

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

На правах рукопису

Шмалько Олександр Олександрович

УДК: 615.014.615.072.615.322:615.451.23:615.453.42:615.24

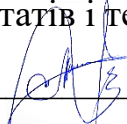
ДИСЕРТАЦІЯ

**Теоретичне та експериментальне обґрунтування фармацевтичної
розробки лікарських препаратів для комплексної терапії
хронічного неспецифічного виразкового коліту**

Спеціальність 15.00.01 – технологія ліків, організація економіки фармації
та судова фармація

Дисертація
на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук

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


_____ О. О. Шмалько
(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Харків – 2024

АНОТАЦІЯ

Шмалько О. О. Теоретичне та експериментальне обґрунтування фармацевтичної розробки лікарських препаратів для комплексної терапії хронічного неспецифічного виразкового коліту. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація. – Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2024.

Дисертаційна робота присвячена теоретичному обґрунтуванню та експериментальному вирішенню наукової проблеми фармацевтичної розробки лікарських препаратів (ЛП) на основі лікарської рослинної сировини (ЛРС) та компонентів природного походження для комплексної терапії хронічного неспецифічного виразкового коліту (ХНВК) на підставі комплексу фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних і біологічних досліджень.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), хвороби органів травлення є однією з найбільш поширених груп, становлять близько 10 % усіх захворювань і на сучасному етапі посідають друге місце з-поміж захворювань як дорослого населення, так і дітей та підлітків. В Європі кожного року реєструються понад 30 тис. нових випадків коліту на 1 млн населення. За офіційними даними Міністерства охорони здоров'я України (МОЗУ), на захворювання органів травлення страждають понад 70 % населення України, а коліт є одним із найпоширеніших ЗЗК у країні. З огляду на мультисимптомність, а також хронічний перебіг цих захворювань, на основі бібліосемантичного, аналітичного та логічного методів дослідження визначено перспективність напряду розроблення нових оригінальних лікарських засобів (ЛЗ) з використанням природних компонентів. Розроблено методологічно-аналітичний алгоритм маркетингового дослідження з метою обґрунтування розроблення ЛЗ симптоматичної дії для лікування колітів та виокремлені складові конкурентоспроможності

нового ЛП. Маркетинговий аналіз фармацевтичного ринку України щодо ЛЗ для фармакотерапії колітів виявив, що на ринку України відсутні вітчизняні препарати, які чинять протизапальну дію на кишечник, та присутній тільки 1 препарат з регенерувальною дією на нього. Водночас зареєстровано лише 9 торгових назв ЛЗ рослинного походження для лікування коліту, що складає 5 % від усіх зареєстрованих ЛЗ, які застосовуються для терапії цієї патології.

Під час визначення основних груп біологічно-активних речовин (БАР), які має містити новий ЛЗ, результати молекулярного докінгу вказали на високий рівень афінності до активного сайту інгібітора ензимів LOX-5 і COX-2. За результатами *in silico* досліджень спрогнозовано значний протизапальний потенціал за мультифакторним механізмом таких лікарських рослин, як оман високий (*Inula helenium* L.), цикорій дикий (*Cichorium intybus* L.), грицики звичайні (*Capsella bursa-pastoris* L.), фенхель звичайний (*Foeniculum vulgare*), хвощ польовий (*Equisetum arvense* L.) та вероніка лікарська (*Veronica officinalis* L.), що може бути ефективним при лікуванні запальних процесів у кишечнику.

За результатами попередніх власних та досліджень інших науковців обрано ще ЛРС петрушки кучерявої (*Petroselinum crispum*) плоди, нагідок лікарських (*Calendula officinalis* L.) квітки, кропиви дводомної (*Urtica dioica* L.) листя, вовчого тіла болотного (*Comarum palustre* L.) кореневища з метою посилення антимікробної, кровоспинної, ранозагоювальної, болетамувальної дії, що сприятиме кращій фармакотерапії ХНБК.

На основі сформульованого дизайну отримання багатокомпонентного екстракту комплексної дії, використовували фільтраційне екстрагування фітокомпозиції 20 % етанолом за співвідношення DER 1 : 10, що забезпечило ефективне і раціональне проведення екстракції з огляду на вміст маркерних груп БАР. Рідкий екстракт упарювали на лабораторному ротаційному вакуумному випарнику за температури $(55 \pm 5) ^\circ\text{C}$ до залишкової вологості 20-25 %. Згущений екстракт розливали в лотки із товщиною шару 2-3 мм та сушили у вакуум-сушильній шафі за температури $(55 \pm 5) ^\circ\text{C}$ і залишкового тиску 0,1 атм протягом 24 год. Отримували суху спінену масу коричневого кольору зі

специфічним запахом. Вміст сполук поліфенольної будови у перерахунку на кислоту галову становив не менше 0,9 %, вміст сполук поліфенольної будови у перерахунку пірогалол – не менше 50 мг та вміст суми речовин флавоноїдної будови у перерахунку на гіперозид – не менше 35 мг у 1,0 г поліекстракту сухого. Складено технологічну схему його виробництва сухого поліекстракту під умовною назвою «Поліекс» та розроблено проєкт технологічного регламенту на нього. Доклінічними дослідженнями доведено його специфічну активність у разовій дозі 160 мг та його біологічну безпечність.

Для розроблення перорального препарату у лікарській формі (ЛФ) капсули, було визначено: вологовміст ($2,97 \pm 0,02$ %), об'єм до ($107,25 \pm 0,24$ мл) та після ($99,68 \pm 0,19$ мл) усадки, плинність ($47,25 \pm 1,54$ с/100,0 г), насипну густину до ($0,93 \pm 0,03$ г/мл) та після ($1,34 \pm 0,06$ г/л) усадки, пресованість ($97,2 \pm 1,3$ Н) екстракту. Низька плинність негативно впливатиме на процес інкапсулювання.

На підставі математичного моделювання, а також фізико-хімічних, кристалографічних, фармакотехнологічних та біофармацевтичних досліджень розроблено оптимальний склад твердих желатинових капсул під умовною назвою «Полімет» (мг/одна капсула): поліекстракт сухий «Поліекс» – 80,0, МКЦ 101 – 145,0, тальк – 2,0, аеросил – 3,0. Опрацьовано технологію промислового виробництва та розроблено проєкт технологічного регламенту капсул «Полімет». Визначено контрольні параметри критичних стадій технологічного процесу й встановлено критерії їх прийнятності. Розроблено методики кількісного визначення основних груп БАР: суми флавоноїдів у перерахунку на гіперозид (не менше 2,5 мг), галової кислоти (не менше 7,0 мг) та суми поліфенолів у перерахунку на пірогалол (не менше 3,6 мг) на одну капсулу. Основні валідаційні характеристики для випробовування кількісного визначення: специфічність, лінійність, правильність, прецизійність підтверджують коректність і доводять придатність розроблених методик.

У результаті проведених досліджень розроблено проєкт методів контролю якості (МКЯ) на тверді желатинові капсули «Полімет», по 10 капсул у блістері з плівки полівінілхлоридної та фольги алюмінієвої друкованої

лакованої, по 2 блістера у пачці. На основі тривалих досліджень з вивчення стабільності встановлено термін та умови зберігання розроблених твердих желатинових капсул «Полімет» – 2 роки за температури не вище 25 °С.

Теоретично обґрунтовано та експериментально на підставі проведених фізико-хімічних, технологічних, реологічних, мікробіологічних досліджень розроблено склад (ефірна олія фенхелю звичайного плодів – 0,01, олія персикова – 10,0, соєвий лецитин – 10,0, вода очищена – до 100,0) пероральної мікроемульсії дитячої «Бєбіфєнєл», проведено її стандартизацію (опис, термо- та колоїдна стабільність, рН, в'язкість, ідентифікація (методом ТШХ доведено наявність анетолу і терпеноїдів), визначення кількісного вмісту ефірної олії (0,004–0,006 %), мікробіологічної чистоти (МБЧ), маси вмісту упаковки). Результати мікробіологічних досліджень свідчать про широкий спектр антибактеріальної дії мікроемульсії відносно грампозитивних, грамнегативних бактерій та грибів роду *Candida*. Технологію виготовлення мікроемульсії апробовано в умовах аптеки. Розроблено специфікацію та технологічну інструкцію на мікроемульсію дитячу «Бєбіфєнєл».

Препарати з рослинною сировиною кмину звичайного та її продуктами широко використовуються для терапії захворювань ШКТ, зокрема в лікувальних чаях у комбінації з фенхелю звичайного плодами, однак вони не є ЛЗ, або ж монокомпонентні. Враховуючи різко виражені гідрофобні властивості ефірних олій, під час розроблення ЛП для перорального застосування як ЛФ ми обрали емульсію. Вміст олійної фази у фармацевтичних емульсіях зазвичай становить 10 % і з-поміж рослинних олій ми обрали соняшникову рафіновану (Україна), маслинову рафіновану (Італія) та кунжутну рафіновану (Україна). Використовували емульгатори першого роду (неіоногенні поверхнево-активні речовини (ПАР)): поліетиленгліколь 40 гідрогенізована рицинова олія (ПЕГ40ГРО), полісорбат 80, поліетиленгліколь 100 стеарат (ПЕГ100С); стабілізатори-гелеутворювачі на рослинній основі: акацієва, гуарова і ксантанова камеді; рослинний фосфоліпідний емульгатор – лецитин соєвий, а також коригенти смаку і регулятори в'язкості. Було визначено оптимальний режим

емульгування з використанням гомогенізатора Eprus U200, найкращий результат забезпечує гомогенізація за швидкості обертів 2000 об/хв протягом 15 хв.

За результатами визначення розміру частинок дисперсної фази та стабільністю утворених емульсій нами були обрані модельні зразки, до складу яких входять такі емульгатори: ПЕГ100С – 6 %, гуарова камедь – 1 %, ксантанова камедь – 1 %, соєвий лецитин – 10 %. Під час вивчення залежності середнього розміру олійної фази емульсії від часу емульгування встановлено пряму залежність між зменшенням розміру крапель і збільшенням часу емульгування. За однакових умов зразок із соєвим лецитином має значно менший розмір крапель. Емульсія із соєвим лецитином належить до мікроемульсій, оскільки понад 50 % частинок мають розмір менше 200 нм. Дослідженнями реологічних показників емульсії встановили незадовільну рідку консистенцію досліджуваного зразка та необхідність додавання регулятора в'язкості. З цією метою використовували пектин яблучний, який вводили у водну фазу перед початком емульгування (з 0,1, 0,2 та 0,3 %). Для коригування смакових характеристик застосовували смакоароматичні добавки «Тархун» і «Вишня». Найбільш збалансованим смаком володіє зразок, до складу якого входить олія кунжутна та смакоароматична добавка «Тархун».

Результати досліджень антимікробної активності свідчать про широкий спектр антибактеріальної дії мікроемульсії відносно грампозитивних, грамотришечливих бактерій та грибів роду *Candida*. За результатами дослідження ефективності консервантів, було обрано калію сорбат у концентрації 0,4 %. Випробований експериментальний зразок мікроемульсії відповідає вимогам ДФУ за показником «Мікробіологічна чистота».

На основі комплексу проведених досліджень до специфікації на мікроемульсію «Ефсікол» внесені такі показники: опис, ідентифікація (методом ТІШХ – анетол, терпеноїди, карвон та карвеон), показник рН, в'язкість, кількісне визначення вмісту ефірної олії методом алкаліметричного титрування – не менше 1,284 %; а також методом газової хроматографії – вміст карвону не менше 2850,0 та анетолу – 5100,0 мкг/мл. Досліджено її стабільність у процесі

зберігання – 2 роки у двох видах упакування (контейнери скляні та полімерні) за температури не вище 25 °С та 1 місяць за температури не вище 25 °С без консерванту. Розроблено проєкт МКЯ і технологічну інструкцію на виготовлення мікроемульсії «Ефсікол» в умовах аптеки.

Ідентифікація, кількісне визначення основних БАР та молекулярний докінг виконано на кафедрі фармацевтичної хімії НФаУ під керівництвом завідувачки кафедри професора В. А. Георгіянци. Дослідження ефірних олій за допомогою газової хроматографії проведено на кафедрі аналітичної та токсикологічної хімії Литовського університету наук про здоров'я під керівництвом проф. Людаса Іванаускаса.

Фармакологічні дослідження виконано на базі Навчально-наукового інституту прикладної фармації НФаУ (ННПФ НФаУ). Мікробіологічними дослідженнями під керівництвом доцентки кафедри біотехнології НФаУ О. С. Калужної доведено біологічну безпечність розроблених препаратів шляхом біотестування зразків на клітинах *P. caudatum*.

З метою розроблення та введення статті «Кропова вода» до ДФУ, проведено дослідження показників її якості (ідентифікації, кількісного визначення, рН, МБЧ). Проведеними дослідженнями виявлено широкий спектр антибактеріальної дії відносно грампозитивних, грамнегативних бактерій та грибів роду *Candida*, що визначає доцільність використання кропової води у фармакотерапії дитячої кольки як з профілактичною метою, так і у складі у комплексної терапії функціональних шлунково-кишкових розладів (ФШКР).

Мікробіологічні дослідження виконано у Державній установі «Інститут дерматології та венерології Національної Академії медичних наук України» під керівництвом професорки кафедри клінічної лабораторної діагностики, мікробіології та біологічної хімії НФаУ проф. Н. І. Філімонової.

Новизна досліджень захищена 2 патентами України на винахід № 128631 «Лікарський засіб у формі емульсії для лікування запальних захворювань кишечника»; заявка а202302324, бюл. № 36 від 04.09.2024 р. і № 128616 «Лікарський засіб у формі капсул для лікування та профілактики

хронічного неспецифічного виразкового коліту»; заявка а202302472, бюл. № 35 від 28.08.2024 р.

Отримано 3 свідоцтва Державної служби інтелектуальної власності України «Про реєстрацію авторського права на твір»: № 123760 «Обґрунтування складу та технології отримання у лабораторних умовах екстракту сухого комплексної дії», № 123759 «Методологія розробки оригінальних лікарських препаратів на основі лікарської рослинної сировини для лікування запальних захворювань кишечника», № 131128 від 06.11.2024 р. «Фармацевтичні емульсії. Традиції та інновації».

Результати роботи упроваджено в науково-дослідну та навчальну роботу низки кафедр фармацевтичного профілю закладів вищої освіти України.

Ключові слова: поліекстракт сухий, капсули, пероральна мікроемульсія, вода кропова, лікарська рослинна сировина, склад, раціональна технологія, лікарська форма, хронічний неспецифічний виразковий коліт, кишкова колька.

Список публікацій здобувача

1. Shmalko O. O., Pestun I. V., Vyshnevskaya L. I. Marketing substantiation of Introduction of a new Herbal medicine for the Treatment of Inflammatory bowel diseases into the Pharmaceutical market of Ukraine. *Research J. Pharm. and Tech.* 2020; 13(11):5431-5437. doi: 10.5958/0974-360X.2020.00948.8 [https://rjptonline.org/AbstractView.aspx?PID=2020-13-11-63\(Scopus\)](https://rjptonline.org/AbstractView.aspx?PID=2020-13-11-63(Scopus)) [Q3]. (Особистий внесок: планування експерименту, проведення досліджень, узагальнення одержаних даних, написання статті).

2. Romas K., Polovko N., Vyshnevskaya L., Shmalko A. The Investigation of the Stability of the Granules Based on Arginine and Tincture of Ginseng. *Journal of Global Pharma Technology*. 2020. Vol. 12. Issue 02. P. 108-114. (Scopus) [Q4]. (Особистий внесок: участь в узагальненні одержаних даних та написанні статті; розроблення складу і технології гранул: покращення сипкості вибором допоміжних речовин, грануляційний склад).

3. Fylypiuk O., Shmalko O., Vyshnevskaya L. Aqua foeniculi: different approaches to the compounded technology. *PharmacologyOnline*. Vol. 3. 2021.

P. 1256–1264. <http://pharmacologyonline.silae.it> ISSN: 1827-8620 (*Scopus*). (Особистий внесок: планування експерименту, участь в узагальненні одержаних даних та написанні статті).

4. Vyshnevskaya L., Severina H., Prokopenko Y., Shmalko A. Molecular docking investigation of anti-inflammatory herbal compounds as potential LOX-5 and COX-2 inhibitors. *Pharmacia*. 2022;69(3): 733-744. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.69.e89400> (*Scopus*) [Q3]. (Особистий внесок: планування експерименту, участь у проведенні досліджень та узагальненні одержаних даних, формулювання висновків та перспектив, написання статті).

