт сухий	ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків, Україна
22.	Каштану кінського плодів екстракт рідкий	ПАТ «Галичфарм», м. Львів, Україна ПАТ «Київмедпрепарат», м. Київ, Україна
23.	Каштану кінського насіння екстракт сухий	Фітофарм Клека С.А., Польща
24.	Каштану кінського сухий екстракт 10 % Аесцин	Евеар Екстраксьйон Вежеталь Ет Аром, Франція
25.	Квітів ромашки екстракт рідкий	ПАТ «Галичфарм», м. Львів, Україна ПАТ «Київмедпрепарат», м. Київ, Україна
26.	Красавки екстракт густий	ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків, Україна
27.	Красавки екстракт сухий	Хіндустан Фармасьютікалс, Індія
28.	М'яти перцевої екстракт сухий	Біосерч С. А., Іспанія
29.	Материнки трави екстракт рідкий	ПАТ «Галичфарм», м. Львів, Україна ПАТ «Київмедпрепарат», м. Київ, Україна
30.	Меліси екстракт сухий	Біосерч С. А., Іспанія
31.	Меліси екстракт сухий	Фрутаром Світцерленд Лтд, Швейцарія
32.	Меліси листя екстракт сухий	Фітофарм Клека С. А., Польща
33.	Моркви дикої плодів екстракт рідкий	ПАТ «Галичфарм», м. Львів, Україна ПАТ «Київмедпрепарат», м. Київ, Україна
34.	Мукалтин порошок (екстракт алтеї лікарської порошок)	Чангша Хуаканг Біотекнологі Дівелопмент Ко., ЛТД., Китай
35.	Обліпихи крушиноподібної листя екстракт сухий	ЗАТ «Фармцентр ВІЛАР», Російська Федерація
36.	Пеларгонії коренів екстракт рідкий	ПАТ «Галичфарм», м. Львів, Україна ПАТ «Київмедпрепарат», м. Київ, Україна
37.	Пуерарії екстракт сухий	Натюрекс СА, Франція
38.	Раувольфії екстракт	Індо Фітокем Фармасьютікалз, Індія

39.	Розторопші сухий екстракт	ДжіангСу ДжіанДжіа Фармасьютікал Індастрі Ко., Лтд., Китай
40.	Седавіт екстракт рідкий	ПАТ «Галичфарм», м. Львів, Україна ПАТ «Київмедпрепарат», м. Київ, Україна
41.	Солодки кореня екстракт сухий	Фітофарм Клека С. А., Польща
42.	Споришу звичайного екстракт сухий	ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків, Україна
43.	Сухий екстракт пасифлори	Натурекс С.п.А., Італія, Італія
44.	Термопсиса екстракт сухий	ТОВ «Хармс», Російська Федерація
45.	Фітоекстракт густий	ПАТ «Фармак», м. Київ, Україна
46.	Фітоекстракт рідкий	ПАТ «Фармак», м. Київ, Україна
47.	Хвоща польового екстракт сухий	ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків, Україна
48.	Хлорофіліпту екстракт густий	ДП «Експериментальний завод медичних препаратів Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії Національної академії наук України», Україна
49.	Хлорофіліпту екстракт густий	ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків, Україна
50.	Хлорофіліпту екстракт густий	ПАТ «Галичфарм», м. Львів, Україна ПАТ «Київмедпрепарат», м. Київ, Україна
51.	Хлорофіліпту екстракт густий	Чангша Хуаканг Біотекнолоджи Дівелопмент Ко., ЛТД., Китай
52.	Хмелю шишок екстракт рідкий	ПАТ «Галичфарм», м. Львів, Україна ПАТ «Київмедпрепарат», м. Київ, Україна
53.	Шавлії лікарської листа екстракт рідкий	ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків, Україна

Додаток Е

Шановний фахівець фармації!

Кафедрою ЗФБЛ ІПКСФ НФаУ проводяться наукові дослідження. Просимо Вас прийняти участь ньому та відповісти на питання даної анкети. Опитування є анонімним. Дякуємо за увагу та допомогу!

1. Ваша стать ☐ Ч ☐ Ж	2. Ваш вік ☐ 25-40 років ☐ 51-60 років ☐ 41-50 років ☐ Більше 61 року
3. Місце роботи ☐ Аптека ☐ Міжлікарняна аптека ☐ Аптечний пункт ☐ Інше	4. Місцевість де Ви працюєте ☐ СМТ ☐ Місто ☐ Село
5. Ваша посада ☐ Провізор ☐ Фармацевт ☐ Завідуючий ☐ Провізор-інтерн	6. Стаж роботи ☐ До 5 років ☐ 11-20 років ☐ 6-10 років ☐ Понад 20 років
7. Якому виробнику віддають перевагу споживачі при лікуванні захворювань ШКТ? ☐ Вітчизняному ☐ Закордонному	8. Найбільш затребуваною ЛФ при виборі препаратів для лікування хвороб ШКТ є: ☐ ЛРС ☐ Капсули ☐ Настоянки ☐ Гранули ☐ Краплі ☐ Суппозиторії ☐ Таблетки ☐ Екстракти
9. Позначте найбільш вагомні позиції, за Вашим спостереженням, що враховує споживач при виборі ЛЗ для лікування ШКТ: ☐ Терапевтична дія ☐ Протипоказання ☐ Склад ЛЗ ☐ Популярність ЛЗ ☐ Спосіб застосування ☐ Ціна ☐ Безпека застосування	10. Оберіть цінову категорію ЛЗ, що користується найбільшим попитом: ☐ До 20 грн ☐ 51-100 грн ☐ 21-50 грн ☐ Понад 100 грн
11. Чи спостерігаєте Ви прихильність споживачів ЛЗ до фітозасобів взагалі? ☐ Так ☐ Ні	12. Чи вважаєте Ви виправданою розробку нових ЛЗ на основі рослинних субстанцій? ☐ Так ☐ Ні
13. Чи вважаєте Ви, що будуть користуватись попитом розроблені нові ЛЗ для лікування ШКТ? ☐ Так ☐ Ні	
14. З даного переліку однокомпонентних лікарських засобів оберіть найбільш запитувані: ☐ Алое екстракт рідкий ☐ Вільхи супліддя ☐ Льону насіння ☐ Стилен ☐ Алое екстракт рідкий-Дарниця ☐ Обліпихова олія (суппозиторії) ☐ Калган ☐ Алое екстракт ☐ Кмину плоди ☐ Обліпихи олія ☐ Плантаглюцид – Здоров'я ☐ Ромашки квітки	
15. З даного переліку комбінованих лікарських засобів оберіть найбільш запитувані: ☐ Альтан ☐ Бероз ☐ Вікаїр ☐ Вікалін ☐ Гастропін ☐ Гастритол ☐ Гастрофіт ☐ Ектіс ☐ Іберогаст ☐ Подорожника сік ☐ Фітогастрол ☐ Фітулвент-Фітобальзам ☐ Шлунковий збір ☐ Шлунковий збір №3 ☐ Шлункові краплі	