5. Development of an emulsion composition with fennel and caraway essential oils for use in the combined therapy of ulcerative colitis / O. Shmalko, T. Kovalova, L. Bodnar, V. Kovalov, V. Yakovenko, L. Vyshnevskaya. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2024;2(48):74-82.doi:<http://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.302941> (*Scopus*) [Q3]. (Особистий внесок: планування експерименту, участь у проведенні досліджень, узагальнення одержаних даних, написання статті).

6. Shmalko O., Bevz N., Vyshnevskyy I., Vyshnevskaya L. Experimental research on development and validation of methods of quantitative determination of flavonoids and essential oil in solid multi-component capsules «Uroholum» / *Scientific Journal «ScienceRise: Pharmaceutical Science»*. 2019;6(22). P. 43–49. DOI: 10.15587/2519-4852.2019.190552 (*Scopus*) [Q3]. (Особистий внесок: планування експерименту, участь в узагальненні одержаних даних, формулювання висновків та перспектив).

7. Shmalko O., Vyshnevskaya L., Soldatov D. Preparation and Study of the Substance of Multi-Component Dry Extract of Belisa as a Stage of Pharmaceutical Development of Sedative Capsules. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2020;3(25). P. 28–32. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2020.206771> (*Scopus*) [Q3]. (Особистий внесок: планування експерименту, участь в узагальненні одержаних даних, формулювання висновків та перспектив).

8. Вишневська Л. І., Шмалько О. О. Біофармацевтичні та мікробіологічні дослідження твердих желатинових капсул із багатокомпонентним рослинним сухим екстрактом. *Український біофармацевтичний журнал*. 2019. № 2 (59). С. 22–26. (Особистий внесок: планування експериментальних досліджень, узагальнення одержаних даних, формулювання висновків та перспектив, написання статті).

9. Вишневська Л. І., Шмалько О. О., Солдатов Д. П. Дослідження з розробки багатокомпонентного екстракту урохолуму сухого та його фармакологічних показників. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2019. № 2 (58). С. 16–21. doi: 10.24959/uekj.19.19. (Особистий внесок: планування досліджень, узагальнення одержаних даних, формулювання висновків та перспектив).

10. Shmalko O. O., Vyshnevskaya L. I. Researches on pharmaceutical development of solid gelatine capsules with dried multiple component extract of antiphlogogenic, diuretic and choleretic action. *Annals of Mechnikov Institute*. 2019. № 2. P. 39–43. DOI: 10.5281/zenodo.3265092. (Особистий внесок: планування експерименту, проведення досліджень, узагальнення одержаних даних, написання статті).

11. Филиппук О. М., Шмалько О. О., Вишневська Л. І. Аналіз асортименту препаратів, що застосовуються при функціональних шлунково-кишкових розладах, на фармацевтичному ринку України. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2021. № 3. С. 70–78. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.21.238> (Особистий внесок: планування експерименту, участь у проведенні досліджень та узагальненні одержаних даних, формулювання висновків та перспектив).

12. Шмалько О. О. Методологія розробки оригінальних лікарських препаратів на основі лікарської рослинної сировини для лікування запальних захворювань кишечника. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2023. Том 9, № 2. С. 11–18. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.23.286>. (Особистий внесок: узагальнення вимог нормативної документації, планування проведення експериментальних досліджень, написання статті).

13. Ткачук О. М., Шмалько О. О., Нестерук Т. М., Вишневська Л. І. Розроблення технології виготовлення лікарського препарату з фенхелю звичайного плодів у фільтр-пакеті. *Вісник фармації*. 2023. № 2 (106). С. 25–30. <https://doi.org/10.24959/nphj.23.116>. (Особистий внесок: планування експерименту, участь у узагальненні одержаних даних, формулювання висновків, участь у написанні статті).

14. Шмалько О. О., Яковенко В. К. Обґрунтування складу та технології отримання у лабораторних умовах екстракту сухого комплексної дії. *Вісник фармації*. 2023. № 2 (106). С. 43–50. <https://doi.org/10.24959/nphj.23.124> (Особистий внесок: планування експерименту, проведення досліджень, узагальнення одержаних даних, написання статті).

15. Шмалько О. О., Яковенко В. К. Експериментальні дослідження з розроблення методик аналізу біологічно активних речовин у багатокомпонентному екстракті рідкому комплексної дії. *Медична та клінічна хімія*. 2023. № 4. С. 30–37. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2023.i4.14370>. (Особистий внесок: планування експерименту, участь у проведенні досліджень, узагальнення одержаних даних, написання статті).

16. Шмалько О. О., Боднар Л. А. Обґрунтування складу та технології отримання у лабораторних умовах мікроемульсії для застосування в педіатрії. *Вісник фармації*. 2024. № 1(107). С. 34–41. <https://doi.org/10.24959/nphj.24.138> (Особистий внесок: планування експерименту, узагальнення одержаних даних, формулювання висновків та перспектив, написання статті).

17. Дослідження антимікробної активності та мікробіологічної чистоти кропової води / О. О. Шмалько, Н. І. Філімонова, Я. Ф. Кутасевич, О. М. Ткачук, Л. І. Вишневська. *Health & Education*. Вип. 1. 2024. С. 143–148. <https://doi.org/10.32782/health-2024.1.19> (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка зразків, участь в узагальненні одержаних даних, формулювання висновків та перспектив, участь у написанні статті).

18. Шмалько О. О., Філімонова Н. І., Джораєва С. К., Вишневська Л. І. Вивчення антимікробної активності сухого фітоекстракту. *Аннали Інституту*

Мечникова. 2024. № 2. С. 54–58. <https://doi.org/10.5281/zenodo.11636381>. (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка зразків, узагальнення одержаних даних, формулювання висновків та перспектив, написання статті).

19. Шмалько О. О., Філімонова Н. І., Вишневська Л. І. Мікробіологічні дослідження з розроблення складу мікроемульсії протизапальної та антимікробної дії. *Фармацевтичний журнал*. 2024. № 3. С. 66–78. (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка зразків, узагальнення одержаних даних, формулювання висновків та перспектив, написання статті).

20. Шмалько О. О., Вишневська Л. І. Експериментальні дослідження з розроблення складу і технології твердих желатинових капсул та методик їх аналізу. *Медична та клінічна хімія*. 2024. № 2. С. 96–104 (Особистий внесок: планування експерименту, участь у проведенні досліджень, узагальнення одержаних даних, написання статті).

Патенти

21. Патент України № 128616 на винахід «Лікарський засіб у формі капсул для лікування та профілактики хронічного неспецифічного виразкового коліту» / Л. І. Вишневська, О. О. Шмалько, Г. І. Северіна, С. С. Зуйкіна, В. К. Яковенко, Т. М. Ковальова; заявка а202302472, бюл. № 35 від 28.08.2024 р. 6 с. (Особистий внесок: планування експерименту, участь у проведенні досліджень, узагальнення одержаних даних).

22. Патент України № 128631 на винахід «Лікарський засіб у формі емульсії для лікування запальних захворювань кишечника» / Л. І. Вишневська, О. О. Шмалько, С. С. Зуйкіна, В. К. Яковенко, Т. М. Ковальова, І. С. Коноваленко; заявка а202302324, бюл. № 36 від 04.09.2024 р. 6 с. (Особистий внесок: планування експерименту, участь у проведенні досліджень, узагальнення одержаних даних).

23. Патент України № 154760 на корисну модель «Спосіб одержання багатокомпонентного лікарського засобу у формі капсул для лікування та профілактики хронічного неспецифічного виразкового коліту» / Л. І. Вишнев-

ська, О. О. Шмалько, Г. І. Северіна, С. С. Зуйкіна, В. К. Яковенко, Т. М. Ковальова; заявка а202302470, бюл. № 50 від 13.12.2023 р. 7 с. (Особистий внесок: планування експерименту, участь у проведенні досліджень, узагальнення одержаних даних).

24. Патент України № 154655 на корисну модель «Спосіб одержання лікарського засобу у формі емульсії для лікування та профілактики запальних захворювань кишечника» / Л. І. Вишневська, О. О. Шмалько, С. С. Зуйкіна, В. К. Яковенко, Т. М. Ковальова, І. С. Коноваленко; заявка u 2023 02325, бюл. № 48 від 29.11.2023 р. 5 с. (Особистий внесок: планування експерименту, участь у проведенні досліджень, узагальнення одержаних даних).

Статті в інших виданнях

25. Сілаєва Л. Ф., Шмалько О. О., Вишневська Л. І., Кисельова К. Є. Мікробіологічні дослідження ефірної олії низки лікарських рослин щодо рівня їх антимікробної дії. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології*: матеріали зб. наук. праць. Вип. 6: VIII Міжнар. наук.-практ. конф. (м. Харків, 7–8 листоп. 2019 р.). Х.: НФаУ, 2019. С. 416–419. (Особистий внесок: планування експерименту, участь в узагальненні одержаних даних, написання статті).

26. Шмалько О. О., Филипюк О. М., Вишневська Л. І. Технологія отримання екстракту сухого фенхелю звичайного плодів у лабораторних умовах. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології*: матеріали зб. наук. праць. Вип. 1 «Сучасні досягнення фармацевтичної справи» X Міжнар. наук.-практ. конф. (м. Харків, 10–11 листоп. 2022 р.). Х.: НФаУ, 2022. С. 238–245. (Особистий внесок: планування експерименту, участь в узагальненні одержаних даних та написанні статті).

27. Шмалько О. О., Вишневська Л. І. Дизайн експериментальних досліджень при отриманні багатокомпонентних екстракційних субстанцій та препаратів. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології*: матеріали зб. наук. праць X Міжнар. наук.-практ. конф., присвяченої 60-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора Є. В. Гладуха (м. Харків, 10–11 трав.

2023 р.). Х.: НФаУ, 2023. С. 10–15. (Особистий внесок: аналіз нормативних документів, вибудовування алгоритму роботи, написання статті).

28. Шмалько О. О., Вишневська Л. І. Дослідження з розроблення методик аналізу мікроемульсії «Ефсікол». *Індустрія 4.0 : сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі*: матеріали зб. наук. праць I Міжнародної наук.–практ. конф. з нагоди 95-річчя І. М. Перцева (м. Харків, 16 трав. 2024 р.). Х.: НФаУ, 2024. С. 214–218. (Особистий внесок: аналіз нормативних документів, вибудовування алгоритму роботи, написання статті).

Свідоцтво про авторське право на твір

29. Свідоцтво про авторське право на твір № 123760 від 13.02.2024 р. Науковий твір «Обґрунтування складу та технології отримання у лабораторних умовах екстракту сухого комплексної дії».

30. Свідоцтво про авторське право на твір № 123759 від 13.02.2024 р. Науковий твір «Методологія розробки оригінальних лікарських препаратів на основі лікарської рослинної сировини для лікування запальних захворювань кишечника».

31. Свідоцтво про авторське право на твір № 131128 від 06.11.2024 р. Науковий твір «Фармацевтичні емульсії. Традиції та інновації».

Наукові методичні рекомендації

32. Шмалько О. О., Ковальова Т. М., Боднар Л. А., Вишневська Л. І. Фармацевтичні емульсії. Традиції та інновації: наукові методичні рекомендації. Х. НФаУ. 2024. 67 с. (Особистий внесок: аналіз наукових статей, нормативних документів, обробка і узагальнення отриманих даних, формулювання висновків, участь у написанні рекомендацій).

Тези

33. Кисельова К. Є., Шмалько О. О., Вишневська Л. І. Ефірна олія як активний фармацевтичний інгредієнт у фармацевтичній розробці. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку*: матер. XII наук.-практ. інтернет-конф. Х.: НФаУ. 2020. С. 247.

34. Шмалько О. О., Вишневська Л. І. Прогноз фітотерапевтичного ефекту залежно від складу багатокомпонентного екстракту комплексної дії. *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження*: матеріали V Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Харків, 14 квіт. 2023 р.). Х.: НФаУ. 2023. С. 176.

35. Шмалько О. О., Яковенко В. К. Визначення оптимальних параметрів отримання сумарного рідкого екстракту. *Безперервний професійний розвиток фармацевтичних працівників: сучасний стан, проблеми та перспективи*: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 30-річчю заснування Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків, 2 листоп. 2023 р.). Х.: НФаУ. 2023. С. 365.

36. Шмалько О. О. Щодо сучасного стану розроблення лікарських препаратів у формі мікроемульсій. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології*: матеріали III Міжнар. наук.-практ. конф., присвяченої 100-річчю з дня народження Д. П. Сала (м. Харків, 24 листоп. 2023 р.). Х.: НФаУ. 2023. С. 492–493.

37. Шмалько О. О., Яковенко В. К. Дослідження з розроблення методик аналізу біологічно активних речовин у екстракті рідкому. *Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку*: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 25-річчю фармацевтичного ф-ту Національного медичного ун-ту імені О. О. Богомольця (м. Київ, 19-20 груд., 2023 р.). Київ, 2023. С. 408–409.

38. Шмалько О. О., Вишневська Л. І. Актуальність розроблення препаратів у формі мікроемульсій для використання в дитячій практиці. *Сучасна фармація: реалії сьогодення та перспективи розвитку*: матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнарод. участю (м. Одеса, 9–12 квіт. 2024 р.). Одес. нац. ун-т ім. І. І. Мечникова, 2024. С. 168–170.

39. Shmalko O., Vyshnevskaya L. The Relevance of Microemulsion Development for the Complex Therapy of Nonspecific Ulcerative Colitis. *Contemporary*

Pharmacy: Issues, Challenges and Expectations 2024: The International Conference (March 22 2024 p., Lithuania, Kaunas). Kaunas, 2024. P. 106.

40. Шмалько О. О., Вишневська Л. І. Мікробіологічні дослідження препарату у формі твердих желатинових капсул «Полімет». *Проблеми та досягнення сучасної біотехнології*: матеріали IV Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Харків, 22 берез. 2024 р.). Х. : НФаУ. 2024. С. 376–377.

41. Шмалько О. О., Вишневська Л. І. Раціональний дизайн – новітня технологія розроблення ліків на основі рослинної сировини. *Формування Національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти, теорії та практики*: матеріали VII Всеукр. наук.-освіт. internet-конф. з міжнар. участю (м. Харків, 13-14 берез. 2024 р.). Х.: НФаУ. 2024. С. 547.

42. Шмалько О. О., Вишневська Л. І. Раціональний підхід у розробленні лікарських препаратів на основі рослинної сировини. *Сучасні досягнення експериментальної, клінічної, екологічної біохімії та молекулярної біології*: збірник публікацій I Міжнар. наук.-практ. online конф., присвяченої 85-річчю з дня заснування кафедри біохімії (м. Харків, 07 берез. 2024 р.). Х.: НФаУ, 2024. С. 564–565.

43. Шмалько О. О., Вишневська Л. І. Дослідження з розроблення методик кількісного визначення біологічно активних речовин у екстракті рідкому. *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження*: матеріали VI Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Харків, 14 квіт. 2024 р.). Х.: НФаУ. 2024. С. 194.

44. Шмалько О. О., Вишневська Л. І. Дослідження з розроблення складу капсул з екстрактом сухим багатокомпонентним. *Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи*: матеріали IX Міжнар. наук.-практ. конф. (м. Харків, 25 квіт. 2024 р.). Х.: НФаУ, 2024. С. 206–207.

45. Шмалько О. О., Філімонова Н. І., Вишневська Л. І. Дослідження антимікробної активності сухого фітоекстракту комплексної дії.

Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації: матеріали VI наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених з міжнар. участю (м. Харків, 16 трав. 2024 р.). Х.: НФаУ. 2024. С. 226.

46. Шмалько О. О. Вишневська Л. І. Використання емульгаторів у складі фармацевтичних емульсій. *Індустрія 4.0 :сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі*: матеріали зб. наукових праць I Міжнар. наук.-практ. конф. з нагоди 95-річчя І. М. Перцева (м. Харків, 16 трав. 2024 р.). Х.: НФаУ, 2024. С. 255–258.

47. Шмалько О. О. Боднар Л. А. Розробка методик ідентифікації й кількісного визначення суми флавоноїдів у складі рослинного поліекстракту. *Modern chemistry of medicines*: матеріали Міжнар. Internet-конф. до 85-річчя з дня народження професора Петра Овксентійовича Безуглого (м. Харків, 25 верес. 2024 р.). Х.: НФаУ, 2024. С. 133.

SUMMARY

Shmalko O. O. Theoretical and experimental substantiation of pharmaceutical development of drugs for complex therapy of chronic nonspecific ulcerative colitis. – Qualifying scientific work on manuscript copyright.

Dissertation for the degree of Doctor of Pharmaceutical Sciences in specialty 15.00.01 «Technology of drugs, organization of pharmaceutical business and judicial pharmacy». – National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2024.