Додаток Ж

Список публікацій здобувача

Статті у наукових фахових виданнях

1. Шульга Л. І., Безкровна К. С., Пересадько І. Г. Застосування родовика лікарського у народній і офіційній медицині – базис нових фармацевтичних розробок. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2017. Вип. 27. С. 173–185. (Особистий внесок: проведення літературного пошуку, узагальнення отриманих даних, підготовка статті).
2. Шульга Л. І., Безкровна К. С., Безценна Т. С. Аналіз сегмента фітопрепаратів для лікування хвороб шлунково-кишкового тракту на фармацевтичному ринку України. *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 1. С. 93–101. (Особистий внесок: опрацювання джерел літератури, проведення аналізу вітчизняного ринку ЛЗ гастроентерологічної спрямованості, участь у підготовці статті).
3. Шульга Л. І., Безкровна К. С., Пересадько І. Г., Безценна Т. С. Дослідження компонентного складу фітопрепаратів для терапії захворювань шлунково-кишкового тракту. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2018. Вип. 30. С. 674–683. (Особистий внесок: участь у формулюванні мети, узагальненні отриманих даних, підготовці статті).
4. Shulga L. I., Bezкровна K. S., Soldatov D. P., Osolodchenko T. P. Burnet roots extract dry: study of pharmaco-technological and antibacterial properties. *Annals of Mechnikov Institute*. 2019. № 3. P. 39–43. (Особистий внесок: участь у проведенні фармако-технологічних досліджень, узагальнення отриманих результатів мікробіологічного вивчення, підготовка статті).
5. Файзуллін О. В., Безкровна К. С., Шульга Л. І. Функціональний взаємозв'язок елементного балансу в організмі людини та стану системи травлення. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2019. Вип. 33. С. 63–73. (Особистий внесок: опрацювання наукових джерел, узагальнення інформації, підготовка статті).

6. Bezkvovna K. S., Shulga L. I., Domar N. A. Pharmaco-technological and thermogravimetric researches of burnet roots in optimization of the process of obtainment of extract dry. *Norwegian Journal of development of the International Science*. 2019. № 36, Vol. 2. P. 44–49. (*Особистий внесок: участь у плануванні та виконанні експериментальних досліджень, узагальнення отриманих результатів та їх статистична обробка, підготовка статті*).

7. Shulga L., Bezkvovna K., Domar N. Research on the selection of excipients as the rationale for the composition of the tablets with dry extract of *Sanguisorba officinalis*. *EUREKA: Health Sciences*. 2020. № 2. P. 66–75. (*Особистий внесок: участь у плануванні експерименту, виготовлення експериментальних зразків, узагальнення отриманих результатів, підготовка статті*).

Статті в інших виданнях

8. Шульга Л. І., Безкровна К. С. Лікування хвороб шлунково-кишкового тракту: фокус на продукти бджільництва. *Застосування методів лікування і аніпрепаратів у медичній, фармацевтичній та косметичній практиці* : матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнар. уч., Харків, 29-30 берез. 2018 р., Харків : НФаУ, 2018 р. С. 265–273. (*Особистий внесок: опрацювання наукових джерел, узагальнення інформації, підготовка статті*).

9. Безкровна К. С., Тартинська Г. С., Шульга Л. І. Ідентифікація та визначення кількісного вмісту дубильних речовин у сухому екстракті родовика лікарському (*Sanguisorba officinalis* L.). *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : зб. наук. пр. Харків : НФаУ, 2018. Вип. 5. С. 37–39. (*Особистий внесок: участь у виконанні експериментальних досліджень, узагальнення отриманих результатів, підготовка статті*).

Патенти

10. Шульга Л. І., Безкровна К. С., Файзуллін О. В., Осолодченко Т. П. Спосіб одержання екстракту з гастропротекторною та антимікробною дією з

родовика коренів: пат. 141325 Україна. № у 2019 06081; заявл. 31.05.2019; опубл. 10.04.2020, Бюл. № 7 (*Особистий внесок: планування патентного пошуку, проведення експериментальних досліджень з розробки технології одержання екстракту, підготовка формули та опису до патенту*).

11. Шульга Л. І., Безкровна К. С., Пімінов О. Ф., Осолодченко Т. П. Застосування родовика коренів екстракту сухого в якості субстанції з антихелікобактерною дією: пат. 141358 Україна. № у 2019 08235; заявл. 15.07.2019; опубл. 10.04.2020, Бюл. № 7 (*Особистий внесок: планування патентного пошуку, узагальнення отриманих результатів, підготовка формули та опису до патенту*).

Тези доповідей

12. Безкровная Е. С. Перспективы создания нового растительного препарата для гастроэнтерологической практики. *Роль молодёжи в развитии медицинской науки* : материалы XII науч.-практ. конф. молодых учёных и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с междунар. участием, посвященной «Году молодёжи», Душанбе, 28 апреля 2017 г. Душанбе «ТГМУ им. Абуали ибни Сино», 2017. С. 285.

13. Bezкровна К. S. Methodological aspects of the drugs development – as an initial stage of the new herbal remedy creation. *Topical issues of new drugs development* : тези доповідей XXIV міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів : в 2 т. Харків, 20 квітня 2017 р. Харків : НФаУ, 2017. Т. 1. С. 55.

14. Безкровая К. С., Шульга Л. И. Экспериментальное обоснование выбора концентрации экстрагента новой растительной субстанции: методологический аспект. *Фармация: наука, образование, инновации и производство* : материалы республиканской науч.-практ. конф. с междунар. уч. Ташкент, 16-17 ноября 2017 г. С. 148–149.

15. Bezкровна К. S., Shulga L. I. Approaches to evaluation of consumer choices to drugs of vegetable gastronethological directions. *Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики* : матеріали VI Міжнар. наук.-практ. дист. конф., Харків, 22-23 березня 2018 р. Харків : НФаУ, 2018. С. 330–331.

16. Безкровна К. С. Вивчення технологічних параметрів родовика кореневищ та коренів. *Всеукраїнський медичний журнал молодих вчених ХИСТ*. 2018. Вип. 20. С. 415.

17. Bezкровна К. S., Shulga L. I. The expediency creation of new drugs on a plant basis orienting on preference of consumers. *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження* : матеріали I Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., Харків, 5 квітня 2018 р. Харків : НФаУ, 2018. С. 4.

18. Bezкровна К. S. Study of the thermal behavior of Burnet rhizomes and roots by the termogravymetric method – based on the development of the technology of think extract. *Topical issues of new drugs development* : матеріали XXV Міжнар. наук.-практ. конф. молодих учених та студентів, Харків 18-20 квітня, 2018 р. Харків : НФаУ, 2018. С. 134–135.

19. Файзуллін О. В., Безкровна К. С. Проблеми прогнозування ефективності та корекції схем антихелікобактерної терапії з позиції персоніфікованої медицини. *Фармацевтична наука та практика : проблеми, досягнення, перспективи розвитку* : матеріали II наук.-практ. інтернет конф. з міжнар. участю, Харків, 27 квітня 2018 р. Харків : НФаУ, 2018. С. 378–381.

20. Безкровна К. С., Шульга Л. І. Вивчення кристалографічних показників нової рослинної субстанції на основі родовика лікарського. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Тернопіль, 27-28 вересня, 2018 р. Тернопіль : ТДМУ, 2018. С. 62.

21. Безкровна К. С., Файзуллін О. В., Шульга Л. І. Пошук нових субстанцій природного походження, що виявляють гастропротекторні властивості. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матеріали III Міжнар. наук.-практ. конф. в 2 т., Харків 14-15 березня 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. Т. 2. С. 43.

22. Bezкровна K. S., Shulga L. I. Mineral composition of the new plant substance of Burnet rhizomes and roots. *Topical issues of new medicines development* : матеріали XXVI Міжнародної наук.-практ. конф. молодих учених та студентів. Харків, 10-12 квітня 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. С. 38.

23. Безкровна К. С., Шульга Л. І. Передумови одержання субстанції з рослинної сировини родовика лікарського та її дослідження. *Хімія природних сполук* : матеріали V Всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Тернопіль, 30-31 травня 2019 р. Тернопіль : ТДМУ, 2019. С. 11–12.

24. Shulga L. I., Bezкровна K. S. Substantiation of expediency of obtaining a new extract on the basis of consideration of assortment of extracts (substances) available on the domestic pharmaceutical market. *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України у 2 т., Харків, 19-20 вересня 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. С. 197–198.

25. Безкровная Е. С., Шульга Л. И., Файзуллин А. В., Красильникова О. А. Изучение противоязвенного действия сухого экстракта кровохлебки. *Современные достижения фармацевтической науки и практики* : матеріали Міжнар. конф., присвяченої 60-річчю фармацевтичного факультету закладу освіти «Витебский государственный ордена дружбы народов медицинский университет», Витебск, 31 октября 2019 г. Витебск : ВГМУ, 2019. С. 232–233.

26. Bezкровна K. S., Shulga L. I. Processing of primary sources of Patent research information in respect of the herbal drugs for gastroenterology. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали IV Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., Харків, 14-15 листопада 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. С. 6–10.

27. Безкровна К. С., Шульга Л. І. Визначення доцільності одержання нового екстракту для застосування у гастроентерології. *Сучасні досягнення та перспективи розвитку апітерапії в Україні* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Харків, 25 січня 2020 р. Харків : Оригінал, 2020. С. 30–33.

28. Безкровна К. С. Визначення основних показників якості таблеток під умовною назвою «Гастро-Сан». *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження* : матеріали II Міжнар. наук.-практ. інтернет- конф., Харків, 11 березня 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 24.

29. Безкровна К. С., Файзуллін О. В., Шульга Л. І. Вивчення гострої токсичності родовика коренів екстракту сухого. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матеріали IV Міжнар. наук.-практ. конф., Харків, 12-13 березня 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. Т. 2. С. 130.

30. Безкровна К. С., Шульга Л. І. Фармакологічна дія екстрактів з родовика лікарського: світові розробки та власні дослідження. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Тернопіль, 23-24 вересня 2020 р. Тернопіль : ТНМУ, 2020. С. 268–270.

Інформаційні листи

31. Шульга Л. І., Безкровна К. С., Кисличенко В. С., Журавель І. О. Ідентифікація та кількісне визначення танінів у родовика коренів екстракті сухому / Інформ. лист МОЗ України № 56-2020. Київ, 2020. 4 с.

Методичні рекомендації

32. Шульга Л. І., Безкровна К. С., Файзуллін О. В. Науково-методичні підходи до вибору рослинних об'єктів при розробці фітопрепаратів для гастроентерології: метод. рек. . Харків : НФаУ, 2019. 48 с.

Продовж. дод. Ж

Авторські свідоцтва на твір

33. Шульга Л. І., Безкровна К. С., Файзуллін О. В. Науково-методичні підходи до вибору рослинних об'єктів при розробці фітопрепаратів для гастроентерології : свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 94721. Дата реєстр. 13.12.2019 р.

Публікації у реєстрі нововведень

34. Шульга Л. І., Безкровна К. С., Файзуллін О. В. Науково-методичні підходи до вибору рослинних об'єктів при розробці фітопрепаратів для гастроентерології; реєстр нововведень №293/6/19.

Продовж. дод. Ж

Апробація результатів дисертації

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

1. XXIV Міжнародній науково-практичній конференції молодих учених та студентів «Topical issues of new drugs development» (Харків, 20 квітня 2017 р., форма участі – усна доповідь та публікація тез);

2. XII научно-практической конференции молодых учёных и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием «Роль молодёжи в развитии медицинской науки» (Душанбе, 28 апреля 2017 г., форма участия – публикация тезисов);

3. Республіканській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Фармация: наука, образование, инновации и производство» (Ташкент, 16–17 листопада 2017 р., форма участі – публікація тез);

4. VI Міжнародній науково-практичній дистанційній конференції «Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики» (Харків, 22-23 березня 2018 р., форма участі – публікація тез);

5. V Міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих вчених (Чернівці, 4-6 квітня 2018 р., форма участі – усна доповідь та публікація тез);

6. I Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження» (Харків, 5 квітня 2018 р., форма участі – публікація тез);

7. XXV Міжнародній науково-практичній конференції молодих учених та студентів «Topical issues of new drugs development» (Харків, 18-20 квітня 2018 р., форма участі – публікація тез);

Продовж. дод. Ж

8. II науково-практичній інтернет конференції з міжнародною участю «Фармацевтична наука та практика : проблеми, досягнення, перспективи розвитку» (Харків, 27 квітня 2018 р., форма участі – публікація тез);
9. VII науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 27-28 вересня, 2018 р., форма участі – публікація тез);
10. III Міжнародній науково-практичній конференції *«Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів»* (Харків 14-15 березня 2019 р., форма участі – публікація тез);
11. XXVI Міжнародній науково-практичній конференції молодих учених та студентів «Topical issues of new drugs development» (Харків, 10-12 квітня 2019 р., форма участі – публікація тез);
12. V Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Хімія природних сполук» (Тернопіль, 30-31 травня 2019 р., форма участі – публікація тез);
13. Науково-практичній конференції з міжнародною участю присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України «Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку» (Харків, 19-20 вересня 2019 р., форма участі – публікація тез);
14. Міжнародній конференції присвяченій 60-річчю фармацевтичного факультету закладу освіти «Витебский государственный ордена дружбы народов медицинский университет» «Современные достижения фармацевтической науки и практики» (Витебск, 31 октября 2019 г., форма участия– публикация тезисов);

Продовж. дод. Ж

15. IV Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції *«Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії»* (Харків, 14-15 листопада 2019 р., форма участі – публікація тез);

16. Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю *«Сучасні досягнення та перспективи розвитку апітерапії в Україні»* (Харків, 25 січня 2020 р., форма участі – публікація тез);

17. II Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції *«Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження»* (Харків, 11 березня 2020 р., форма участі – публікація тез);

18. IV Міжнародній науково-практичній конференції *«Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів»* (Харків, 12-13 березня 2020 р., форма участі – публікація тез).

19. VIII науково-практична конференція з міжнародною участю *«Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів»* (Тернопіль, 23-24 вересня 2020 р., форма участі – публікація тез).

Додаток К

УКРАЇНА



ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 141325

СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЕКСТРАКТУ З
ГАСТРОПРОТЕКТОРНОЮ ТА АНТИМІКРОБНОЮ ДІЄЮ З
РОДОВИКА КОРЕНІВ

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи
і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні
моделі **10.04.2020**.

Заступник Міністра розвитку
економіки, торгівлі та сільського
господарства України

Д.О. Романович



Додаток К.1



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **141325** (13) **U**
(51) МПК

A61K 36/739 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

(21) Номер заявки: **u 2019 06081**
 (22) Дата подання заявки: **31.05.2019**
 (24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **10.04.2020**
 (46) Публікація відомостей про видачу патенту: **10.04.2020, Бюл.№ 7**

(72) Винахідник(и):
**Шульга Людмила Іванівна (UA),
 Безкровна Катерина Сергіївна (UA),
 Файзуллін Олександр Валерійович (UA),
 Осолодченко Тетяна Павлівна (UA)**
 (73) Власник(и):
**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
 УНІВЕРСИТЕТ,
 вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)**

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЕКСТРАКТУ З ГАСТРОПРОТЕКТОРНОЮ ТА АНТИМІКРОБНОЮ ДІЄЮ З РОДОВИКА КОРЕНІВ**(57) Реферат:**

Спосіб одержання екстракту з гастропротекторною та антимікробною дією включає проведення багаторазової екстракції лікарської рослинної сировини з подальшим об'єднанням відфільтрованих зливів, очисткою, упарюванням та сушінням. Як лікарську рослинну сировину використовують родовика корені, як екстрагент - 50 % розчин етанолу.