The dissertation work is devoted to the theoretical substantiation and experimental solution of the scientific problem of pharmaceutical development of medicinal products (MP) based on medicinal plant raw materials (MPR) and components of natural origin for the complex therapy of chronic nonspecific ulcerative colitis (CNUC) based on a complex of physicochemical, pharmacotechnological, biopharmaceutical and biological studies.

According to the World Health Organization (WHO), diseases of the digestive system are one of the most common groups, accounting for about 10 % of all diseases and currently taking second place among diseases of both the adult population and children and adolescents. In Europe, more than 30 thousands new cases of colitis per 1 million population are registered each year. According to official data from the Ministry of Health of Ukraine (MHU), more than 70 % of the population of Ukraine suffer from diseases of the digestive system, and colitis is one of the most common IBD in the country. Given the multi-symptom nature, as well as the chronic course of these diseases, the prospects of the direction of developing new original MPs using natural components have been determined based on bibliosemantic, analytical and logical research methods. A methodological and analytical algorithm for marketing research has been developed to substantiate the development of symptomatic drugs for the treatment of colitis and the components of the competitiveness of a new drug have been identified. Marketing analysis of the pharmaceutical market of Ukraine regarding drugs for the pharmacotherapy of colitis revealed that there are no domestic drugs on the Ukrainian market that have an anti-inflammatory effect on the intestine, and there is only 1 drug with a regenerative effect on it. At the same time, only 9 trade names of MPs of plant origin for the treatment of colitis have been registered, which is 5 % of all registered drugs used for the treatment of this pathology.

When determining the main groups of biologically active substances (BAS) that the new MP should contain, the results of molecular docking indicated a high level of affinity for the active site of the inhibitor of LOX-5 and COX-2 enzymes. According to the results of *in silico* studies, significant anti-inflammatory potential by a multifactorial mechanism of such medicinal plants as comfrey (*Inula helenium* L.), wild chicory (*Cichorium intybus* L.), common buckwheat (*Capsella bursa-pastoris* L.), common fennel (*Foeniculum vulgare*), field horsetail (*Equisetum arvense* L.) and veronica (*Veronica officinalis* L.) was predicted, which may be effective in the treatment of inflammatory processes in the intestine.

Based on the results of previous own and other scientists' research, we also selected MPR of curly parsley (*Petroselinum crispum*) fruits, marigold (*Calendula*

officinalis L.) flowers, stinging nettle (*Urtica dioica* L.) leaves, and marsh cinquefoil (*Comarum palustre* L.) rhizomes in order to enhance the antimicrobial, hemostatic, wound-healing, and pain-relieving effects, which will contribute to better pharmacotherapy of CNUC.

Based on the formulated design for obtaining a multicomponent extract of complex action, filtration extraction of the phytocomposition with 20 % ethanol at a DER ratio of 1 : 10 was used, which ensured effective and rational extraction considering the content of BAS marker groups. The liquid extract was evaporated on a laboratory rotary vacuum evaporator at a temperature of $(55 \pm 5) ^\circ\text{C}$ to a residual humidity of 20-25 %. The condensed extract was poured into trays with a layer thickness of 2-3 mm and dried in a vacuum drying oven at a temperature of $(55 \pm 5) ^\circ\text{C}$ and a residual pressure of 0.1 atm for 24 h. A dry foamed mass of brown color with a specific odor was obtained. The content of polyphenolic compounds in terms of gallic acid was not less than 0.9 %, the content of polyphenolic compounds in terms of pyrogallol was not less than 50 mg, and the content of the sum of flavonoid substances in terms of hyperoside was not less than 35 mg in 1.0 g of dry polyextract. A technological scheme for the production of dry polyextract under the conditional name «Polyex» was drawn up and a draft technological regulation for it was developed. Preclinical studies have proven its specific activity in a single dose of 160 mg and its biological safety.

For the development of an oral drug in a capsule dosage form (DF), the following parameters were determined: moisture content ($2.97 \pm 0.02\%$), volume before (107.25 ± 0.24 ml) and after (99.68 ± 0.19 ml) shrinkage, fluidity (47.25 ± 1.54 s/100.0 g), bulk density before (0.93 ± 0.03 g/ml) and after (1.34 ± 0.06 g/l) shrinkage, compressibility (97.2 ± 1.3 H) of the extract. Low fluidity will negatively affect the encapsulation process.

Based on mathematical modeling, as well as physicochemical, crystallographic, pharmacotechnological and biopharmaceutical studies, the optimal composition of hard gelatin capsules under the conditional name «Polymet» (mg/1 capsule) was developed: dry polyextract «Polyex» – 80.0, MCC 101 – 145.0, talc – 2.0, aerosil

– 3.0. The technology of industrial production was worked out and a draft technological regulation of capsules «Polimet» was developed. The control parameters of critical stages of the technological process were determined and the criteria for their acceptability were established. Methods for quantitative determination of the main groups of BAS have been developed: the amount of flavonoids in terms of hyperoside (not less than 2.5 mg), gallic acid (not less than 7.0 mg) and the amount of polyphenols in terms of pyrogallol (not less than 3.6 mg) per capsule. The main validation characteristics for quantitative determination testing: specificity, linearity, accuracy, precision confirm the correctness and prove the suitability of the developed methods.

As a result of the conducted research, a draft quality control methods (QCM) was developed for hard gelatin capsules «Polimet», 10 capsules in a blister made of polyvinyl chloride film and printed varnished aluminum foil, 2 blisters in a pack. Based on long-term stability studies, the shelf life and storage conditions of the developed hard gelatin capsules «Polimet» were established – 2 years at a temperature not exceeding 25 °C.

Theoretically substantiated and experimentally based on the conducted physicochemical, technological, rheological, and microbiological studies, the composition (essential oil of common fennel fruit – 0.01, peach oil – 10.0, soy lecithin – 10.0, purified water – up to 100.0) of the oral microemulsion for children «Bebifenel» was developed, its standardization was carried out (description, thermal and colloidal stability, pH, viscosity, identification (the presence of anethole and terpenoids was proven by the TLC method), determination of the quantitative content of essential oil (0.004–0.006 %), microbiological purity, mass of package contents). The results of microbiological studies indicate a wide range of antibacterial action of the microemulsion against gram-positive, gram-negative bacteria and fungi of the genus *Candida*. The technology for manufacturing the microemulsion was tested in a pharmacy. A specification and technological instructions for the children's microemulsion «Bebifenel» have been developed.

Preparations with caraway plant raw materials and its products are widely used for the treatment of gastrointestinal diseases, in particular in medicinal teas in combination with fennel fruits, however, they are not medicinal products, or are mono-component. Considering the pronounced hydrophobic properties of essential oils, when developing medicinal products for oral use, we chose an emulsion as a medicinal product. The content of the oil phase in pharmaceutical emulsions is usually 10 %, and among vegetable oils, we chose refined sunflower (Ukraine), refined olive (Italy) and refined sesame (Ukraine). Emulsifiers of the first type (nonionic surfactants (surfactants)) were used: polyethylene glycol 40 hydrogenated castor oil (PEG40GRO), polysorbate 80, polyethyleneglycol 100 stearate (PEG100S); plant-based gelling stabilizers: acacia, guar and xanthan gums; plant phospholipid emulsifier - soy lecithin, as well as flavor enhancers and viscosity regulators. The optimal emulsification mode was determined using the Eprus U200 homogenizer, the best result is provided by homogenization at a speed of 2000 rpm for 15 min.

Based on the results of determining the particle size of the dispersed phase and the stability of the formed emulsions, we selected model samples containing the following emulsifiers: PEG100C – 6 %, guar gum – 1 %, xanthan gum – 1 %, soy lecithin – 10 %. When studying the dependence of the average size of the oil phase of the emulsion on the emulsification time, a direct relationship was established between the decrease in droplet size and the increase in emulsification time. Under the same conditions, the sample with soy lecithin has a significantly smaller droplet size. The emulsion with soy lecithin belongs to microemulsions, since more than 50 % of the particles have a size of less than 200 nm. Studies of the rheological parameters of the emulsion established an unsatisfactory liquid consistency of the studied sample and the need to add a viscosity regulator. For this purpose, apple pectin was used, which was introduced into the aqueous phase before the start of emulsification (at 0.1, 0.2 and 0.3 %). To adjust the taste characteristics, the flavoring additives «Tarragon» and «Cherry» were used. The most balanced taste is possessed by the sample, which includes sesame oil and the flavoring additive «Tarragon».

The results of studies of antimicrobial activity indicate a wide spectrum of antibacterial action of the microemulsion against gram-positive, gram-negative bacteria and fungi of the genus *Candida*. According to the results of the study of the effectiveness of preservatives, potassium sorbate was selected at a concentration of 0.4 %. The tested experimental sample of the microemulsion meets the requirements of the State Federal University for the indicator «Microbiological purity».

Based on the complex of conducted research, the following indicators were included in the specification for the microemulsion «Efsikol»: description, identification (by TLC method – anethole, terpenoids, carvone and carveone), pH value, viscosity, quantitative determination of the essential oil content by alkalimetric titration method – not less than 1.284 %; and also by gas chromatography method – carvone content not less than 2850.0 and anethole – 5100.0 µg/ml. Its stability during storage was studied – 2 years in two types of packaging (glass and polymer containers) at a temperature not higher than 25 °C and 1 month at a temperature not higher than 25 °C without a preservative. A draft QCM and technological instructions for the manufacture of the microemulsion «Efsikol» in a pharmacy were developed.

Identification, quantification of the main BAS and molecular docking were performed at the Department of Pharmaceutical Chemistry of the National University of Science and Technology under the supervision of the Head of the Department, Prof. V. A. Georgiyants. The study of essential oils using gas chromatography was carried out at the Department of Analytical and Toxicological Chemistry of the Lithuanian University of Health Sciences under the supervision of Prof. Ludas Ivanauskas.

Pharmacological studies were carried out at the Educational and Scientific Institute of Applied Pharmacy of the National University of Pharmacy. Microbiological studies under the supervision of Assoc. Prof. of the Department of Biotechnology of the National University of Pharmacy O. S. Kalyuzhna proved the biological safety of the developed drugs by biotesting samples on *P. caudatum* cells.

In order to develop and introduce the article «Dill water» to the State University of Kyiv, a study of its quality indicators (identification, quantification, pH, microbiological purity) was conducted. The conducted studies revealed a wide range

of antibacterial action against gram-positive, gram-negative bacteria and fungi of the genus *Candida*, which determines the feasibility of using dill water in the pharmacotherapy of infantile colic both for prophylactic purposes and as part of the complex therapy of functional gastrointestinal disorders (FGIDs).

Microbiological studies were performed at the State Institution «Institute of Dermatology and Venereology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» under the supervision of Prof. of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Microbiology and Biological Chemistry of the National University of Pharmacy Prof. N. I. Filimonova.

The novelty of the research is protected by 2 patents of Ukraine for invention No. 128631 «Medicine in the form of an emulsion for the treatment of inflammatory bowel diseases»; application a202302324, Bulletin No. 36 dated 04.09.2024 and No. 128616 «Medicine in the form of capsules for the treatment and prevention of chronic nonspecific ulcerative colitis»; application a202302472, Bulletin No. 35 dated 28.08.2024.

3 certificates of the State Intellectual Property Service of Ukraine «On registration of copyright for a work» were received: No. 123760 «Substantiation of the composition and technology for obtaining a dry extract of complex action in laboratory conditions», No. 123759 «Methodology for the development of original medicinal products based on medicinal plant raw materials for the treatment of inflammatory bowel diseases», No. 131128 dated 06.11.2024 «Pharmaceutical emulsions. Traditions and innovations».

The results of the work have been implemented in the research and educational work of a number of pharmaceutical departments of higher education institutions in Ukraine.

Key words: dry polyextract, capsules, oral microemulsion, dill water, medicinal plant raw materials, composition, rational technology, dosage form, chronic nonspecific ulcerative colitis, intestinal colic, functional intestinal disorders.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	29
ВСТУП	32
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ СТАН ЗАХВОРЮВАНOSTІ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО НЕСПЕЦИФІЧНОГО ВИРАЗКОВОГО КОЛІТУ. ДИТЯЧА КОЛЬКА. ІННОВАЦІЙНІ ПІДХОДИ ДО ВИГОТОВЛЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ЕМУЛЬСІЙ (Огляд літератури)	42
1.1 Аналіз захворюваності та сучасних підходів до фармакотерапії хронічного неспецифічного виразкового коліту	42
1.2 Метеоризм як один із симптомів запальних захворювань кишечника.....	52
1.3 Сучасний стан та проблеми фармакотерапії кишкової кольки у дітей.....	55
1.4 Інноваційні підходи до виготовлення та сучасний стан наукових досліджень щодо розроблення фармацевтичних емульсій	61
Висновки до розділу 1	67
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	71
РОЗДІЛ 2 ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ ДОСЛІДЖЕНЬ. ОБ’ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	71
2.1 Обґрунтування загальної концепції досліджень.....	71
2.2 Об’єкти дослідження	79
2.2.1 Характеристика лікарської рослинної сировини та активних фармацевтичних інгредієнтів	79
2.2.2 Характеристика допоміжних речовин	86
2.3 Методи і методики досліджень	92
Висновки до розділу 2	115

РОЗДІЛ 3 МАРКЕТИНГОВЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ	
РОЗРОБКИ ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ	
КОЛІТІВ	117
3.1 Аналіз ринку лікарських засобів , які застосовуються	
в терапії колітів	117
3.2 Визначення цінових характеристик лікарських препаратів	
для лікування колітів	127
3.3 Викладення методично-аналітичного алгоритму маркетингового	
дослідження обґрунтування розроблення нового лікарського	
засобу	131
Висновки до розділу 3	135
РОЗДІЛ 4 ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОДУ МОЛЕКУЛЯРНОГО	
ДОКІНГУ У РОЗРОБЛЕННІ ФІТОТЕРАПЕВТИЧНОГО	
ЗАСОБУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ	
КИШЕЧНИКА.....	137
Висновки до розділу 4	161
РОЗДІЛ 5 ДОСЛІДЖЕННЯ З ОБҐРУНТУВАННЯ ПАРАМЕТРІВ	
ЕКСТРАКЦІЇ БАГАТОКОМПОНЕНТНОГО ЗБОРУ	
ДЛЯ ОТРИМАННЯ ПОЛІЕКСТРАКТУ СУХОГО	163
5.1 Обґрунтування параметрів екстракції багатокомпонентного	
збору для отримання екстракту рідкого	163
5.2 Дослідження з розроблення методик аналізу біологічно	
активних речовин у рідкому поліекстракті	168
5.3 Викладення технології отримання поліекстракту сухого,	
трансфер та валідація технологічного процесу	174
5.4 Розроблення методик аналізу поліекстракту сухого.....	182
5.4.1 Розроблення методик ідентифікації поліекстракту	
сухого	182
5.4.2 Розроблення методик кількісного визначення	
рослинного поліекстракту сухого	184

5.5	Дослідження антимікробної активності та мікробіологічної чистоти поліекстракту сухого «Поліекс»	187
5.6	Дослідження з вивчення умовнотерапевтичної дози поліекстракту сухого «Поліекс».....	194
5.7	Дослідження стабільності, умов і терміну зберігання поліекстракту сухого «Поліекс»	197
	Висновки до розділу 5	198
РОЗДІЛ 6 ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ, ТЕХНОЛОГІЇ ТА МЕТОДИК КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ТВЕРДИХ ЖЕЛАТИНОВИХ КАПСУЛ «ПОЛІМЕТ».		
	ВИВЧЕННЯ ЇХ СТАБІЛЬНОСТІ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ БІОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	201
6.1	Експериментальні дослідження з розроблення складу капсул	201
6.1.1	Фізико-хімічні та фармакотехнологічні дослідження поліекстракту сухого	201
6.1.2	Фармакотехнологічні дослідження отримання капсульних сумішей із поліекстрактом сухим	205
6.2	Викладення технології виготовлення твердих желатинових капсул з поліекстрактом сухим у промислових умовах	217
6.3	Визначення ризиків у технології виготовлення твердих желатинових капсул «Полімет»	222
6.4	Визначення показників якості та розроблення проєкту методів контролю якості на капсули «Полімет»	228
6.5	Дослідження стабільності препарату «Полімет» у процесі зберігання	249
6.6	Обговорення результатів фармакологічних досліджень препарату «Полімет»	252
	Висновки до розділу 6	254