UA 141325 U

Додаток Л

УКРАЇНА



ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 141358

ЗАСТОСУВАННЯ РОДОВИКА КОРЕНІВ ЕКСТРАКТУ
СУХОГО ЯК СУБСТАНЦІЇ З АНТИХЕЛІКОБАКТЕРНОЮ
ДІЄЮ

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи
і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні
моделі 10.04.2020.

Заступник Міністра розвитку
економіки, торгівлі та сільського
господарства України

Д.О. Романович



Додаток Л.1



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **141358** (13) **U**

(51) МПК

A61K 36/739 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2019 08235**
 (22) Дата подання заявки: **15.07.2019**
 (24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **10.04.2020**
 (46) Публікація відомостей про видачу патенту: **10.04.2020, Бюл.№ 7**

(72) Винахідник(и):
**Шульга Людмила Іванівна (UA),
 Безкровна Катерина Сергіївна (UA),
 Пімінов Олександр Фомич (UA),
 Осолодченко Тетяна Павлівна (UA)**
 (73) Власник(и):
**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
 УНІВЕРСИТЕТ,
 вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)**

(54) ЗАСТОСУВАННЯ РОДОВИКА КОРЕНІВ ЕКСТРАКТУ СУХОГО ЯК СУБСТАНЦІЇ З АНТИХЕЛІКОБАКТЕРНОЮ ДІЄЮ

(57) Реферат:

Застосування родовика коренів екстракту сухого як субстанції з антихелікобактерною дією.

UA 141358 U

Додаток М

УКРАЇНА



СВІДОЦТВО
про реєстрацію авторського права на твір

№ 94721

Науковий твір "Науково-методичні підходи до вибору рослинних об'єктів при розробці фітопрепаратів для гастроентерології: методичні рекомендації"
(вид, назва службового твору)

Автор(и) Шульга Людмила Іванівна, Безкровна Катерина Сергіївна, Файзуллін Олександр Валерійович
(повне ім'я, псевдонім (за наявності))

Авторські майнові права належать Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002
(повне ім'я фізичної та/або повне офіційне найменування юридичної особи, адреса)

Дата реєстрації 13.12.2019

Заступник Міністра розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України Д. О. Романович



**ЗГІДНО З
ОРИГІНАЛОМ**


Заступник Директора
НАФДУ
О.О. Рибченко

ПТК «Україна». Зам. 19-2001. 2019 р. 1 кб

Додаток Н

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

ТОВ «Дослідний завод

«ГНЦЛС», м. Харків

Дем'яшин В. Б.

» 20 14 р.



АКТ

апробації технології виробництва сухого екстракту родовика

На базі ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС», м. Харків проведено напрацювання сухого екстракту родовика за технологією, що розроблена аспірантом кафедри загальної фармації та безпеки ліків ІПКСФ Національного фармацевтичного університету К. С. Безкровною.

У результаті проведеної роботи встановлено повне відтворення технології, що викладена у проекті технологічного регламенту у виробничих умовах ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС», м. Харків на промисловому обладнанні, а виготовлені зразки сухого екстракту відповідають вимогам проекту МКЯ на розроблену рослинну субстанцію.

Від ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС», м. Харків:

Начальник фітохімічного цеху

Н. І. Деркач

Від НФаУ:

аспірант

К. С. Безкровна

д. фарм. н., проф.

Л. І. Шульга

Додаток П

ПРОЄКТ

Проректор з науково-педагогічної
роботи Національного

фармацевтичного
університету, професор

А. Л. Загайко

вересня 20 19 р.



Заявник, країна: Національний фармацевтичний університет, Україна

Виробник, країна: Україна

МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ

Sanguisorbae radices extractum siccum

Родовика коренів екстракт сухий

Продовж. дод. П

ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ

2 роки.

Лікарський засіб з гастропротекторною та антимікробною
(антихелікобактерною) дією.

Завідувач кафедри загальної
фармації та безпеки ліків,
доктор фармацевтичних наук,
професор



Л. І. Шульга
« 17 » 09 20 19 р.

Аспірант кафедри загальної
фармації та безпеки ліків



К. С. Безкровна
« 17 » 09 20 19 р.

Додаток Р

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

ПАТ «ХІМФАРМЗАВОД

«ЧЕРВОНА ЗІРКА»

д. біол. н. Трутаєв І. В.

« 31 » серпня 2020 р.

АКТ АПРОБАЦІЇ

**проекту технологічного регламенту
на виробництво таблеток «Гастро-Сан»**

На ПАТ «ХІМФАРМЗАВОД «ЧЕРВОНА ЗІРКА» в умовах дільниці виробництва цеху готових лікарських форм проведено апробацію проекту технологічного регламенту на таблетки «Гастро-Сан» та отримано дослідну серію препарату.

Проект технологічного регламенту на виробництво таблеток «Гастро-Сан» є продуктом науково-дослідної роботи, що здійснена аспірантом кафедри загальної фармації та безпеки ліків Національного фармацевтичного університету Безкровною К. С. під керівництвом зав. кафедри, д. фарм. н., проф. Шульги Л. І.

Запропонований розробниками технологічний процес та контроль критичних стадій, що закладено до проекту технологічного регламенту на виробництво таблеток «Гастро-Сан», відтворюється у промислових умовах дільниці цеху ПАТ «ХІМФАРМЗАВОД «ЧЕРВОНА ЗІРКА».

Директор з виробництва

Г. О. Кропивка

Зав. кафедри загальної фармації та
безпеки ліків Національного фармацевтичного
університету, д. фарм. н., проф.

Л. І. Шульга

Аспірант кафедри загальної фармації та
безпеки ліків Національного фармацевтичного
університету

К. С. Безкровна

Додаток С

ПУБЛІЧНЕ АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО
«ХІМФАРМЗАВОД «ЧЕРВОНА ЗІРКА»

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

ПАТ « ХІМФАРМЗАВОД

«ЧЕРВОНА ЗІРКА»

д. біол. н. Трутаєв І. В.

«31» серпня 2020 р.



ТЕХНОЛОГІЧНИЙ РЕГЛАМЕНТ (ПРОЕКТ)
на виробництво лікарського засобу

ГАСТРО-САН,

таблетки 120 мг, № 10 у блістерах

ТРП 000-00481241-000-00

(Вводиться вперше)

*Розглядати разом з Досьє виробничої ділянки
ДВД 100-00481241-00*

Термін дії до «__» _____ 20__ р.

Регламент є власністю
ПАТ « ХІМФАРМЗАВОД «ЧЕРВОНА
ЗІРКА» та не може бути повністю або
частково відтворений, тиражований,
розповсюджений без дозволу ПАТ «
ХІМФАРМЗАВОД «ЧЕРВОНА
ЗІРКА»

Додаток С.1

**ПУБЛІЧНЕ АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО
«ХІМФАРМЗАВОД «ЧЕРВОНА ЗІРКА»**

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

ПАТ «ХІМФАРМЗАВОД
«ЧЕРВОНА ЗІРКА»

д. біол. н. Трутаєв І. В.

«31» серпня 2020 р.

**ІНСТРУКЦІЯ З ПАКУВАННЯ (ПРОЕКТ)
до ТРП 100-00481241-100-00
на виробництво лікарського засобу**

ГАСТРО-САН,
таблетки 120 мг, № 10 у блістерах

ІПП-100
Версія 01

Додаток С.2

**ПУБЛІЧНЕ АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО
«ХІМФАРМЗАВОД «ЧЕРВОНА ЗІРКА»**

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

ПАТ « ХІМФАРМЗАВОД

«ЧЕРВОНА ЗІРКА»

д. біол. н. Трутаєв І. В.