РОЗДІЛ 7 РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ, ПАРАМЕТРІВ ТЕХНОЛОГІЇ ТА СТАНДАРТИЗАЦІЯ МІКРОЕМУЛЬСІЙ З ЕФІРНИМИ ОЛІЯМИ ФЕНХЕЛЮ ТА КМИНУ ПЛОДІВ. ВИВЧЕННЯ ЇХ СТАБІЛЬНОСТІ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ БІОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	258
7.1 Дослідження з розроблення мікроемульсії з ефірною олією фенхелю звичайного плодів для застосування у педіатрії	259
7.1.1 Розроблення складу і технології мікроемульсії з ефірною олією фенхелю звичайного плодів для застосування у педіатрії	259
7.1.2 Визначення антимікробної активності мікроемульсії	268
7.1.3 Дослідження показників якості та розроблення специфікації мікроемульсії	269
7.1.4 Дослідження стабільності мікроемульсії «Бєбіфенел»	274
7.2 Розроблення оригінальної мікроемульсії з ефірними оліями фенхелю звичайного та кмину звичайного плодів	275
7.2.1 Методологія і планування дослідження з розроблення складу пероральної емульсії для лікування функціональних кишкових розладів при хронічному неспецифічному виразковому коліті	276
7.2.2 Розроблення складу та технології мікроемульсії з ефірними оліями фенхелю звичайного та кмину звичайного плодів	281
7.2.3 Мікробіологічні дослідження з визначення антимікробної активності розробленої мікроемульсії	291
7.2.4 Мікробіологічні дослідження з вибору консерванту мікроемульсії	292
7.2.5 Викладення технологічного процесу виготовлення та визначення критичних параметрів виробництва мікроемульсії «Ефсікол»	297

7.3 Розроблення методик ідентифікації та кількісного визначення АФІ у розробленій емульсії	303
7.4 Розроблення специфікації та дослідження стабільності, умов і терміну зберігання мікроемульсії «Ефсікол»	307
7.5 Обговорення результатів біологічних досліджень поліекстракту сухого «Поліекс», капсул «Полімет», мікроемульсії «Бєбіфенел», мікроемульсії «Ефсікол»	316
7.6 Визначення показників якості кропової води під час розроблення монографії	321
7.6.1 Дослідження антимікробної активності та мікробіологічної чистоти кропової води	323
7.6.2 Розроблення специфікації та дослідження стабільності кропової води	326
Висновки до розділу 7	327
ВИСНОВКИ.....	331
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	334
ДОДАТКИ.....	386

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

БАР – біологічно активні речовини

БАС – біологічно активні сполуки

ВГ – відновлений глутадіон

ВІ – виразковий індекс

ВКЯ – відділ контролю якості

В / м – вода в маслі

В / о – вода в олії

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ГЕЦ – гідроксietилцелюлоза

ГЛБ – гідрофільно-ліпофільний баланс

ГНР – гідрофільний неводний розчинник

ДД – дієтична добавка

ДК – дитяча колька

ДК – дієновий кон'югат

ДСТУ – Державний стандарт України

ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України» – Державна установа «Інститут дерматології та венерології Національної Академії медичних наук України»

ДФУ – Державна фармакопея України

ДФЦ – державний фармакопейний центр

ІК – інтактний контроль

ЄФ – Європейська фармакопея

ЗЗК – запальні захворювання кишечника

К.а.п. – коефіцієнт адекватності платоспроможності

КК – кишкова колька

ЛЗ – лікарський засіб

КП – контрольна патологія

ЛП – лікарський препарат

ЛРС – лікарська рослинна сировина

ЛФ – лікарська форма

МБцК – мінімальна бактерицидна концентрація

МБЧ – мікробіологічна чистота

М / в – масло у воді

МДА – малоновий деальдегід

МІК – мінімальна інгібувальна концентрація

МКЯ – методи контролю якості

МОЗУ – Міністерство охорони здоров'я України

МПА – м'ясо-пептонний агар

МПБ – м'ясо-пептонний бульйон

МПЕ – математичне планування експерименту

МС – механічна стабільність

НД – нормативна документація

НВК – неспецифічний виразковий коліт

НФаУ – Національний фармацевтичний університет

ННІПФ НФаУ – Навчально-науковий інститут прикладної фармації Національного фармацевтичного університету

О / в – олія у воді

ПАР – поверхнево-активні речовини

ПЕГ40ГРО – поліетиленгліколь 40 гідрогенізована рицинова олія

ПЕГ100С – поліетиленгліколь 100 стеарат

ПКВО – підприємство комунальної власності області

ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів

РСЗ – розчин стандартного зразка

СЗ – стандартний зразок

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

СОП – стандартна операційна процедура

СПК – синдром подразненого кишечника

США – Сполучені Штати Америки

ТШХ – тонкошарова хроматографія

ФГІР – функціональні гастроінтестинальні розлади

ФКР – функціональні кишкові розлади

ФСЗ – фармакопейний стандартний зразок

ФШКР – функціональні шлунково-кишкові розлади

ХЗЗК – хронічні запальні захворювання кишечника

ХК – хвороба Крона

ХНВК – хронічний неспецифічний виразковий коліт

ШКР – шлунково-кишкові розлади

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

DER – drug to extract ratio

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, хвороби органів травлення є однією з найбільш поширених груп, становлять близько 10 % усіх захворювань і на сучасному етапі посідають друге місце з-поміж захворювань як дорослого населення, так і дітей та підлітків. В Європі кожного року реєструються понад 30 тис. нових випадків коліту на 1 млн населення. У США, за даними Національного інституту діабету та захворювань ШКТ, на коліт хворіють близько 1,6 млн людей [26]. За офіційними даними МОЗ України, на захворювання органів травлення страждають понад 70 % населення України, а коліт є одним із найпоширеніших ЗЗК у країні [27]. Дослідження стану здоров'я дітей в Україні за останнє десятиріччя також продемонструвало зростання темпів приросту поширеності захворювань органів травлення на 18,6 % [2, 109, 280].

Вибір препаратів, що мають виражену фармакологічну активність, мінімальну кількість побічних ефектів і можливість тривалого застосування, зокрема й у разі хронічних захворювань, є однією з найважливіших проблем у їх лікуванні [210, 280, 294, 336, 443, 464].

Застосування фітотерапевтичних засобів у лікуванні хронічних захворювань, зокрема запальних патологій кишечника, може стати ефективною альтернативою для складання курсу лікування пацієнта. Перевагою рослинних препаратів є здатність впливати на різні ланки патогенезу, ефективно боротися з різними захворюваннями, включаючи хронічні і тривалі, відсутність звикання та синдрому відміни, правильне дозування, майже повна відсутність токсичних ефектів, що робить їх безпечними та доступними для використання, зокрема у світлі зростаючої уваги громадськості щодо природних та біологічних методів лікування. Стандарти належної виробничої практики дозволяють підвищувати якість та безпеку ЛЗ, у яких використовують рослинну сировину. Значні ресурси та доступність культивування рослинної сировини роблять її перспективною для створення нових оригінальних ЛЗ рослинного

походження, що дозволяє зменшити витрати на дослідження та розробку, а також забезпечує стабільне постачання сировини [224, 240, 282, 412, 413, 442].

Враховуючи це, розроблення оригінальних ЛП багатоаспектної дії у поєднанні з безпечністю, ефективністю, доступністю для лікування ЗЗК і ХНБК залишається актуальним завданням фармації.

Мета і завдання дослідження. Мета роботи – теоретичне обґрунтування методологічних підходів до фармацевтичної розробки лікарських препаратів на основі рослинної сировини для комплексної терапії хронічного неспецифічного виразкового коліту; розроблення промислової технології та стандартизація вітчизняної субстанції – сухого поліекстракту, фармацевтична розробка капсул на його основі та мікроемульсій з ефірними оліями.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- проаналізувати й узагальнити дані джерел наукової літератури щодо сучасного стану розповсюдженості та лікування ХНБК; провести дослідження фармацевтичного ринку України щодо асортименту ЛП для його фармакотерапії;
- визначити методологічний підхід до фармацевтичної розробки твердих желатинових капсул з метою застосування в комплексній терапії хронічного неспецифічного виразкового коліту, мікроемульсій для дітей та дорослих на основі рослинної сировини для використання під час запальних захворювань кишечника;
- розробити оригінальний склад поліекстракту із перспективних лікарських рослин з найвищим вмістом біологічно активних речовин протизапальної дії із залученням докінгових досліджень;
- визначити критичні параметри технологічного процесу та розробити промислову технологію поліекстракту «Поліекс»; провести фізико-хімічні дослідження його експериментальних зразків, встановити термін придатності;

- провести комплекс фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень з метою фармацевтичної розробки твердих желатинових капсул «Полімет»;
- провести комплекс фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних, біологічних досліджень з метою фармацевтичної розробки мікроемульсії «Ефсікол», а також мікроемульсії дитячої з ефірною олією фенхелю звичайного плодів «Бєбіфенел» для виготовлення в умовах аптеки;
- провести оцінку ризиків та встановити основні критичні параметри під час виготовлення розроблених лікарських препаратів у формі капсул та мікроемульсій, розробити раціональну технологію їх одержання та скласти технологічні схеми виробництва;
- розробити методики ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин твердих желатинових капсул «Полімет» і мікроемульсії «Ефсікол» та проєкти МКЯ, вивчити стабільність одержаних препаратів у процесі зберігання;
- проаналізувати та узагальнити результати біологічних досліджень розроблених лікарських препаратів;
- на підставі комплексу досліджень розробити проєкт монографії «Кропова вода» з метою уведення у ДФУ.

Об'єкт дослідження: створення лікарських засобів комплексної дії на основі лікарської рослинної сировини для використання під час фармакотерапії запальних захворювань кишечника, зокрема і неспецифічного хронічного виразкового коліту.

Предмет дослідження: розроблення та наукове обґрунтування складу і технології рослинного поліекстракту й фармацевтична розробка твердих желатинових капсул з ним; розроблення складу, технології та стандартизація мікроемульсії «Ефсікол» та дитячої мікроемульсії з ефірною олією фенхелю звичайного плодів «Бєбіфенел» шляхом визначення оптимальної концентрації активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин, дослідження фі-

зико-хімічних, технологічних, біофармацевтичних, мікробіологічних та фармакологічних властивостей експериментальних зразків. Розроблення монографії «Кропова вода» з метою внесення у ДФУ.

Методи дослідження. Для вирішення поставлених у роботі завдань були застосовані бібліосемантичний, інформаційно-пошуковий, аналітичний, логічний, порівняння та системного аналізу, узагальнення даних (використано матеріали наукових баз даних (Scopus, PubMed, Web of Science, Google Scholar), маркетингового аналізу, загальноприйняті органолептичні (опис, однорідність, колір, запах, смак), фізичні і фізико-хімічні (потенціометричне визначення рН, ротаційна віскозиметрія, кристалографічні властивості експериментальних зразків, ТШХ, газова хроматографія, термо- та колоїдна стабільність, абсорбційна спектрофотометрія), біофармацевтичні (вивільнення діючих речовин *in vitro*, метод прямої дифузії в агар), фармакотехнологічні (опис, однорідність, ситовий аналіз, насипна густина до та після усадки, плинність, кут природного укосу, показник стисливості, коефіцієнт Гауснера, оптична мікроскопія, однорідність маси для одиниці дозованого ЛЗ, однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого ЛЗ, однорідність дозованих одиниць, розчинення, маса вмісту контейнера), мікробіологічні (визначення антимікробної активності, мікробіологічної чистоти, ефективності антимікробних консервантів, концентрації АФІ, біотестування на клітинах *P. caudatum*), фармакологічні (моделі відтворення оцтовокислого коліту та гострого карагенінового набряку) і математичні (планування експерименту та статистичний аналіз результатів біологічних випробовувань та кількісних визначень) методи дослідження, які дозволяють здійснювати об'єктивну оцінку якісних характеристик препаратів на підставі експериментально отриманих та статистично оброблених результатів.

Визначення реологічних параметрів здійснювали на ротаційному віскозиметрі з коаксіальними циліндрами «Reotest–2» (Німеччина), рН визначали потенціометрично на рН-метрі рН–150 МИ (Хімтест Україна+), термостабільності – у шафі сушильній СП50, мікроскопічні дослідження експерименталь-

них зразків емульсії проводили за допомогою мікроскопа Granum з відеокамерою Tourcam UCMOS. Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel 2007. Розмір частинок визначали за допомогою лічильника «Nano-Sizer Coultronics» (Франція).

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше із застосуванням сучасних методів розроблено та стандартизовано вітчизняну субстанцію – сухий поліекстракт «Поліекс».

На підставі фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень теоретично та експериментально обґрунтовано склад і розроблено раціональну технологію оригінального лікарського препарату «Полімет» у формі капсул.

Уперше на підставі фізико-хімічних, технологічних, реологічних, біофармацевтичних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень теоретично та експериментально обґрунтовано склад і розроблено раціональну технологію мікроемульсії з ефірною олією фенхелю звичайного плодів для використання в педіатрії «Бєбіфенел» та мікроемульсії з ефірними оліями фенхелю звичайного плодів та кмину звичайного плодів для дорослих «Ефсікол».

Уперше здійснено оцінку ризиків та встановлено критичні параметри виробництва твердих желатинових капсул «Полімет», мікроемульсії «Бєбіфенел» і мікроемульсії «Ефсікол».

Уперше на підставі результатів фізико-хімічних досліджень розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення АФІ капсул «Полімет», мікроемульсії «Бєбіфенел» та мікроемульсії «Ефсікол», проведено валідацію аналітичних методик; визначено умови, термін зберігання та стабільність. Запропоновано сучасний підхід до стандартизації кропової води за визначенням основних маркерів ефірної олії фенхелю звичайного.

Фармакологічними та мікробіологічними дослідженнями визначено протизапальну, антиоксидантну, репаративну та антимікробну активність рослинного поліекстракту сухого «Поліекс», твердих желатинових капсул «Полімет»; протизапальну та антимікробну активність мікроемульсії «Бєбіфенел»,

мікроемульсії «Ефсікол», а також біологічну безпечність розроблених препаратів.

Новизна досліджень захищена 2 патентами України на винахід № 128616 «Лікарський засіб у формі капсул для лікування та профілактики хронічного неспецифічного виразкового коліту»; заявка а202302472, бюл. № 35 від 28.08.2024 р. і № 128631 «Лікарський засіб у формі емульсії для лікування запальних захворювань кишечника»; заявка а202302324, бюл. № 36 від 04.09.2024 р. (Додаток В).

Отримано 3 свідоцтва Державної служби інтелектуальної власності України «Про реєстрацію авторського права на твір»: 123760 від 13.02.2024 р. «Обґрунтування складу та технології отримання у лабораторних умовах екстракту сухого комплексної дії», № 123759 від 13.02.2024 р. «Методологія розробки оригінальних лікарських препаратів на основі лікарської рослинної сировини для лікування запальних захворювань кишечника», № 131128 від 06.11.2024 р. «Фармацевтичні емульсії. Традиції та інновації» (Додаток Г).

Теоретичне та практичне значення отриманих результатів. У роботі обґрунтовано оригінальний методологічний підхід до створення ЛП (твердих желатинових капсул, мікроемульсії для використання в педіатрії та мікроемульсії для дорослих) на основі сировини рослинного походження з метою застосування у комплексній терапії ХНБК із залученням докінгових досліджень.

Створено і запропоновано для застосування в практичній медицині оригінальний склад вітчизняної субстанції рослинного походження – сухий поліекстракт «Поліекс»; тверді желатинові капсули «Полімет», мікроемульсію «Ефсікол», мікроемульсію «Бєбіфенел» для використання в педіатрії аптечного виготовлення для застосування у комплексному лікуванні хронічного неспецифічного виразкового коліту.

Розроблено проекти технологічних регламентів (Додатки Ж і И) та МКЯ (Додатки К і Л) на тверді желатинові капсули «Полімет» і мікроемульсію «Ефсікол».

За результатами проведених досліджень розроблено, затверджено та упроваджено у роботу аптек і медичних закладів методичні рекомендації «Фармацевтичні емульсії. Традиції та інновації», ухвалені ПК «Фармація» МОЗ і НАМН України (протокол № 6 від 26.06.2024 р.).

Розроблено технологічні інструкції на виготовлення капсул «Полімет», мікроемульсії «Ефсікол» та мікроемульсії «Бебіфенел», які апробовано в умовах аптеки № 110 ПКВО «Фармація» (м. Миколаїв), № 6 ТОВ «Леда» (м. Харків), № 5 ТОВ «Гармонія» (м. Чернівці), аптеки № 80 (м. Слов'янськ) (Додаток М).

Технологію виготовлення поліекстракту сухого «Поліекс» та капсул «Полімет» апробовано в умовах промислового виробництва ПАТ «ХФЗ «Червона зірка»» (акт апробації від 07.06.2024 р.) (Додаток Д і Е).

Розроблено проєкт монографії «Вода кропова» з метою введення її у ДФУ.