« 31 »  20. 20 р.

**ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА (ПРОЕКТ)
до ТРП 100-00481241-100-00
на виробництво лікарського засобу**

ГАСТРО-САН,
таблетки 120 мг, № 10 у блістерах

ВРП-100

Версія 01

Додаток С.3

**ПУБЛІЧНЕ АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО
«ХІМФАРМЗАВОД «ЧЕРВОНА ЗІРКА»**

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

ПАТ «ХІМФАРМЗАВОД

«ЧЕРВОНА ЗІРКА»

д. біол. н. Трутаєв І. В.

«31» серпня 2020 р.



**ТЕХНОЛОГІЧНА ІНСТРУКЦІЯ (ПРОЕКТ)
до ТРП 100-00481241-100-00
на виробництво лікарського засобу**

ГАСТРО-САН,
таблетки 120 мг, № 10 у блістерах

ТПП-100

Версія 01

Додаток Т

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

ПАТ «ХІМФАРМЗАВОД

«ЧЕРВОНА ЗІРКА»

д. біол. н. Трутаєв І. В.

«31» серпня 2020 р.

АКТ АПРОБАЦІЇ

проекту методів контролю якості на таблетки «Гастро-Сан»

В умовах лабораторії відділу контролю якості ПАТ «ХІМФАРМЗАВОД «ЧЕРВОНА ЗІРКА» проведено апробацію проекту методів контролю якості на таблетки «Гастро-Сан».

Проект методів контролю якості на таблетки «Гастро-Сан» є продуктом науково-дослідної роботи, що здійснена аспірантом кафедри загальної фармації та безпеки ліків Національного фармацевтичного університету Безкровною К. С. під керівництвом зав. кафедри, д. фарм. н., проф. Шульги Л. І.

Запропоновані розробниками методики контролю якості, що закладено до проекту методів контролю якості на таблетки «Гастро-Сан», відтворюються в умовах лабораторії відділу контролю якості ПАТ «ХІМФАРМЗАВОД «ЧЕРВОНА ЗІРКА».

Начальник ВКЯ

С. В. Бантюкова

ПАТ «ХІМФАРМЗАВОД «ЧЕРВОНА ЗІРКА»

Зав. кафедри загальної фармації та
безпеки ліків Національного фармацевтичного
університету, д. фарм. н., проф.

Л. І. Шульга

Аспірант кафедри загальної фармації та
безпеки ліків Національного фармацевтичного
університету

К. С. Безкровна

Додаток У

ПРОСКТ

В. о. проректора з науково-
педагогічної роботи



Національного фармацевтичного
університету, професор

І. М. Владимірова

31 » *серпня* 20*20* р.

Заявник, країна: Національний фармацевтичний університет, Україна

Виробник, країна: Україна

МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ

Таблетки з родовика коренів екстрактом сухим

таблетки,
№ 10 у блістері

Продовж. дод. У

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 гастропротекторною та антимікробною (антихелікобактерною) дією.

Завідувач кафедри загальної
фармації та безпеки ліків,
доктор фармацевтичних наук,
професор

Л. І. Шульга
« 19 » 08 20 20 р.

Аспірант кафедри загальної
фармації та безпеки ліків



К. С. Безкровна
« 19 » 08 20 20 р.

Додаток Ф

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Український центр наукової медичної інформації
та патентно-ліцензійної роботи
(Укрмедпатентінформ)

ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ

ПРО НОВОВВЕДЕННЯ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

№ 56 - 2020

Випуск з проблеми

«Фармація»

Підстава: витяг ЕПК

«Фармація»

Протокол № 105 від 22.11.18 р.

НАПРЯМ ВПРОВАДЖЕННЯ:

ФАРМАЦІЯ

ІДЕНТИФІКАЦІЯ ТА КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ТАНІНІВ У
РОДОВИКА КОРЕНІВ ЕКСТРАКТІ СУХОМУ

УСТАНОВИ-РОЗРОБНИКИ:

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МОЗ УКРАЇНИ

УКРМЕДПАТЕНТІНФОРМ
МОЗ УКРАЇНИ

А В Т О Р И:

проф. ШУЛЬГА Л.І.,
БЕЗКРОВНА К.С.,
КИСЛИЧЕНКО В.С.,
ЖУРАВЕЛЬ І.О.

м. Київ

Додаток Ф.1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Завідувач КП ХОР «Фармація»

Аптека № 195 м. Харків



О.В.Кандиба

«27» серпня 2020р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:**
Ідентифікація та кількісне визначення танінів в екстемпоральних лікарських засобах на основі родовика коренів екстракту сухого.
2. **Установа, автори:**
Національний фармацевтичний університет, кафедра загальної фармації та безпеки ліків; д. фарм. н., проф. Шульга Л. І., аспірант Безкровна К. С.; кафедра хімії природних сполук і нутриціології д. фарм. н., проф. Кисличенко В. С., д. фарм. н., проф. Журавель І. О., 61002, м. Харків, вул. Пушкінська 53.
3. **Джерело інформації:**
Ідентифікація та кількісне визначення танінів у родовика коренів екстракти сухому / Л. І. Шульга, К. С. Безкровна, В. С. Кисличенко, І. О. Журавель // Інформ. лист МОЗ України № 56-2020. – К., 2020. – 4 с.
4. **Впроваджено:** у роботу аптеки КП ХОР «Фармація» Аптека № 195 м. Харків
5. **Форма впровадження:** практична діяльність.
6. **Термін впровадження:** 2020-2021 рр.
7. **Ефект від впровадження:**
Поліпшення інформаційного забезпечення аптечного закладу щодо ідентифікації та кількісного визначення танінів у екстемпоральних лікарських засобах на основі родовика коренів екстракту сухого.
8. **Зауваження та пропозиції:**
Побажання щодо продовження наукових досліджень та доведення до фахівців фармацевтичної галузі інформації прикладного змісту.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач аптеки КП ХОР «Фармація» № 195 м. Харків

(підпис)

О.В.Кандиба

Додаток Ф.2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
м. ХарківІ. М. Чанчалейшвілі
« 18 » 20 20 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:**
Ідентифікація та кількісне визначення танінів в екстемпоральних лікарських засобах на основі родовика коренів екстракту сухого.
2. **Установа, автори:**
Національний фармацевтичний університет (м. Харків), кафедра загальної фармації та безпеки ліків; д. фарм. н., проф. Шульга Л. І., аспірант Безкровна К. С.; кафедра хімії природних сполук і нутриціології д. фарм. н., проф. Кисличенко В. С., д. фарм. н., проф. Журавель І. О., 61001, м. Харків, вул. Пушкінська 53.
3. **Джерело інформації:**
Ідентифікація та кількісне визначення танінів у родовика коренів екстракті сухому / Л. І. Шульга, К. С. Безкровна, В. С. Кисличенко, І. О. Журавель // Інформ. лист МОЗ України № 56-2020. – К., 2020. – 4 с.
4. **Впроваджено:** у роботу
5. **Форма впровадження:**
6. **Термін впровадження:** 2020-2021 рр.
7. **Ефект від впровадження:**
Поліпшення інформаційного забезпечення аптечного закладу щодо ідентифікації та кількісного визначення танінів у екстемпоральних лікарських засобах на основі родовика коренів екстракту сухого.
8. **Зауваження та пропозиції:**
Побажання щодо продовження наукових досліджень та доведення до фахівців фармацевтичної галузі інформації прикладного змісту.