Окремі фрагменти роботи упроваджені у навчальний процес кафедр: заводської технології ліків, аптечної технології ліків, технологій фармацевтичних препаратів НФаУ (м. Харків); управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського; аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (м. Київ); технології ліків Запорізького державного медичного університету, а також аптек № 110 ПКВО «Фармація» (м. Миколаїв), № 6 ТОВ «Леда» (м. Харків), № 5 ТОВ «Гармонія» (м. Чернівці), № 80 (м. Слов'янськ) (додаток Н).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею.

Здобувачем особисто визначено мету і завдання роботи та обґрунтовано загальні методологічні підходи до фармацевтичної розробки ЛП на основі ЛРС для комплексної терапії ХНБК. Проаналізовано й узагальнено дані джерел наукової літератури щодо сучасного стану розповсюдженості та лікування

ХНВК; досліджено фармацевтичний ринок України щодо асортименту ЛП для його фармакотерапії.

Розроблено склад і технологію виготовлення та проведено фізико-хімічні дослідження експериментальних зразків поліекстракту сухого, твердих желатинових капсул «Полімет», мікроемульсій «Ефсікол» та «Бєбіфєнєл»; визначено критичні параметри технологічного процесу їх виготовлення. Відпрацьовано методики контролю якості поліекстракту сухого, твердих желатинових капсул «Полімет», мікроемульсій «Ефсікол» та «Бєбіфєнєл». Розроблено промислову технологію твердих желатинових капсул «Полімет» і мікроемульсії «Ефсікол». Вивчено стабільність одержаних препаратів у процесі зберігання. Проаналізовано та узагальнено результати біологічних досліджень розроблених ЛП. Результати випробовувань статистично оброблено, систематизовано та проаналізовано.

За безпосередньої участі автора було розроблено проекти технологічних регламентів на виробництво та МКЯ сухого поліекстракту «Полієкс», капсул «Полімет», мікроемульсії «Ефсікол». Розроблено технологічні інструкції на виготовлення капсул «Полімет», мікроемульсії «Ефсікол» та мікроемульсії «Бєбіфєнєл» в умовах аптек.

Наукові дослідження з фармацевтичної розробки сухого поліекстракту «Полієкс», капсул «Полімет», мікроемульсії «Ефсікол» та мікроемульсії «Бєбіфєнєл» виконано на кафедрі аптечної технології ліків НФаУ за консультативної підтримки професора Л. І. Вишневської. Ідентифікація, кількісне визначення основних БАР та молекулярний докінг виконано на кафедрі фармацевтичної хімії НФаУ за консультативної підтримки професора В. А. Георгіянц. Дослідження ефірних олій за допомогою газової хроматографії проведено на кафедрі аналітичної та токсикологічної хімії Литовського університету наук про здоров'я під керівництвом професора Людаса Іванаускаса. Мікробіологічні дослідження виконано в лабораторії мікробіології, імунології та молекулярної генетики ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України» під керівництвом д. мед. наук С. К. Джораєвої.

Персональний внесок в усіх опублікованих працях зі співавторами (Л. І. Вишневською, Д. П. Солдатовим, Т. М. Ковальновою, І. В. Пестун, С. С. Зуйкіною, Н. І. Філімоновою, Н. Ю. Бевз, І. А. Вишневським, Г. І. Севериною, Ю. С. Прокопенко, С. К. Джораєвою, В. К. Яковенком, Я. Ф. Кутасевич, Л. А. Боднар, І. С. Коноваленко, О. М. Филипюк, Т. М. Нестерук) вказано у списку публікацій за темою дисертаційної роботи. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить фактичний матеріал і основний творчий доробок.

Співавторкою наукових праць дисертанта О. М. Ткачук (Филипюк) захищено дисертаційну роботу на здобуття наукового ступеня доктора філософії «Дослідження з оптимізації застосування лікарської рослинної сировини у виготовленні лікарських засобів», Харків, 2022 р., 209 с. Результати досліджень, що виносились на захист у дисертаційній роботі О. М. Ткачук (Филипюк), в дисертації О. О. Шмалька використовуються тільки для порівняльного аналізу з одержаними особисто дисертантом даними, мають належні посилання і на захист не виносяться.

Наукові результати та висновки, викладені у дисертації, виконано та опрацьовано автором особисто.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи обговорювалися на таких міжнародних науково-практичних конференціях: «Science and Practice 2019» (Kaunas, 2019) «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (Харків, 2019, 2022); «Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження» (Харків, 2023); «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, 2023); «Безперервний професійний розвиток фармацевтичних працівників: сучасний стан, проблеми та перспективи» (Харків, 2023); «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології, присвячена 100-річчю з дня народження Д. П. Сала» (Харків, 2023); «Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку» (Київ, 2023); «Сучасна фармація:

реалії сьогодення та перспективи розвитку» (Одеса, 2024); «Contemporary Pharmacy: Issues, Challenges and Expectations 2024» (Kaunas, 2024); «Проблеми та досягнення сучасної біотехнології» (Харків, 2024); «Формування Національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти, теорії та практики» (Харків, 2024); «Сучасні досягнення експериментальної, клінічної, екологічної біохімії та молекулярної біології» (Харків, 2024); «Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження» (Харків, 2024); «Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи» (Харків, 2024); «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (Харків, 2024); «Індустрія 4.0: Сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі» (Харків, 2024); «*Modern chemistry of medicines*» (Харків, 2024).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 47 наукових праць: 24 наукові статті (20 – у наукових фахових виданнях, 7 з яких внесені до наукометричної бази *Scopus*; 4 – у інших наукових фахових виданнях), 4 патенти України (2 патенти на винахід і 2 патенти на корисну модель), 3 авторських права на твір, методичні рекомендації, 16 тез доповідей.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 439 сторінках машинописного тексту (обсяг основного тексту – 312 сторінок), складається зі вступу, семи розділів, висновків, списку використаних літературних джерел, додатків. Робота ілюстрована 97 таблицями, 102 рисунками. Бібліографія містить 468 джерел літератури.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНИЙ СТАН ЗАХВОРЮВАНOSTІ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЇ
ХРОНІЧНОГО НЕСПЕЦИФІЧНОГО ВИРАЗКОВОГО КОЛІТУ.
ДИТЯЧА КОЛЬКА. ІННОВАЦІЙНІ ПІДХОДИ ДО ВИГОТОВЛЕННЯ
ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ЕМУЛЬСІЙ
(Огляд літератури)

1.1 Аналіз захворюваності та сучасних підходів до фармакотерапії хронічного неспецифічного виразкового коліту

Захворювання ШКТ дуже поширені і тягнуть за собою тяжкі економічні та соціальні наслідки. У США 11 % населення страждає на хронічні захворювання травної системи з рівнем поширеності до 35 % серед дорослого населення [183, 209, 251, 404].

Хронічні запальні захворювання кишечника (ХЗК) – це група ідіоматичних хронічних запальних станів кишечника, на які, за статистичними даними, страждають близько 2,2 млн людей у Європі (близько 10 млн в усьому світі). Факторами ризику виникнення ХЗК є спадкова схильність, а також досить традиційні проблеми сучасного суспільства – стрес, несприятливі фактори навколишнього середовища, нездоровий спосіб життя, надмірне вживання деяких ЛЗ (нестероїдних протизапальних препаратів), тютюнопаління, зловживання алкоголем, наркоманія, низький рівень вітаміну D, екологія тощо [92, 162, 239, 294]. Економічний збиток від ХЗК, до яких належать неспецифічний виразковий коліт (НВК) і хвороба Крона (ХК), у Європі, Канаді та США вдвічі перевищує такий від серцево-судинних [25, 88, 280]. Щорічні показники захворюваності на НВК у Північній Америці становлять 20,2 на 100 тис. осіб, у Європі – 24,3 на 100 тис. Захворюваність на ХЗК загалом у Західній Європі у два рази вища, ніж у Східній. Соціальне значення ХЗК обумовлене переважанням захворювання з-поміж осіб молодого працездатного віку. В останні десятиліття реєструються випадки маніфестації НВК у осіб старше 60 років (близько 15 %) [23, 26, 88, 96, 455].

В усьому світі, згідно з даними World Journal of Gastroenterology, понад 5 млн людей страждає від ЗЗК. Питання патогенезу ХЗЗК залишається до кінця не з'ясованим. Попри те, що більшість його складових відомі, залишаються проблеми щодо їх етіології. Саме за НВК у молодому віці відмічається найбільший відсоток порушення цілісності епітелію (88,2 %) з одночасним порушенням архітекτονіки крипт та виснаженням муцинового шару (58,8 %) у разі атрофії слизової. У дослідженнях алергійний компонент запалення, представлений еозинофілами, був відмічений у всіх випадках НВК усіх вікових груп пацієнтів. Можливо, це пов'язано з тим, що еозинофіли накопичуються в слизовій оболонці, де вони синтезують та вивільняють запальні медіатори, які і призводять до ушкодження тканин. Виразковий коліт вражає тільки товстий кишечник [23, 27, 39, 74, 206, 308, 336, 421]. З-поміж позакишкових проявів хронічних захворювань тонкого та товстого кишечника найактуальнішим є остеопороз, який асоціюється з підвищеним ризиком переломів [38].

ХНВК є однією з найбільш складних і актуальних проблем сучасної проктології і гастроентерології. Це дифузне запальне захворювання товстого кишечника, за якого первинно пошкоджується слизова оболонка прямої кишки з подальшим поширенням процесу в проксимальному напрямку. Медичний аспект проблеми обумовлений невизначеністю етіології, недостатньо вивченим патогенезом, не прогнозованим перебігом захворювання, загрозою розвитку тяжких ускладнень, високими показниками післяопераційних ускладнень і летальності у разі хірургічного лікування [24, 73, 157, 224, 389, 433]. Характеризується специфічними кишковими (рідкі випорожнення з домішками слизу, крові, іноді – гною; біль, який частіше локалізується в лівому нижньому квадранті живота) та великою кількістю позакишкових проявів. Нерідко ХНВК призводить до ускладнень, які є загрозливими для життя людини, зокрема до кровотечі, стенозів, перфорації чи онкологічного захворювання [210, 430, 433]. Одним з патологічних станів є функціональні кишкові розлади (ФКР), оскільки призводять до дискомфорту, значних больових відчуттів та ускладнюють перебіг захворювання. З метою усунення ФКР застосовують суспензії,

емульсії та м'які желатинові капсули, до складу яких входить симетикон (A03 AX13), та дієтичні добавки, які покращують травлення та функціональний стан ШКТ [113, 153].

Попри широку розповсюдженість, існує низка проблем у лікуванні ХНБК: тривалий перебіг з рецидивами та загостреннями, лікування може вимагати іноді й довічного контролю; недостатність стандартизованого підходу до терапії (хвороба має різноманітні прояви та варіанти перебігу, що ускладнює розроблення єдиного стандарту лікування); системні побічні ефекти ліків (деякі препарати можуть викликати імунні системні реакції або ризик інфекцій); обмежена ефективність деяких ліків (захворювання може бути резистентним до певних медикаментів, що ускладнює підбір оптимального лікування для кожного пацієнта); необхідність застосування імуномодуляторів (щоб контролювати запальний процес); вплив на якість життя (болі, діарея, втома та інші симптоми); прихована депресія і тривожність, що потребує підтримки психотерапевта або психіатра [73, 333, 389, 461].

У Міжнародній класифікації хвороб МКХ-10, яка розроблена ВООЗ, є кілька рубрик, присвячених захворюванням кишечника: K50-K52 Неінфекційний ентерит і коліт; K50 Хвороба Крона; K51 Виразковий коліт; K52 Інші неінфекційні гастроентерити і коліти; K55 Судинні хвороби кишечника; K57 Дивертикулярна хвороба кишечника; K58 Синдром подразненого кишечника; K59 Інші функціональні кишкові порушення. До рубрик K60, K62 належать захворювання прямої кишки та заднього проходу, а до рубрик ХС 17-21 – пухлини кишечника [112, 287, 464].

Усі хронічні хвороби кишечника можуть бути розподілені на три групи: функціональні (синдром подразненого кишечника тощо), запальні (ентерити, коліти, ентероколіти – інфекційні чи імуноалергійні) та пухлинні ураження [88, 118].

Коліт – це запалення слизового шару товстого кишечника, яке відрізняється за перебігом, етіологією, локалізацією і формою порушення моторної функції кишки. Коліт є одним з найпоширеніших захворювань органів травної

системи. Залежно від тривалості перебігу коліт може бути гострим і хронічним [156]. Крім того, коліти класифікують за етіологічним фактором. Згідно з етіологічною класифікацією існує кілька видів колітів, а саме:

- інфекційні, які виникають через проникнення у слизовий шар товстої кишки патогенних мікроорганізмів. Класичними інфекційними колітами є дизентерія і ешерихіоз;
- виразкові – це група колітів, які характеризуються утворенням виразок у слизовому і підслизовому шарах товстої кишки. До цієї групи належить неспецифічний виразковий коліт і хвороба Крона;
- токсичні – виникають внаслідок хімічного впливу токсичних хімічних речовин (отрут, ліків) на слизову товстої кишки;
- ішемічні є результатом оклюзії артерій, які кровопостачають товстий кишечник;
- медикаментозні – виникають унаслідок тривалого зловживання антраглікозидних проносних засобів (листя сени, корені ревеня, плоди жостера, кора крушини; антибіотики). У патогенезі медикаментозного коліту певну роль відіграє і викликаний антибіотиками дисбіоз;
- алергійні коліти – виникають у разі харчової, медикаментозної алергії, непереносимості певних хімічних речовин (харчових барвників, консервантів тощо). Може навіть спостерігатися індивідуальна чутливість до деяких видів бактеріальної флори кишечника та продуктів її розпаду;
- спричинені тривалим механічним подразненням стінки товстої кишки. Виникають у разі хронічного копростазу і зловживання клізмами (з одного боку, коліт спричиняє закреп, а з іншого – закреп призводить до загострення і прогресування коліту. Популярні методи лікування закрепу (клізми) за частого використання самі можуть бути причиною розвитку хронічного коліту);
- радіаційні – виникають внаслідок впливу на людину великих доз іонізуючого випромінювання [45, 56, 88, 157, 298].

Гострий коліт – це форма з яскраво вираженою симптоматикою, яка повністю минає після відповідного лікування. Іноді перебігає одночасно із запаленням тонких кишок (ентероколітом) та шлунка (гастритом) [88].

Хронічний коліт – поліетіологічне захворювання товстої кишки, яке характеризується запальними і дистрофічними змінами слизової оболонки товстої кишки і порушенням її функції. Патогенез коліту визначається як характером етіологічного чинника, так і локалізацією і вираженістю анатомічних змін і функціональних порушень кишечника, станом інших органів, залучених у патологічний процес (шлунка, підшлункової залози, печінки і жовчовивідних шляхів, лімфатичної і нервової систем черевної порожнини), порушенням загального стану організму (інтоксикацією, алергійними реакціями, якісними і кількісними порушеннями трофіки), розвитком дисбіозу кишечника і ступенем його вираженості [88, 89].

Складною хронічною формою коліту є неспецифічний виразковий коліт (НВК) – хронічне захворювання запальної природи з виразково-деструктивними змінами слизової оболонки прямої й ободової кишок, що характеризується прогресувальним перебігом та ускладненнями (звуження просвіту кишок, перфорація, кровотечі, сепсис тощо) [48].

Як відмічають вітчизняні лікарі, необхідність постійного придбання дорогих ліків лягає серйозним фінансовим тягарем на хворих, тому вони часто не приймають потрібних лікарських препаратів для підтримання ремісії через їх недоступність за ціною [41].

Поширеність проблеми колітів в Україні досить складно оцінити за наявною статистикою. Доступні статистичні дані інфекційної захворюваності, яку надає МОЗ України (де фігурує діагноз коліт), наведені в табл. 1.1 [43].

У табл. 1.2 наведені загальні дані стосовно захворювань органів травлення в Україні (Статистичні дані МОЗ України за класами захворювань, 2017 р.), але дані щодо захворюваності на неінфекційні коліти не фіксуються.