Відповідальний за впровадження:

Директор



(підпис)

І. М. Чанчалейшвілі

(ПІБ)

Додаток Ф.3



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:**
Ідентифікація та кількісне визначення танінів в екстемпоральних лікарських засобах на основі родовика коренів екстракту сухого.
2. **Установа, автори:**
Національний фармацевтичний університет, кафедра загальної фармації та безпеки ліків; д. фарм. н., проф. Шульга Л. І., аспірант Безкровна К. С.; кафедра хімії природних сполук і нутриціології д. фарм. н., проф. Кисличенко В. С., д. фарм. н., проф. Журавель І. О., 61002, м. Харків, вул. Пушкінська 53.
3. **Джерело інформації:**
Ідентифікація та кількісне визначення танінів у родовика коренів екстракті сухому / Л. І. Шульга, К. С. Безкровна, В. С. Кисличенко, І. О. Журавель // Інформ. лист МОЗ України № 56-2020. – К., 2020. – 4 с.
4. **Впроваджено:** у роботу аптеки № 1 ФІРМИ «ІНТЕРМЕДСЕРВІС у вигляді ТОВ: м. Одеса, вул. Суднобудівна, 1
5. **Форма впровадження:** практична діяльність.
6. **Термін впровадження:** 2020-2021 рр.
7. **Ефект від впровадження:**
Поліпшення інформаційного забезпечення аптечного закладу щодо ідентифікації та кількісного визначення танінів у екстемпоральних лікарських засобах на основі родовика коренів екстракту сухого.
8. **Зауваження та пропозиції:**
Побажання щодо продовження наукових досліджень та доведення до фахівців фармацевтичної галузі інформації прикладного змісту.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач аптеки № 1
ФІРМИ «ІНТЕРМЕДСЕРВІС у вигляді ТОВ

В.М. Ланова

Додаток Ф.4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Завідуючий МЛА № 207-філії
 ПОКП «Полтавафарм»
 36003 м. Полтава,
 пров. Госпітальний 6
 В. С. Коротич
 «22» вересня 2020 р.


АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:**
 Ідентифікація та кількісне визначення танінів в екстемпоральних лікарських засобах на основі родовика коренів екстракту сухого.
2. **Установа, автори:**
 Національний фармацевтичний університет, кафедра загальної фармації та безпеки ліків; д. фарм. н., проф. Шульга Л. І., аспірант Безкровна К. С.; кафедра хімії природних сполук і нутриціології д. фарм. н., проф. Кисличенко В. С., д. фарм. н., проф. Журавель І. О., 61002, м. Харків, вул. Пушкінська 53.
3. **Джерело інформації:**
 Ідентифікація та кількісне визначення танінів у родовика коренів екстракту сухому / Л. І. Шульга, К. С. Безкровна, В. С. Кисличенко, І. О. Журавель // Інформ. лист МОЗ України № 56-2020. – К., 2020. – 4 с.
4. **Впроваджено:** у роботу Міжлікарняної аптеки № 207-філії ПОКП «Полтавафарм».
5. **Форма впровадження:** практична діяльність.
6. **Термін впровадження:** 2020-2021 рр.
7. **Ефект від впровадження:**
 Поліпшення інформаційного забезпечення аптечного закладу щодо ідентифікації та кількісного визначення танінів у екстемпоральних лікарських засобах на основі родовика коренів екстракту сухого.
8. **Зауваження та пропозиції:**
 Побаження щодо продовження наукових досліджень та доведення до фахівців фармацевтичної галузі інформації прикладного змісту.

Відповідальний за впровадження:
 Завідуючий рецептурно-виробничого
 відділу МЛА № 207-філії ПОКП



Т. О. Міщенко

Додаток Х

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор

Івано-Франківського національного
медичного університетупроф.  М. Єретенюк

«24» _____ 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Методичні рекомендації «Науково-методичні підходи до вибору рослинних об'єктів при розробці фітопрепаратів для гастроентерології».
2. **Ким запропоновано:** Кафедрою загальної фармації та безпеки ліків Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, Харків, Україна.

Автори: Л. І. Шульга, К. С. Безкровна, О. В. Файзуллін

3. **Джерело інформації:** Шульга Л. І., Безкровна К. С., Файзуллін О. В. Науково-методичні підходи до вибору рослинних об'єктів при розробці фітопрепаратів для гастроентерології. Харків : НФаУ, 2019. 48 с.
4. **Ким і коли впроваджено:** Івано-Франківським національним медичним університетом, кафедрою організації та економіки фармації і технології ліків, січень 2020 р.
5. **Ефективність впровадження:** Інформація даного видання стане корисною для студентів, магістрів, аспірантів, молодих науковців, викладачів як приклад оптимізації дослідницької роботи з вибору рослинних об'єктів при створенні препаратів рослинного походження різної спрямованості дії.
6. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри організації та
економіки фармації і технології ліків
Івано-Франківського національного
медичного університету
доктор фармацевтичних наук,
професор



Д. В. Семенів

Додаток Х.1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор з
науково-педагогічної роботи
ДЗ «Луганський державний
медичний університет»
доктор медичних наук, професор
Сергій СМІРНОВ
«18» лютого 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Методичні рекомендації «Науково-методичні підходи до вибору рослинних об'єктів при розробці фітопрепаратів для гастроентерології».
2. Ким запропоновано: кафедрою загальної фармації та безпеки ліків Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, Харків, Україна.
Автори: Л. І. Шульга, К. С. Безкровна, О. В. Файзуллін.
3. Джерело інформації: Шульга Л. І., Безкровна К. С., Файзуллін О. В. Науково-методичні підходи до вибору рослинних об'єктів при розробці фітопрепаратів для гастроентерології. Харків : НФаУ, 2019. 48 с.
4. Ким впроваджено: кафедрою технології ліків, організації та економіки фармації, ДЗ «Луганський державний медичний університет».
5. Термін впровадження: з 03.02.2020 р.
6. Ефективність впровадження: Оптимізація наукової роботи зі створення нових лікарських засобів рослинного походження на підставі опрацювання запропонованого авторами алгоритму пошуку перспективних рослинних об'єктів та висвітлених і апробованих підходів, що втілено при розробці фітопрепаратів для гастроентерології.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри технології ліків, організації та економіки фармації протокол № 7 від 17.02.2020 р.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

**Відповідальний
за впровадження:**

В. о. завідувача кафедри технології ліків,
організації та економіки фармації
кандидат фармацевтичних наук, доцент



Наталія КУЧЕРЕНКО

Додаток Х.2

ЗАТВЕРДЖУЮ

Начальник Української військово-медичної академії,
доктор медичних наук професор



В.Л. САВИЦЬКИЙ

2020 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Методичні рекомендації «Науково-методичні підходи до вибору рослинних об'єктів при розробці фітопрепаратів для гастроентерології».
2. Ким запропоновано: Кафедрою загальної фармації та безпеки ліків Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, Харків, Україна.
Автори: Л. І. Шульга, К. С. Безкровна, О. В. Файзуллін.
3. Джерело інформації: Шульга Л.І., Безкровна К.С., Файзуллін О.В. Науково-методичні підходи до вибору рослинних об'єктів при розробці фітопрепаратів для гастроентерології. Харків : НФаУ, 2019. 48 с.
4. Ким впроваджено: кафедрою військової фармації Української військово-медичної академії.
Дата початку впровадження: «29» січня 2020 р.
5. Ефективність впровадження: Результати наукових досліджень, що наведені у методичних рекомендаціях, використовуються як додаткова інформація при вивченні особливостей вибору рослинних об'єктів при створенні нових лікарських засобів рослинного походження. Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелі інформації.
6. Зауваження та пропозиції: немає.

«29» січня 2020 р.