Таблиця 1.1

**Статистичні дані МОЗ України щодо захворюваності на інфекційні хвороби,
де фігурує коліт**

Захворювання	Грудень		Зниження ріст (випад., %, рази)		за 12 місяців										
	абс. значення				2017		2018		зниження ріст (випад., %, рази)		у тому числі діти до 17 років				
	2017	2018			абс.	на 100 тис.	абс.	на 100 тис.			2017		2018		зниження ріст (випад., %, рази)
											абс.	на 100 тис.	абс.	на 100 тис.	
Ентерити, коліти, гастро- ентерити, харчові тоksi- коінфекції, спричинені іншими встановленими збудниками :	2637	2006	-23,93	%	60715	142,55	50560	119,20	-16,73	%	43903	576,61	34547	453,63	-21,31
зокрема кампілобактеріа- льний ентерит	16	13	-3	вип.	156	0,37	149	0,35	-4,49	%	146	1,92	134	1,76	-8,22
ентерити, спричинені ерсинія ентероколітика	8	10	2	вип.	92	0,22	97	0,23	5,43	%	65	0,85	57	0,75	-12,31
ротавірусний ентерит	583	424	-27,27	%	18142	42,60	13268	31,28	-26,87	%	17517	230,06	12527	164,49	-28,49
Гострі кишкові інфекції, спричинені невстановле- ними збудниками, та не- точно визначені харчові токсикоінфекції	2189	2085	-4,75	%	51502	120,92	45392	107,02	-11,86	%	33274	437,01	27891	366,23	-16,18

**Статистичні дані МОЗ щодо захворювань органів травлення
в Україні**

№ з/п	Класи деяких груп захворювань	Абсолютні дані	На 100 тис. усього населення	Питома вага у % з-поміж усіх зареєстрованих захворювань
350	Хвороби органів травлення K00-K93	1 087 155,0	2 563,1	4,1
351	Виразка шлунка та 12-палої кишки K25-K27	40 846,0	96,3	0,2
352	Гастрит та дуоденіт K29	152 510,0	359,6	0,6
353	Холецистит, холангіт K81, K83.0	93 061,0	219,4	0,3
354	Хвороби підшлункової залози K85, K86	76 131,0	179,5	0,3

Незважаючи на розгалужену етіологічну природу виникнення колітів, їх поєднує загальна симптоматика. Найпостійнішою ознакою коліту, яка супроводжує всі форми захворювання, незалежно від етіології, є біль у животі, локалізація якого залежить від відділу враженої кишки; порушення роботи кишечника, що виявляється закрепом, діареєю або нестійкістю випорожнення. Також з-поміж ознак патологій відзначають метеоризм, розлади апетиту, наявність патологічних домішок (крові, слизу) в калі, зниження ваги і порушення обмінних процесів. Больовий синдром за кишкових патологій може мати різну природу, особливості, локалізацію, інтенсивність. Під час спазмів хворі відчують кишкову кольку. Для захворювань товстого кишечника типовий тупий розпиральний біль у клубовій ділянці (праворуч або ліворуч), який слабшає або зникає після дефекації, відходження газів [88].

Під час вибору методу терапії ХНБК фахівцями велика увага приділяється усуненню тяжкої симптоматики, яка зазвичай супроводжує загострення цієї патології і заважає пацієнтові ведення звичного способу життя. Медикаментозна терапія полягає у прийомі протизапальних, антибактеріальних та спазмолітичних препаратів [432].

На початку 2019 року американськими вченими були опубліковані нові принципи лікування НВК [431]. У разі легкого та середнього ступеня тяжкості захворювання віддається перевага месаламіну, оскільки це найбезпечніший доступний препарат для лікування НВК. Однак, якщо хвороба не відповідає адекватно месаламіну або якщо захворювання віднесено до категорії від середньої тяжкості до тяжкої, тоді слід використовувати імунодепресанти та біологічні препарати або невелику молекулу інгібіторів янус-кінази. Рекомендовано новий препарат – таблетки Тофацитиніб, які приймають двічі на день. Однак він має профіль побічної дії, який рівний або навіть більший, ніж ліки проти НВК. Всі ці препарати слід розглядати у відповідних умовах, виходячи з тяжкості захворювання.

В Україні сьогодні для початкової терапії поширеного НВК легкого або помірного ступеня тяжкості рекомендований пероральний прийом месалазину у дозі 4-5 г/день одночасно з його прийомом для місцевого застосування з метою прискорення виникнення ремісії за умови нормальної переносимості [79].

У лікуванні застосовують такі основні групи препаратів: сульфасалазин і препарати 5-АСК, кортикостероїди, імунодепресанти. Термін лікування складає 2-4 місяці. На думку українських вчених, перевага препаратів 5-АСК (салофальк, месалазин, пентаса) перед сульфасалазином полягає в тому, що вони не містять сульфапіридину, який викликає побічні дії [41].

З огляду на хронічний або тривалий перебіг ХНВК з рецидивами та загостреннями його лікування вимагає мультивекторного підходу, тому цілком виправданим є застосування ЛП на основі лікарської рослинної сировини (ЛРС) або АФІ рослинного походження.

Фітотерапія є окремим та вагомим напрямом у сучасній медицині, оскільки рослинні ЛЗ можуть бути ефективними щодо багатьох захворювань, включаючи ЗЗК, серцево-судинні, діабет, онкологію тощо. Україна має значні сировинні ресурси для виробництва рослинних ЛЗ, має велику біорізноманітність території та

відповідні кліматичні умови. Згідно зі звітом аналітичної компанії Market Data Forecast вартість світового ринку ЛЗ рослинного походження у 2020 році склала 35,4 млрд дол., що підвищило інтерес до фітотерапії та рослинних ЛЗ у світі [153, 286, 341, 362, 363].

На ринку України зареєстровано лише 9 торгових назв препаратів на основі ЛРС, що складає 5 % від усіх зареєстрованих ЛЗ, які застосовуються для лікування колітів. До групи А16А Інші засоби, що впливають на систему травлення та метаболічні процеси, віднесені здебільшого препарати рослинного походження, з-поміж яких квітки ромашки, супліддя вільхи, плоди кропу городнього, плоди кмину чорного, препарат Гастрофіт тощо, А16А Х Різні речовини, що впливають на травну систему і метаболізм, а також А03А Х20** Інші препарати [285].

Антацидні, противиразкові і вітрогінні засоби. Код А03А Х20** Інші препарати.

Плоди кропу духмяного (городнього) (виробник «Віола», Україна). Для перорального застосування використовується у вигляді настою у разі метеоризму, запальних захворювань дихальних шляхів (бронхіти, трахеїти) у складі комплексної терапії [285].

Плоди кмину (виробник ПрАТ «Ліктрави», Україна). Для перорального застосування використовується у вигляді настою у разі метеоризму, атонії кишечника, хронічних холециститів, колітів у складі комбінованої терапії [285].

Вільхи супліддя (виробник ПрАТ «Ліктрави», Україна). Для перорального застосування використовується у вигляді настою у разі гострих та хронічних ентеритів, ентероколітів, колітів, диспепсії (у комплексному лікуванні).

Горобини чорноплідної плоди (виробник ПрАТ «Ліктрави», Україна). Для перорального застосування використовується у вигляді настою у комплексній терапії гіпо- та авітамінозів, геморагічних діатезів, кровотеч різного походження, початкових стадій артеріальної гіпертензії, тиреотоксикозу, атеросклерозу.

Проте ці препарати є монокомпонентними і для їх використання необхідно самостійно готувати ЛФ (настій).

Гастрофіт (виробник НВФК «Ейм», Україна). Збір у пачках, збір у фільтр-пакетах (солодки корені, софори японської плоди, алтеї корені, кропиви листя, м'яти перцевої листя, нагідок квітки, ромашки квітки, цмину піщаного квітки, шипшини плоди, айру корені, бузини квітки, деревію трава, звіробою трава, шавлії лікарської листя, полину гіркої трава), Гастрофіт-таб – таблетки. Показаннями до застосування є хронічний гастрит зі збереженою або зниженою кислотоутворювальною функцією шлунка; функціональна диспепсія; дуоденіт; профілактика рецидивів та у складі комплексного лікування виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, коліту. Має також жовчогінну та вітрогінну дію.

Однак для використання збору та фільтр-пакетів необхідно самостійно готувати ЛФ (настій), а таблетки є дієтичною добавкою.

Верона капсули (виробник «Herbion», Пакистан) (екстракти сухі ягідів сланких плодів, вітанії снодійної корені, мукуни пекучої насіння, аргіреї красивої насіння; екстрагент – вода). Рекомендується у складі комплексного лікування: сексуальної неврастенії, зниження статевого потягу, імпотенції, олігоспермії, астеноспермії, односторонньої або двосторонньої гіпотрофії яєчок, первинного чи вторинного гіпогонадизму у чоловіків; втоми та психічного виснаження.

Бероз (виробник «Біолік», Україна). Настоянка для перорального застосування (цмину піщаного та ромашки квітки, звіробою трава, екстрагент – етанол 40 %). Рекомендується у складі комплексного лікування хронічного холециститу, дискінезії жовчовивідних шляхів, а також у разі поєднання зазначеної патології з хронічним гастритом зі збереженою або зниженою секреторною функцією шлунка. Однак, враховуючи, що до складу препарату входить етанол 40 %, засіб має низку протипоказань.

Галіум-Хеель (виробник «Heel», Німеччина). Комплексний гомеопатичний препарат. Краплі оральні. Рекомендуються у разі хронічних захворювань, що

часто загострюються; інфекцій, що потребують стимуляції неспецифічного імунітету.

Гастрікумель (виробник «Heel», Німеччина). Таблетки. Комплексний гомеопатичний препарат. Рекомендується у комплексному лікуванні гострого та хронічного гастриту, печії, метеоризму.

Гастро-гран (виробник «НГС», Німеччина). Комплексний гомеопатичний препарат. Гранули. Рекомендуються у складі комплексного лікування гастритів, виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки.

Гуна-Бовел (виробник «Гуна С.П.А», Італія). Комплексний гомеопатичний препарат. Краплі оральні. Рекомендуються у разі симптомів, спричинених атонічними та спастичними запорами, дисбіозом, здуттям живота, порушенням функцій товстого кишечника, синдромом подразненого кишечника; порушень функції печінки внаслідок нераціонального харчування; у комплексному лікуванні геморою.

Однак гомеопатичні лікарські засоби не для всіх споживачів є препаратами вибору.

Отже, підвищення рівня захворюваності, відсутність етіологічної терапії та хронічний перебіг зумовлюють необхідність пошуку нових підходів до полегшення симптомів захворювання, зокрема розроблення нових оригінальних препаратів на основі ЛРС для застосування у комплексній терапії ХНВК з широким спектром лікувальної дії (протизапальна, антимікробна, вітрогінна, ранозагоювальна).

1.2 Метеоризм як один із симптомів запальних захворювань кишечника

Синдром подразненого кишечника (СПК) – це функціональний розлад кишечника, що викликає емфізему у пацієнтів (до прикладу, СПК вражає 17 % населення Великобританії). Більшість методів лікування зосереджені на управлінні фізичними симптомами, однак СПК пов'язаний з широким спектром психологічних факторів. У серпні 2019 року було проведено перехресне опитування

пацієнтів з СПК, які відвідують гастроентерологічні дієтичні амбулаторії. За результатами Анкети здоров'я пацієнтів (PHQ9), порушення настрою були високими: 48 (81 %) балів вище порогового значення для депресії і 59 (100 %) балів вище порогового значення для тривоги; 46 (78 %) балів вище порогового значення для функціональних порушень; помірні/тяжкі симптоми були зареєстровані для здуття живота 40 (68 %), метеоризму 39 (66 %), неповної евакуації 38 (64 %), болю в животі 32 (54 %), невідкладних фекалій 32 (54 %), борборигми 32 (54 %), нудоти 25 (42 %), відрижки 24 (41 %), кислотної відрижки 22 (37 %) і печії 19 (32 %). Функціональні порушення достовірно корелювали з тривогою ($p < 0,001$), депресією ($p < 0,001$) та якістю життя ($p < 0,001$). Депресія, занепокоєння, якість життя та функціональні порушення корелювали з нудотою, болем у животі, здуттям та болем у животі. Тривога, якість життя та функціональні порушення корелювали з кислотною регургітацією. Якість життя корелювала з поштовхом до відкриття кишечника, а депресія – з метеоризмом [4, 207].

Метеоризм є поширеною проблемою кишкової системи людини. Жодної ідентифікованої органічної причини метеоризму не було відомо, тому його відносять до функціональних. Існувало неправильне уявлення про функціональний метеоризм і вважалося, що його походження є психологічним захворюванням з неорганічним походженням, тоді як функціональний метеоризм є поєднанням соціально-психологічних, фізіологічних (рух кишечника, зміна бактеріальної флори), генетичних агентів і екологічних умов.

Метеоризм є другим за поширеністю симптомом у пацієнтів із СПК і пов'язаний з болем у животі. Деякі дослідники відносять його до підгрупи СПК, але інші вважають його самостійним захворюванням зі значним або меншим болем. Незалежно від типу захворювання найважливішим моментом є поширеність метеоризму з-поміж 30 % населення.

Під метеоризмом розуміють нападоподібний абдомінальний біль, що не має певної локалізації і частіше носить так званий «розлитий» характер, що супроводжується здуттям живота та надмірним скупченням газів у кишечнику.

Метеоризм може бути наслідком низки серйозних органічних захворювань органів травного тракту, одним із проявів хронічного панкреатиту, екзокринної панкреатичної або дисахаридазної недостатності, порушення механізмів жовчовиділення і ферментоутворення, симптомом ЗЗК тощо.

Однією з важливих причин появи надмірного скупчення газів у кишечнику є їх безпосереднє вироблення мікроорганізмами, що є кишковим біотопом. За даними деяких авторів, кишкові гази (вуглекислий газ, сірководень, метан, водень, аміак) на 75 % є саме продуктом життєдіяльності бактерій, що заселяють товсту кишку. Синдром надлишкового бактеріального росту може виникати й у разі порушення процесів жовчоутворення або жовчовиділення. Зменшення емульгації жирів харчових мас сприяє потраплянню у просвіт кишечника неперетравлених жирів, які є живильним середовищем для багатьох симбіонтних або умовно-патогенних мікроорганізмів. Тип метеоризму, що виникає унаслідок нестачі тих чи інших травних ферментів або порушення вироблення жовчі, має характер дигестивного або травного. Порушення рухової функції кишечника є ще одним ендogenous фактором, що побічно спричиняє надмірне газоутворення і викликає появу так званого динамічного метеоризму. Очевидно, до різновиду динамічного метеоризму можна віднести і метеоризм неврогенний, формування якого спричиняють різні нервові розлади і навіть емоційні навантаження [93, 149, 216].

Кишкові гази впливають на всі відділи травної системи і викликають значний дискомфорт. Більшість синтетичних препаратів, що використовуються для зменшення метеоризму, мають побічні ефекти, тому більша увага приділяється використанню препаратів рослинного походження. За результатами досліджень (Nasiri A. A. et al., 2016), зниження метеоризму у пацієнтів, які застосовували Диметикон і пероральні краплі Суперм'ята протягом двох тижнів, не мало достовірної різниці ($p = 0,4$), проте зменшення симптомів метеоризму на четвертому тижні застосування препаратів було більшим у пацієнтів, які застосовували Суперм'яту ($p = 0,02$). На думку науковців, з огляду на зменшення метеоризму Суперм'яту

можна використовувати як ефективний препарат для лікування метеоризму у пацієнтів із СПК [160]. Зважаючи на поширеність цього захворювання в суспільстві і тенденцію до лікування субстанціями природного походження, учені (Mahboubi et al., 2021) представили *ефірну олію Mentha spicata* як найвідоміший засіб проти метеоризму у світі [323].

1.3 Сучасний стан та проблеми фармакотерапії кишкової кольки у дітей

За даними досліджень останнього десятиріччя, у структурі захворюваності дітей шкільного віку хвороби ШКТ складають 49,97 випадків на 1000 дітей по Україні в цілому [2, 36, 85].

Більшість досліджень показують зв'язок між дитячою колькою (ДК) та виникненням функціональних шлунково-кишкових розладів (ШКР) протягом подальших років і пов'язують їх з наявністю загальних етіопатогенетичних факторів (екологічний, дієтичний, порушення моторики кишечника, вісцеральна гіперчутливість). До функціональних порушень або мінімальних травних дисфункцій, відповідно до Римських критеріїв, належать відригування, недостатнє збільшення ваги (гіпотрофія), підвищене газоутворення (метеоризм), КК, закрепи [365]. ДК зазвичай спостерігаються протягом перших трьох місяців дитинства і вражає до 73 % новонароджених у всьому світі залежно від використовуваних діагностичних критеріїв [72, 372, 467]. Протягом перших шести місяців життя вона зазвичай зникає, але симптоми можуть повторюватись [291]. Патогенез ДК залишається недостатньо вивченим, як і її наслідки для майбутнього здоров'я. Цей стан описується як мультифакторіальний синдром. Патофізіологічну роль у розвитку ДК може відігравати складна взаємодія між поведінковими факторами (психологічними та соціальними), факторами харчування (підвищена чутливість або харчова алергія), незрілістю структури та функції ШКТ, надмірною кількістю газів у кишечнику, аномалії кишкових гормонів і порушення моторики кишечника [377, 379]. Одна з найновіших теорій приписує ключову роль дисбалансу

в складі кишкової мікробіоти (її незрілості, а також нервової та імунної систем ШКТ, які існують під час народження), який, здавалося б, впливає на виникнення ДК [445]. У немовлят з кількою порівняно зі здоровими немовлятами були виявлені знижена мікробна різноманітність, транзиторна ферментативна недостатність, підвищений рівень кальпротектину та антимікробних білків, що вивільняються кишковими нейтрофілами, ймовірно, пов'язані з легким кишковим запаленням [292].

Одними з основних є больові відчуття, а основним синдромом – больовий абдомінальний синдром. Почуття тиску або розпирання, відчуття тяжкості в животі зазвичай посилюються після їжі і в міру збільшення кількості проковтнутого повітря, як правило, досягаючи свого максимуму до вечора. Це супроводжується виникненням больових відчуттів. Біль певною мірою пов'язаний як з переростанням черевної стінки, так і з подразненням волокон діафрагмального нерва в результаті високого стояння купола діафрагми [292].

У разі зміни кишкового гомеостазу і порушень кишкового біоценозу, що характеризуються зниженням біфідумдомінантної та надлишковим розростанням умовно-патогенної флори, відбувається порушення балансу між газоспоживальними та газопродукувальними бактеріями, внаслідок чого процеси бродильної та гнильної диспепсії призводять до збільшення кількості газів, що виділяються. Такий тип метеоризму в педіатричній практиці дуже поширений: часто і не завжди обґрунтовано призначаються курси антибіотикотерапії, харчові добавки і препарати, що не мають доказово підтвердженої ефективності. Як результат – часті кишкові і гострі кишкові респіраторні інфекції, що прямо чи опосередковано спричиняють виникнення метеоризму, обумовленого порушеннями з боку мікробіома, який сьогодні майже зрівнявся з надзвичайно поширеним аліментарним типом метеоризму [291, 292, 418].

Найбільший внесок у дослідження функціональних порушень зробив D. Drossman (2016), який довів, що в основі цієї проблеми лежить розвиток гастроінтестинальних симптомів за відсутності структурних або біохімічних порушень.

Велику роль у виникненні дитячої кольки (ДК) відіграє підвищення або зниження порогу больової чутливості, а також чутливості до розтягнення кишкової стінки. Загальні механізми регуляції моторики та секреції, особливо тонкої кишки, дозволяють передбачити, що порушення моторики можуть супроводжуватись вторинним порушенням кишкової секреції, оскільки вона збільшується під час розтягнення кишкової стінки. Більшість авторів вважають, що ДК викликана незрілістю нервової регуляції діяльності кишечника, а також анатомічними особливостями дітей раннього віку (довга брижа, маятникоподібні рухи кишечника) [7, 46, 119, 242, 317].

Згідно з Римськими критеріями діагностики IV функціональний гастроінтестинальний розлад у новонароджених і дітей раннього віку трактується як Infant Colic – «дитяча колька», G4, і є порушенням центрально-опосередкованої взаємодії, для якого не характерні структурні зміни [242].

Проблема посиленого газоутворення (метеоризму) та почастищення пасажів виходу газів і збільшення їх обсягу (флатуленції) є, мабуть, однією з найбільш актуальних у педіатричній практиці. 30–40 % населення регулярно скаржиться на підвищене газоутворення в кишечнику і викликаний цим газоутворенням дискомфорт, а з-поміж тих, що страждають від різноманітних захворювань ШКТ, ця кількість досягає 85 %, і розуміння можливих причин метеоризму дає ключ до успішної терапії цього стану.

З моменту публікації Римських критеріїв 4 перегляду (з 2016 р.) з'явився термін «психобіота», яким позначають вісь «головний мозок – кишечник – мікробіом», що відіграє важливу роль у формуванні нейроендокринного стресу, розвитку нервової системи, модуляції настрою та поведінки [18, 242].

Було проведено систематичний огляд і мета-аналіз досліджень ДК, у яких використовувалися такі методи комплементарної та альтернативної медицини, як втручання. Вимірюванням результату були години, проведені в плачі та/або сні. Використовували PubMed, Physiotherapy Evidence Database, Cochrane Library,

Embase, Web of Science, Scopus, Osteopathic Medicine Digital Database та бази даних Google Scholar від початку до 11 листопада 2022 року. Методологічна якість рандомізованих контрольованих досліджень коливалась від достатньої до високої. Було проведено п'ять досліджень із 422 немовлятами. За результатами дослідження, остеопатія та мануальна терапія не змогли скоротити тривалість плачу та збільшити тривалість сну в немовлят з ДК порівняно з відсутністю додаткового втручання [293, 412, 413].

Пробіотики, екстракт фенхелю та маніпуляції на хребті часто полегшують симптоми кольки, хоча деякі проблеми залишаються [173].

Ефективність застосування у разі метеоризму прокінетиків не підтверджується до теперішнього часу достатньою кількістю контрольованих досліджень, тому в педіатричній практиці частіше вдаються до використання засобів на основі ЛРС, більшість з яких не мають серйозної доказової бази і використовуються емпірично, з мінімальним ефектом.

Гази у теоретично зайвій кількості здатні поглинати і виводити адсорбенти (вугільні, лігнінові сорбенти, діосмектит тощо). Однак регулярне тривале використання цієї групи препаратів не рекомендовано, оскільки більшість сорбентів неселективні – разом з газами вони виводять і низку корисних речовин (вітаміни, бактерії, мінеральні речовини), нестача яких згодом доводиться компенсувати. Вітрогінний ефект від використання адсорбентів зазвичай нетривалий, настає відстрочено, через значний проміжок часу після прийому ЛЗ, а крім того, за регулярного прийому адсорбенти самі по собі можуть викликати атонічний варіант метеоризму, уповільнюючи пасаж калових мас по кишечнику, тому є препаратами вибору [83].

До третьої групи ЛЗ, що використовуються у разі явищ флатуленції, належать піногасники, що руйнують слизову піну, у вигляді якої гази перебувають у просвіті кишечника і сприяють їхньому виходу. Осадження піни зменшує загальний об'єм, відновлює природну абсорбцію газів крізь кишкову стінку, прискорює інтестинальний транзит і збільшує кумулятивну екскрецію газів [83].

До препаратів цієї групи належать препарати, що містять симетикон, який інертний, інтактний по відношенню до тканин і середовищ, не всмоктується крізь кишкову стінку.

Про четверту групу (деякі пробіотичні штами, здатні зменшувати явища газової кольки переважно у немовлят), стали говорити порівняно недавно. Обґрунтованість застосування пробіотиків у разі дитячої кольки заснована на гіпотезі про те, що кишкова мікрофлора, що перебуває у періоді активного становлення, може викликати дисфункцію товстої кишки і, як наслідок, підвищене газоутворення.

У дослідженнях показано, що введення *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 (а саме штаму *L. reuteri* DSM 17938) за грудного вигодовування зменшує тривалість і вираженість кишкової кольки (КК) порівняно з плацебо і симетиконом [120]. Можливий механізм дії *L. reuteri* пов'язують із впливом бутирату на моторну функцію товстої кишки, впливом на вісцеральний біль. Водночас ще одне дослідження (V. Sung і співавт.) не виявило статистично значущого ефекту від застосування пробіотиків для лікування КК порівняно з плацебо ні за грудного, ні за штучного вигодовування [120, 317]. Очевидно, що це питання ще має вивчатися.

Отже, враховуючи, що синдром надлишкового газоутворення, одним з проявів якого є ДК, належить до найбільш поширених у педіатричній практиці, епізодично трапляється у всіх дітей і практично не має вікових меж, лікування із застосуванням безпечних і ефективних методів корекції є не лише засобом, що покращує якість життя дітей, які страждають на метеоризм і флатуленцію, але й одним з можливих шляхів нормалізації процесів травлення в цілому.

Лікування КК у грудних дітей має бути індивідуальним, спрямованим на ліквідацію її першопричини у конкретного пацієнта, таким, що коригує моторні та функціональні порушення у хворих. Лікування спастичних станів у новонароджених і дітей грудного віку має два напрями: фізіотерапія та фармакотерапія

[72, 317]. Застосування фізіотерапії є допоміжним методом і спрямоване на короточасне полегшення стану дитини.

Особливу увагу в лікуванні КК привертає фармакотерапія, що полягає у фітотерапії та застосуванні синтетичних засобів. Останнім часом зростає зацікавленість науковців препаратами на основі природної сировини, які можна використати для лікування спастичних станів у дітей, що зумовлено низкою причин: ефективність і безпека за тривалого застосування; нешкідливість більшості рослин, що дозволяє призначати їх тривалими курсами у різних комбінаціях залежно від тяжкості захворювання. Вираженою протизапальною, спазмолітичною та антимікробною дією характеризуються такі рослини: кріп посівний (*Anethum graveolens*), фенхель звичайний (*Foeniculum vulgare*), аніс звичайний (*Pimpinella anisum*), кмін звичайний (*Carum carvi*), ромашка лікарська (*Chamomilla recutita*), м'ята перцева (*Mentha piperita*) тощо [52]. Найбільш ефективними вважають кріп посівний та фенхель звичайний. Відомо, що ці рослини мають вітрогінну, спазмолітичну, заспокійливу дію на ШКТ, покращують процеси травлення, чинять м'який проносний ефект. Експериментальними дослідженнями на мишах та щурах показано, що внутрішньошлункове введення екстракту фенхелю чинило виражену спазмолітичну дію (його активність становила 26 % від активності папаверину), вірогідно зменшувало відчуття болю та пірексію за результатами тесту (hot plate), стимулювало знижену моторику шлунка. Також в експерименті на мишах виявлений седативний ефект ефірної олії фенхелю (збільшення тривалості сну та зменшення рухової активності). *In vitro* доведено, що компоненти фенхелю та кропу мають антибактеріальні властивості щодо *S. aureus*, патогенних *E. coli*, *L. lepidus*, *L. trabea*, *P. versicolor*, *P. aeruginosa*, пригнічують *in vitro* ріст *Helicobacter pylori*, чинять антагоністичну дію щодо широкого спектра грибової флори (*C. albicans*, *As. flavus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *Cladosporium herbarum* тощо). Це обґрунтовує доцільність застосування цієї ЛРС у дітей у період формування мікробіоценозу кишечника (період новонародженості та перші 2–3 місяці життя) [454].

Отже, актуальним є розроблення ЛЗ на основі ЛРС, зокрема для використання у фармакотерапії ДК та метеоризму, які б мали гарантовану концентрацію АФІ та високий рівень контролю якості.

1.4 Інноваційні підходи до виготовлення та сучасний стан наукових досліджень щодо розроблення фармацевтичних емульсій

Емульсія – дисперсна система, що складається з суміші не менше двох рідин, які не змішуються одна з одною. Одна рідина диспергована в іншій у вигляді крапель [30].

Фармацевтичні емульсії можна класифікувати за декількома ознаками (рис. 1.1) [197, 208, 271, 465].



Рис. 1.1 Класифікація фармацевтичних емульсій

Тип дисперсної системи емульсії визначається природою емульгатора. Зазвичай емульгатори зі значенням гідрофільно-ліпофільного балансу (ГЛБ), що наближається до гідрофільного, утворюють емульсії типу олія у воді (І роду) і, навпаки, емульгатори з низьким значенням ГЛБ здебільшого утворюють емульсії типу вода в олії (ІІ роду). Можливе утворення множинних емульсій типу олія у воді в олії, а також вода в олії у воді (рис. 1.2) [233, 368, 438].

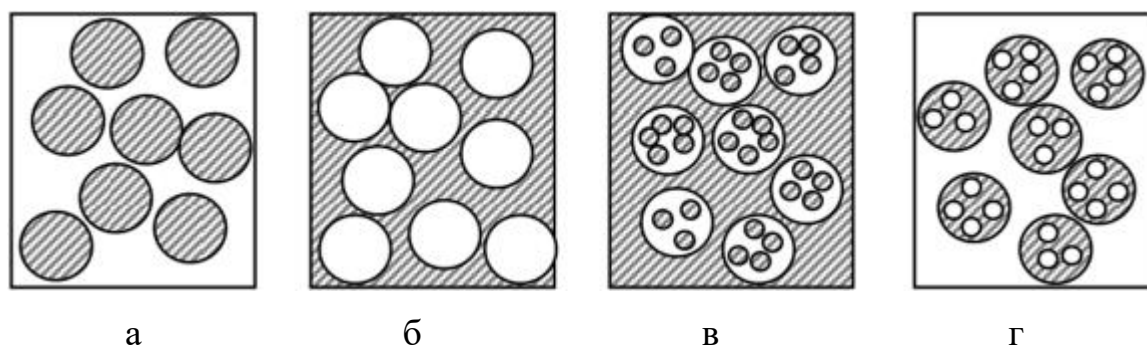


Рис. 1.2 Типи емульсій: а – олія у воді; б – вода в олії; в – олія у воді в олії; г – вода в олії у воді

Розмір частинок дисперсної фази залежить від обраного емульгатора й особливостей технології отримання емульсії. Зменшенню розміру частинок може сприяти прискорення швидкості емульгування. Звичайні емульсії – це емульсії, розмір частинок дисперсної фази яких понад 200 нм. Мікроемульсії мають розмір частинок дисперсної фази в діапазоні від 200 до 10 нм, наноемульсії – відповідно менше 10 нм [9].

На момент проведення огляду літературних джерел на фармацевтичному ринку України відсутні препарати мікро- чи наноемульсій, а також спостерігається обмежена кількість досліджень цього напрямку з-поміж українських учених.

Сучасні дослідження зі створення емульсій для внутрішнього застосування спрямовані на вивчення методів отримання мікро- та наноемульсій, а також введення до їх складу важкорозчинних у водному середовищі субстанцій з метою

підвищення їх біодоступності та ефективності під час перорального прийому [399]. Дослідження, спрямовані на створення препаратів для лікування ФКР, стосуються розроблення складу трав'яних чаїв, з одного боку, [447, 448] та ензиматичних препаратів у формі розчинів для внутрішнього застосування чи сиропів – з іншого [192]. У пероральній емульсії [305] вдалося поєднати ензими з вітрогінними оліями, однак розробка потребувала додаткових досліджень з покращання стабільності.

Фармацевтичне застосування емульсій засноване на їх здатності переносити як гідрофобні, так і гідрофільні АФІ. Останнім часом дослідниками більше уваги приділяється стабілізуванню емульсій за різних умов та їх здатності покращувати розчинність і підвищувати біодоступність діючих речовин, сприяти місцевому транспорту гідрофільних АФІ. З цією метою розробляють склади і технології мікроемульсій, емульсій Пікерінга, мультиемульсій і наноемульсій [87, 142].

Мікроемульсії – це системи, що складаються з води, олії та поверхнево-активної речовини (ПАР), які утворюють єдиний оптично ізотропний і термодинамічно стабільний рідкий розчин та мають розмір крапель від 200 нм до 10 нм. Крім того, мікроемульсією можна назвати ту, яка має понад 50 % крапель розміром менше ніж 200 нм. Мікроемульсії так само поділяються на емульсії I та II роду. Для виготовлення мікроемульсій іноді використовують співповерхнево-активні речовини. Досліджуються можливості використання мікроемульсій для полегшення трансдермального транспорту АФІ, а також підвищення розчинності, вивільнення, абсорбції гідрофобних АФІ під час перорального застосування. Було доведено, що мікроемульсії можуть утворюватися спонтанно і є термодинамічно стабільними. З одного боку, вони покращують солюбілізацію та біодоступність ЛЗ, а з іншого – виступають потенційними системами доставки ліків, інтегруючи широкий спектр молекул лікарських засобів [169, 202, 249, 330, 352, 396].

Емульсія Пікерінга. Це емульсії, в яких тверді частинки в колоїдному стані можуть бути використані як стабілізатори. Пікерінгові емульсії останнім часом

застосовуються у багатьох галузях, таких, як косметична, харчова промисловість, фармація, нафтовидобування, а також у міжфазному каталізі та виготовленні композитних матеріалів [187, 211, 219, 400, 401, 415].

Так само, як мікроемульсії, емульсії Пікерінга є термодинамічно стабільними системами, мають поліпшені показники стабільності порівняно зі звичайними емульсіями. Ефективна адсорбція колоїдних частинок на межі розділу фаз замість традиційних ПАР є характерною рисою Пікерінгових емульсій. Колоїдні емульгатори поділяються на неорганічні колоїдні частинки (кремнезем, глини та карбонат кальцію) та органічні колоїдні частинки (блок-співполімерні міцели, білки та наноцелюлоза). Із наведених речовин наноцелюлоза зарекомендувала себе як перспективний клас наноматеріалів з високою механічною міцністю, високою поверхневою активністю, біосумісних, біорозкладних, стійких та відновлюваних наноматеріалів, які широко використовуються у розробці емульсійних систем. Різноманітні методи отримання наноцелюлози значною мірою визначають отримання емульсій з різним ступенем кремоподібності, які можуть бути використані як для внутрішнього, так і для зовнішнього застосування. Емульсії, стабілізовані наноцелюлозою, характеризуються підвищеною стабільністю та стійкістю до змін навколишнього середовища, наприклад, концентрації електроліту, температури тощо [228].