Відповідальний за впровадження:
Начальник кафедри військової фармації
Української військово-медичної академії,
доктор фармацевтичних наук професор

О.П. ШМАТЕНКО

Додаток Х.3



ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної
та навчальної роботи
доц. С. А. Моргунцова

«16» січня 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Науково-методичні підходи до вибору рослинних об'єктів при розробці фітопрепаратів для гастроентерології.
2. Ким запропоновано: Кафедрою загальної фармації та безпеки ліків Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, Харків, Україна.

Автори: Л. І. Шульга, К. С. Безкровна, О. В. Файзуллін.
3. Джерело інформації: Шульга Л. І., Безкровна К. С., Файзуллін О. В. Науково-методичні підходи до вибору рослинних об'єктів при розробці фітопрепаратів для гастроентерології. Харків : НФаУ, 2019. 48 с.
4. Ким впроваджено: Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою клінічної фармації, фармакотерапії і управління та економіки фармації.

Дата початку впровадження: січень-лютий 2020 р.
5. Ефективність впровадження: Використання наведеного у методичних рекомендаціях алгоритму пошуку перспективних рослинних об'єктів, застосування висвітлених підходів при фармацевтичній розробці дасть змогу студентам, магістрам, аспірантам, молодим науковцям, слухачам курсів удосконалення кваліфікації, викладачам оптимізувати наукову роботу зі створення нових лікарських засобів рослинного походження.
6. Зауваження та пропозиції: немає.

Розглянуто на засіданні кафедри клінічної фармації,
фармакотерапії та управління і
економіки фармації, протокол № 10 від 10.01.2020 р.

Відповідальний за впровадження:
проф. кафедри клінічної фармації,
фармакотерапії та управління і
економіки фармації ЗДМУ, д. фарм.н.

Власноручний підпис Бушусва І. В.
ПІДТВЕРДЖУЮ
Нач. відділу кадрів Запорізького
державного медичного університету
«...» 20... р. Підпис

Додаток Х.4

ЗАТВЕРДЖУЮ

Ректор

Львівського національного
медичного університету
імені Данила Галицького
академік НАМН України

проф. Б. С. Зіменковського

«25» вересня 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Методичні рекомендації «Науково-методичні підходи до вибору рослинних об'єктів при розробці фітопрепаратів для гастроентерології».
2. Ким запропоновано: кафедрою загальної фармації та безпеки ліків Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, Харків, Україна.
Автори: Л. І. Шульга, К. С. Безкровна, О. В. Файзуллін.
3. Джерело інформації: Шульга Л. І., Безкровна К. С., Файзуллін О. В. Науково-методичні підходи до вибору рослинних об'єктів при розробці фітопрепаратів для гастроентерології. Харків : НФаУ, 2019. 48 с.
4. Ким впроваджено: кафедрою організації і економіки фармації, технології ліків та фармакоекономіки факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.
5. Термін впровадження: з 1 жовтня 2020 р.
6. Ефективність впровадження: Оптимізація наукової роботи зі створення нових лікарських засобів рослинного походження на підставі опрацювання запропонованого авторами алгоритму пошуку перспективних рослинних об'єктів та висвітлених і апробованих підходів.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри організації і економіки фармації, технології ліків та фармакоекономіки факультету післядипломної освіти,

протокол №_3 від « 22 » вересня 2020 р.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри організації і економіки фармації, технології ліків та фармакоекономіки факультету післядипломної освіти доктор фармацевтичних наук, професор

О. М. Заліська

Додаток Ц

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з наукової роботи ДВНЗ
 Тернопільський державний медичний
 університет імені І. Я. Горбачовського
 МОЗ України
 проф.  Клич І. М.
 «26» жовтня 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозицій для впровадження:
 Наукове обґрунтування доцільності створення нових рослинних субстанцій для застосування у гастроентерології.
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:
 Національний фармацевтичний університет, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації (м. Харків), кафедра загальної фармації та безпеки ліків, 61001, м. Харків, вул. захисників України 17; д. фарм. н., проф. Шульга Л. І., аспірант Безкровна К. С.
3. Джерела інформації:
 - Шульга Л. І. Аналіз сегмента фітопрепаратів для лікування хвороб шлунково-кишкового тракту на фармацевтичному ринку України / Л. І. Шульга, К. С. Безкровна, Т. С. Безценна // Фармацевтичний часопис. – 2018. – № 1. – С. 93-101.
 - Шульга, Л. І. Застосування родовика лікарського у народній і офіційній медицині – базис нових фармацевтичних розробок / Л. І. Шульга, К. С. Безкровна, І. Г. Пересадько // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2017. – Вип. 27. – С. 173-185.
4. Де і коли апробовано:
 Кафедра управління та економіки фармації з технологією ліків ДВНЗ «ТДМУ ім. І. Я. Горбачовського МОЗ України».
5. Термін впровадження: 2018-2019 р.
6. Ефективність впровадження: результати наукових досліджень з обґрунтування доцільності створення нових рослинних субстанцій для застосування у гастроентерології, впроваджені до навчального процесу кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків.
7. Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

Зав. кафедри управління та економіки
 фармації з технологією ліків
 ДВНЗ «ТДМУ ім. І. Я. Горбачовського МОЗ України»
 д. фарм. н., проф.



Т. А. Грошовий

Додаток Ц.1



ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної
та навчальної роботи

доц. С. А. Моргунцова

» січня 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Обґрунтування доцільності створення лікарських засобів рослинного походження для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту.

2. Ким запропоновано: Кафедрою загальної фармації та безпеки ліків Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. Виконавці: д. фарм. н., проф. Шульга Л. І., аспірант Безкровна К. С.

3. Джерела інформації:

3.1 Шульга Л. І., Безкровна К. С., Безценна Т. С. Аналіз сегмента фітопрепаратів для лікування хвороб шлунково-кишкового тракту на фармацевтичному ринку України. *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 1. С. 93-101.

3.2 Шульга Л. І., Безкровна К. С., Пересадько І. Г., Безценна Т. С. Дослідження компонентного складу фітопрепаратів для терапії захворювань шлунково-кишкового тракту. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. Київ, 2018. Вип. 30. С. 674-683.

4. Ким впроваджено: Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою клінічної фармації, фармакотерапії і управління та економіки фармації.

Дата початку впровадження: січень-лютий 2020 р.

5. Ефективність впровадження: Результати наукових досліджень використані при формуванні методичного забезпечення кафедри за темою «Фармацевтична опіка хворих із порушеннями функцій шлунково-кишкового тракту».

6. Зауваження та пропозиції: немає.

Розглянуто на засіданні кафедри клінічної фармації, фармакотерапії та управління і економіки фармації, протокол № 10 від 10.01.2020 р.

Відповідальний за впровадження:
проф. кафедри клінічної фармації,
фармакотерапії та управління і
економіки фармації ЗДМУ, д. фарм.н.

Власноручний підпис Бушусва І. В.
ПІДТВЕРДЖУЮ
Нач. відділу кадрів Запорізького
державного медичного університету
«...» 20 р. Підпис

Додаток Ц.2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор

Івано-Франківського національного
медичного університету

проф. Т.М. Ерстенюк

« 24 » _____ 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Теоретичне та експериментальне обґрунтування одержання рослинних екстрактів, зокрема родовика коренів екстракту сухого.
2. **Ким запропоновано:** Кафедрою загальної фармації та безпеки ліків Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. Виконавці: д. фарм. н., проф. Шульга Л. І., аспірант Безкровна К. С.
3. **Джерела інформації:**
 - 3.1 Bezкровна К., Shulga L., Domar N. Pharmaco-technological and thermogravimetric researches of burnet roots in optimization of the process of obtainment of extract dry. *Norwegian Journal of development of the International Science*. 2019. № 36, Vol. 2. P. 44-49.
 - 3.2 Shulga L. I., Bezкровна К. S., Soldatov D. P., Osolodchenko T. P. Burnet roots extract dry: study of pharmaco-technological and antibacterial properties. *Annals of Mechnikov Institute*. 2019. № 3. P. 39-43.
 - 3.3 Шульга, Л. І., Безкровна К. С., Пересадько І. Г. Застосування родовика лікарського у народній і офіційній медицині – базис нових фармацевтичних розробок. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2017. Вип. 27. С. 173-185.
4. **Ким і коли впроваджено:** Івано-Франківським національним медичним університетом, кафедрою організації та економіки фармації і технології ліків, січень 2020 р.
5. **Ефективність впровадження:** використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати наукових досліджень включено у навчальний процес кафедри у лекційний курс при вивченні тем «Теоретичні основи екстрагування», «Виробництво екстрактів»
6. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри організації та економіки фармації і технології ліків
Івано-Франківського національного
медичного університету
доктор фармацевтичних наук,
професор

Д. В. Семенів

Додаток Ц.3

ЗАТВЕРДЖУЮ

Начальник Української військово-медичної академії,
доктор медичних наук професор



САВИЦЬКИЙ

2020 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Дослідження з оптимізації процесу одержання родовика екстракту сухого.
2. Ким запропоновано: Кафедрою загальної фармації та безпеки ліків Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. Виконавці: д. фарм. н., проф. Шулга Л. І., аспірант Безкровна К. С.
3. Джерела інформації:
 - 3.1 Bezкровна К. S., Shulga L. I., Domar N. A. Pharmaco-technological and thermogravimetric researches of burnet roots in optimization of the process of obtainment of extract dry. *Norwegian Journal of development of the International Science*. 2019. № 36, Vol. 2. P. 44-49.
 - 3.2 Shulga L. I., Bezкровна К. S., Soldatov D. P., Osolodchenko T. P. Burnet roots extract dry: study of pharmaco-technological and antibacterial properties. *Annals of Mechnikov Institute*. 2019. № 3. P. 39-43.
4. Ким впроваджено: кафедрою військової фармації Української військово-медичної академії.
- Дата початку впровадження: «29» січня 2020 р.
5. Ефективність впровадження: Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати експериментальних досліджень включено в освітній процес кафедри.
6. Зауваження та пропозиції: немає.

«29» січня 2020 р.

Відповідальний за впровадження:

Начальник кафедри військової фармації
Української військово-медичної академії,
доктор фармацевтичних наук професор

О.П. ШМАТЕНКО

Додаток Ц.4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор з
науково-педагогічної роботи
ДЗ «Луганський державний
медичний університет»
доктор медичних наук, професор
Сергій СМІРНОВ
2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Передумови розробки лікарських засобів гастропротекторної дії на основі родовика екстракту.

2. Ким запропоновано: кафедрою загальної фармації та безпеки ліків Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, д. фарм. н., проф. Шульга Л. І., аспірант Безкровна К. С.

3. Джерела інформації:

- Шульга Л. І., Безкровна К. С., Пересадько І. Г. Застосування родовика лікарського у народній і офіційній медицині – базис нових фармацевтичних розробок. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2017. Вип. 27. С. 173-185.
- Шульга Л. І., Безкровна К. С., Безценна Т. С. Аналіз сегмента фітопрепаратів для лікування хвороб шлунково-кишкового тракту на фармацевтичному ринку України. *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 1. С. 93-101.
- Шульга Л. І., Безкровна К. С., Пересадько І. Г., Безценна Т. С. Дослідження компонентного складу фітопрепаратів для терапії захворювань шлунково-кишкового тракту. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. Київ, 2018. Вип. 30. С. 674-683.
- Безкровная Е. С., Шульга Л. И., Файзуллин А. В., Красильникова О. А. Изучение противоязвенного действия сухого экстракта кровохлебки. *Современные достижения фармацевтической науки и практики*: материалы Междунар. конф., посвященной 60-летию фармацевтического факультета учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, 31 окт. 2019 г. Витебск : «ВГМУ», 2019. С. 232–233.

4. Ким впроваджено: кафедрою технології ліків, організації та економіки фармації, ДЗ «Луганський державний медичний університет».

5. Термін впровадження: з 03.02.2020 р.

6. Ефективність впровадження: використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати наукових досліджень використовуються у освітньому процесі кафедри технології ліків, організації та економіки фармації при вивченні матеріалу за темою «Екстракційні лікарські засоби».

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри технології ліків, організації та економіки фармації протокол № 7 від 17.02.2020 р.

Відповідальний за впровадження:

В. о. завідувача кафедри технології ліків,
організації та економіки фармації
кандидат фармацевтичних наук, доцент

Наталія КУЧЕРЕНКО

Додаток Ц.5



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

проф. І. М. Владимірова
 проректора з науково-педагогічної роботи Національного фармацевтичного університету

«2» вересня 2020р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Дослідження з вибору допоміжних речовин як обґрунтування складу таблеток з родовика коренів екстрактом сухим.
2. **Ким запропоновано:** Кафедрою загальної фармації та безпеки ліків Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. Виконавці: д. фарм. н., проф. Шульга Л. І., аспірант Безкровна К. С., ст. викладач Домар Н. А.
3. **Джерела інформації:** Shulga L., Bezкровна K., Domar N. Research on the selection of excipients as the rationale for the composition of the tablets with dry extract of Sanguisorba officinalis. *EUREKA: Health Sciences*. 2020. № 2. P. 66 - 75.
4. **Ким впроваджено:** кафедрою заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету.
5. **Дата початку впровадження:** «1» вересня 2020 р.
6. **Ефективність впровадження:** Результати наукових досліджень використані при формуванні методичного забезпечення кафедри для освітнього процесу за темою «Тверді лікарські форми».
7. **Зауваження та пропозиції:** немає.

**Відповідальні
за впровадження:**

Методист кафедри заводської технології ліків
 Національного фармацевтичного університету
 кандидат фармацевтичних наук, доцент

Ю. С. Маслій

Завідувач кафедри заводської технології ліків
 Національного фармацевтичного університету
 доктор фармацевтичних наук, професор

О. А. Рубан

Додаток Ц.6

ЗАТВЕРДЖУЮ

Ректор

Львівського національного

медичного університету

імені Данила Галицького

академік НАМН України



проф. Б. С. Зіменковського

«25» вересня 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Дослідження з вибору допоміжних речовин як обґрунтування складу таблеток з родовика коренів екстрактом сухим.
2. **Ким запропоновано:** Кафедрою загальної фармації та безпеки ліків Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. Виконавці: д. фарм. н., проф. Шульга Л. І., аспірант Безкровна К. С., ст. викладач Домар Н. А.
3. **Джерела інформації:** Shulga L., Bezкровна K., Domar N. Research on the selection of excipients as the rationale for the composition of the tablets with dry extract of Sanguisorba officinalis. *EUREKA: Health Sciences*. 2020. № 2. Р. 66 - 75.
4. **Ким впроваджено:** кафедрою організації і економіки фармації, технології ліків та фармакоекономіки факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.
5. **Дата початку впровадження:** «1» жовтня 2020 р.
6. **Ефективність впровадження:** Результати наукових досліджень використані при перегляді методичного забезпечення кафедри для навчального процесу курсу з фармацевтичної технології ліків для провізорів-інтернів.
6. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальний**за впровадження:**

Завідувач кафедри організації і

економіки фармації, технології ліків

та фармакоекономіки

доктор фармацевтичних наук, професор

О. М. Заліська