Мультиемульсії, особливо емульсії вода в олії у воді, мають властивість контролюваного і тривалого вивільнення ЛЗ. Мультиемульсії використовуються альтернативною ліпосомам як система доставки. Такі емульсії можуть бути використані для парентерального доставляння ЛЗ. Наразі на фармацевтичному ринку присутні емульсії для парентерального застосування на основі оливкової та соєвої олій, які виготовляють безпосередньо перед введенням в організм людини. Вчені працюють над технологією покращання стабільності таких емульсій та підвищення терміну їх зберігання, що є ускладненим, оскільки додавання великої кількості допоміжних речовин (ПАР, антиоксиданти, консерванти тощо) є небажаним для засобів, які вводять парентерально [238, 446, 447, 312].

Наноемульсії – новітній напрям досліджень з розроблення складу емульсій. Вони мають класичний склад, однак наноемульсії неможливо отримати класичними методами. Тому дослідження з розроблення наноемульсій спрямовані на пошуки нових методів їх отримання та розроблення нового обладнання, яке може бути використане з цією метою. Здебільшого наноемульсії отримують шляхом ультразвукової мікронізації крапель дисперсної фази. Також як приклад можна навести двоетапне отримання, в якому спершу виготовляють розчин олійної фази з емульгатором, потім поступово додають водну фазу. На першому етапі використовують звичайні роторні чи магнітні змішувачі. Далі зменшують розмір частинок дисперсної фази з використанням спеціального обладнання за допомогою високої сили зсуву та ударної дії [155, 369, 314, 337, 408, 443].

Обидва методи дозволяють отримати емульсії з найменшим розміром частинок, що до того ж характеризуються рівномірністю розмірів, а також рівномірністю розподілу частинок дисперсної фази в дисперсійному середовищі. Недоліком другого методу є використання різного типу обладнання на різних стадіях виробничого процесу, що сповільнює та здорожчує виготовлення емульсії [168].

В останніх дослідженнях трапляються розробки технології введення емульсій до складу капсул і таблеток. Найбільш розповсюдженим є введення емульсій, які мають рідку консистенцію, до капсул м'яких желатинових. Також набувають популярності технології висушування емульсій з метою уміщення їх у капсули тверді желатинові або виготовлення на їх основі таблеток. Порошки з емульсій отримують декількома методами. Відходячи від класичного складу, тобто замінюючи олію на леткий гідрофобний розчинник, вчені отримують порошок методами ліофільного чи розпилювального сушіння. Альтернативним методом, який не потребує модифікації складу емульсії, як основи препарату, є введення до її складу дуже адсорбівних компонентів, які не втрачають свого порошкоподібного стану у разі взаємодії з емульсією. Однак у такому разі кількість емульсії не має перевищувати 20 % від загальної кількості препарату для забезпечення

його належної якості, а таблетки з отриманого таким способом порошку необхідно виготовляти методом пресування з попереднім гранулюванням [204, 236, 260, 281, 297, 331].

Складаві, які використовують для виготовлення емульсій.

Здебільшого навіть за новітніми розробками виготовляють емульсії класичного складу, в основі якого олійна фаза, емульгатор та водна фаза.

Олійною фазою зазвичай є рослинні олії, моногліцериди, дигліцериди та тригліцериди жирних кислот, гідрогенізовані олії (у препаратах для внутрішнього застосування); вазелін, рослинні олії та їх синтетичні аналоги (у препаратах для зовнішнього застосування) з розчиненими у них гідрофобними АФІ [31, 311, 349, 364, 382].

Як емульгатори здебільшого використовують неіоногенні ПАР, які можуть бути емульгаторами як I, так і II роду. Вони забезпечують швидке утворення емульсій, які залишаються стабільними протягом досить тривалого часу. Не зважаючи на це, не втрачають своєї актуальності, як емульгатори, природні речовини (камеді, лецитини, похідні фосфоліпідів, твіни, пептиди тощо) [31, 86, 275, 319, 326].

Водною фазою, крім широко застосовуваної води очищеної, є органічні розчинники гідрофільної природи. Їх використання обумовлено можливістю розчинення АФІ з використанням меншої кількості розчинника порівняно з водою очищеною. Така перевага є актуальною у розробці емульсії II роду, коли до їх складу необхідно ввести АФІ, важко розчинний у воді та олії, але легко розчинний у поліетиленоксиді чи іншому гідрофільному неводному розчиннику (ГНР) [218, 231, 245, 256, 273, 417].

Як АФІ в емульсіях для перорального застосування здебільшого використовують важко розчинні у воді речовини з метою покращання їх розчинності у середовищі шлункового соку. Яскравим прикладом є виготовлення самоемульгувальної системи циклоспорину. Також розповсюдженими є дослідження

з розроблення емульсій для жиророзчинних вітамінів, які, на відміну від олійних їх розчинів, здатні ефективно сприяти засвоєнню діючих речовин, що не залежить від прийому їжі [203, 213, 230, 348, 350, 367].

У дослідженнях з розроблення емульсій для зовнішнього застосування все частіше використовують гідрофільні АФІ з метою покращання їх трансдермального транспорту. Однак у виробників такі емульсії не набувають популярності через вищу собівартість порівняно з препаратами у формі гелів [270, 414].

Із природних АФІ у складі емульсій використовують екстракти ЛРС та ефірні олії. З ефірними оліями зазвичай виготовляють креми та мазі, які мають протизапальні, знеболювальні, відволікальні, антибактеріальні властивості. Найчастіше використовують ефірні олії цитрусових, анісу звичайного, ромашки лікарської, м'яти перцевої, шавлії лікарської, чайного дерева. Крім того, до складу кремів вводять ефірні олії як ароматизатори (лаванда, м'ята тощо) [170, 237, 320, 316, 373, 411, 416, 429, 459].

До складу емульсій для перорального застосування ефірні олії вводять рідше. Прикладом розробки такої емульсії є протизапальна пероральна емульсія з ефірною олією полину гіркого [241].

Отже, враховуючи відсутність на фармацевтичному ринку України препаратів у ЛФ мікроемульсій, а також обмежену кількість досліджень з цього напрямку серед українських учених, наукові розробки у цьому сегменті є актуальними.

Висновки до розділу 1

Проведеним аналізом сучасного стану захворюваності на гострі та хронічні запальні захворювання кишечника, зокрема хронічний неспецифічний виразковий коліт у світі та в Україні встановлено, що кількість хворих на такі патології постійно збільшується, а статистика в Україні не дає стосовно них достатньої

інформації. Незважаючи на розгалужені причини виникнення цієї патології і різні клінічні прояви, існує низка характерних симптомів для колітів: сильний біль у животі, метеоризм, загальне нездужання, тенземи, розлад харчової поведінки. Основні принципи лікування спрямовані на усунення больового симптому, зниження запальних процесів, налагодження розладів кишечника, досягнення стійкої ремісії.

Метеоризм поширений серед 30 % населення, є другим за розповсюдженістю симптомом у пацієнтів із синдром подразненого кишечника і пов'язаний з болем у животі.

Дослідження стану здоров'я дітей в Україні за останнє десятиріччя також продемонструвало зростання темпів росту поширеності захворювань органів травлення на 18,6 %. За даними останніх досліджень, у структурі захворюваності дітей шкільного віку хвороби шлунково-кишкового тракту складають 49,97 на 1000 дітей по Україні в цілому.

Більшість досліджень показують зв'язок між дитячою колькою та виникнення функціональних шлунково-кишкових розладів протягом подальших років, та пов'язаних з наявністю загальних етіопатогенетичних факторів (екологічний, дієтичний, порушення моторики кишечника, вісцеральна гіперчутливість). Дитяча колика зазвичай спостерігається протягом перших трьох місяців дитинства і вражає до 73 % новонароджених у всьому світі, що залежить від використовуваних діагностичних критеріїв.

З огляду на хронічний або тривалий перебіг запальних захворювань кишечника (хронічний неспецифічний виразковий коліт, синдром роздратованого кишечника, метеоризм дитяча колика) з рецидивами та загостреннями їх лікування вимагає мультивекторного підходу, тому цілком виправданим є застосування лікарських препаратів на основі лікарської рослинної сировини або активними фармацевтичними інгредієнтами рослинного походження.

Враховуючи відсутність на фармацевтичному ринку України препаратів у лікарських формах мікроемульсій, наукові розробки у цьому сегменті є актуальними.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Shmalko O. O., Pestun I.V., Vyshnevskaya L. I. Marketing substantiation of Introduction of a new Herbal medicine for the Treatment of Inflammatory bowel diseases into the Pharmaceutical market of Ukraine. *Research J. Pharm. and Tech.* 2020; 13(11):5431-5437. doi: 10.5958/0974-360X.2020.00948.8 <https://rjptonline.org/AbstractView.aspx?PID=2020-13-11-63>

2. Шмалько О. О. Щодо сучасного стану розроблення лікарських препаратів у формі мікроемульсій. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології, присвячена 100-річчю з дня народження Д. П. Сала* : матеріали III Міжнар. наук.-практ. конф. (м. Харків, 24 листоп. 2023 р.). Х.: НФаУ. 2023. С. 492–493.

3. Shmalko O., Vyshnevskaya L. The Relevance of Microemulsion Development for the Complex Therapy of Nonspecific Ulcerative Colitis. *Contemporary Pharmacy: Issues, Challenges and Expectations 2024: The International Conference* (Kaunas, March 22 2024 p.). Kaunas, 2024. P. 106.

4. Шмалько О. О., Вишневська Л. І. Раціональний дизайн – новітня технологія розроблення ліків на основі рослинної сировини. *Формування Національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти, теорії та практики*: матеріали VII Всеукр. наук.-освіт. internet-конф. з міжнар. участю (м. Харків, 13-14 берез. 2024 р.). НФаУ. 2024. С. 547.

5. Шмалько О. О., Вишневська Л. І. Раціональний підхід у розробленні лікарських препаратів на основі рослинної сировини. *Сучасні досягнення експери-*

ментальної, клінічної, екологічної біохімії та молекулярної біології: збірник публікацій I Міжнар. наук.-практ. online конф., присвяченої 85-річчю з дня заснування кафедри біохімії (м. Харків, 07 берез. 2024 р.) Х. : НФаУ, 2024. С. 564–565.

6. Шмалько О. О. Вишнеvsька Л. І. Використання емульгаторів у складі фармацевтичних емульсій. *Індустрія 4.0 : Сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі*: матеріали зб. наук. праць I Міжнар. наук.-практ. конф. з нагоди 95-річчя І. М. Перцева (м. Харків, 16 трав. 2024 р.). Х.: НФаУ, 2024. С. 255-258.

РОЗДІЛ 2

ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ ДОСЛІДЖЕНЬ. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Обґрунтування загальної концепції досліджень

Дизайн експериментальних досліджень для отримання багатоконпонентних екстракційних субстанцій та препаратів

Усе більший попит та довіра споживачів до фітотерапії, яка використовується людьми протягом багатьох століть у застосуванні різних рослинних препаратів (чаїв, настоїв, екстрактів) для лікування різноманітних захворювань, можна пояснити низкою чинників. Це натуральність: рослинні препарати мають натуральне походження, що знижує ризик виникнення побічних реакцій та інших небажаних ефектів; доступність: багато рослин можуть бути досить легко вирощені, а деякі з них можуть бути знайдені в дикій природі, що робить фітотерапію доступною для більшої частини населення; широкий спектр дії: рослинні препарати можуть бути ефективними для лікування багатьох різних захворювань, включаючи проблеми зі шкірою, травами та дихальною системою тощо). Однак існують і обмеження та недоліки – відсутність наукової підтримки: багато рослинних препаратів не були належним чином вивчені з наукового погляду, тому їх ефективність і безпека можуть бути не підтверджені; небезпека перевищення дози: за неправильного застосування фітопрепаратів може виникнути ризик отруєння або інших побічних ефектів; несумісність з іншими лікарськими засобами (ЛЗ) тощо) [49, 151, 223, 397].

У цілому поєднання безпечності, ефективності, доступності та перспективності робить ЛРС та засоби на її основі дедалі більш привабливими для споживачів та лікарів.

Екстрагування є невід'ємною стадією у виробництві ЛЗ на основі рослинної сировини, і складається з низки процесів, таких, як дифузія, осмос, діаліз,

розчинення, десорбція речовин тощо. Застосування екстрагентів є необхідним для вилучення біологічно активних речовин (БАР) з рослинного матеріалу. Екстрагування починається з проникнення екстрагента в рослинний матеріал, змочування речовин, які знаходяться всередині клітин, розчинення та десорбція, а потім відбувається дифузія крізь отвори клітинної оболонки та масоперенесення речовин до розчину. Отримана таким чином рослинна витяжка БАР може бути використана як ЛЗ, або напівпродукт для отримання інших ЛФ (гелі, мазі, таблетки, капсули тощо). Оптимальне застосування екстрагентів та екстракційних методів забезпечує якість та безпечність отриманих ЛЗ. Для екстракції ЛРС використовують різні екстрагенти, залежно від хімічного складу та фізичних властивостей рослинної сировини та безпосередньо мети екстракції. Найпоширенішими екстрагентами є вода, етанол, метанол, хлороформ, етер, ацетон, гліцерин, рослинні і мінеральні олії та інші органічні розчинники. Для вибору екстрагента потрібно враховувати низку таких факторів, як: хімічний склад та фізичні властивості РС; мета екстракції (вилучення певної групи речовин, підготовка до подальшого оброблення тощо); ступінь екстрагування, тобто кількість корисних речовин, яку можна виділити з рослинної сировини за допомогою певного екстрагенту; токсичність та вплив на довкілля тощо [49, 84, 195, 223, 402, 406].

Оптимальний вибір параметрів екстрагування є важливим для максимального вилучення БАР з ЛРС та залежить від розчинності БАР у екстрагенті (він має ефективно розчиняти БАР, але водночас не розчиняти інші небажані речовини). Температура також впливає на ефективність екстрагування, оскільки зі збільшенням температури збільшується рухливість молекул і зменшується в'язкість екстрагенту, що забезпечує більш ефективне розчинення БАР. Гідродинамічні умови також мають значення, оскільки вони впливають на рух розчинника всередині сировини. Наприклад, підвищення тиску може збільшити ефективність екстрагування, оскільки збільшується розчинність екстрагенту в розчині та зменшується розмір пор у сировині, що зменшує опір руху розчинника.

Для досягнення максимального вилучення БАР з ЛРС також важливо забезпечити однорідне змочування сировини екстрагентом, що досягається шляхом примусового перемішування сировини з екстрагентом, а також застосування таких механічних методів, як ультразвукова обробка [54, 84, 133, 134, 195]. Тобто вибір параметрів екстрагування (метод і тривалість екстрагування, температура, природа екстрагенту, співвідношення екстрагент : сировина, вологість рослинної сировини, гідродинамічні умови, ступінь подрібненості ЛРС, насипна густина до та після усадки, коефіцієнти набухання та поглинання) має бути здійснений з урахуванням вищезазначених чинників, що дозволить досягти максимальної ефективності екстрагування та знизити витрати на виробництво екстракційних препаратів [306, 346, 420, 450, 460].

На рис. 2.1 наведено традиційні та інноваційні методи екстрагування ЛРС, продуктів, які можна отримати у результаті їх проведення, та можливість подальшого використання у фармації.

Як видно з рис. 2.1, вилучення БАР з ЛРС може відбуватися широким асортиментом екстрагентів та методів і придатно для застосування у фармації як АФІ у складі рецептури ЛП, напівпродуктів та дієтичних продуктів, а також як безпосередньо ЛП.

У процесі роботи ми використали методи аналізу електронних і паперових джерел інформації щодо забезпечення вітчизняного фармацевтичного ринку препаратами для лікування ЗЗК, напрямами та механізмом їх дії, можливістю використання в терапії захворювань ЛРС із вмістом БАР, що впливають на різні ланки патогенетичного процесу, можливість його комбінації із синтетичними АФІ з метою підвищення ефективності лікування.

Для оптимізації пошуку та аналізу даних наукової літератури використовували дерево рішень зі встановлення відповідності публікацій заданим критеріям пошуку (рис. 2.2) [137].

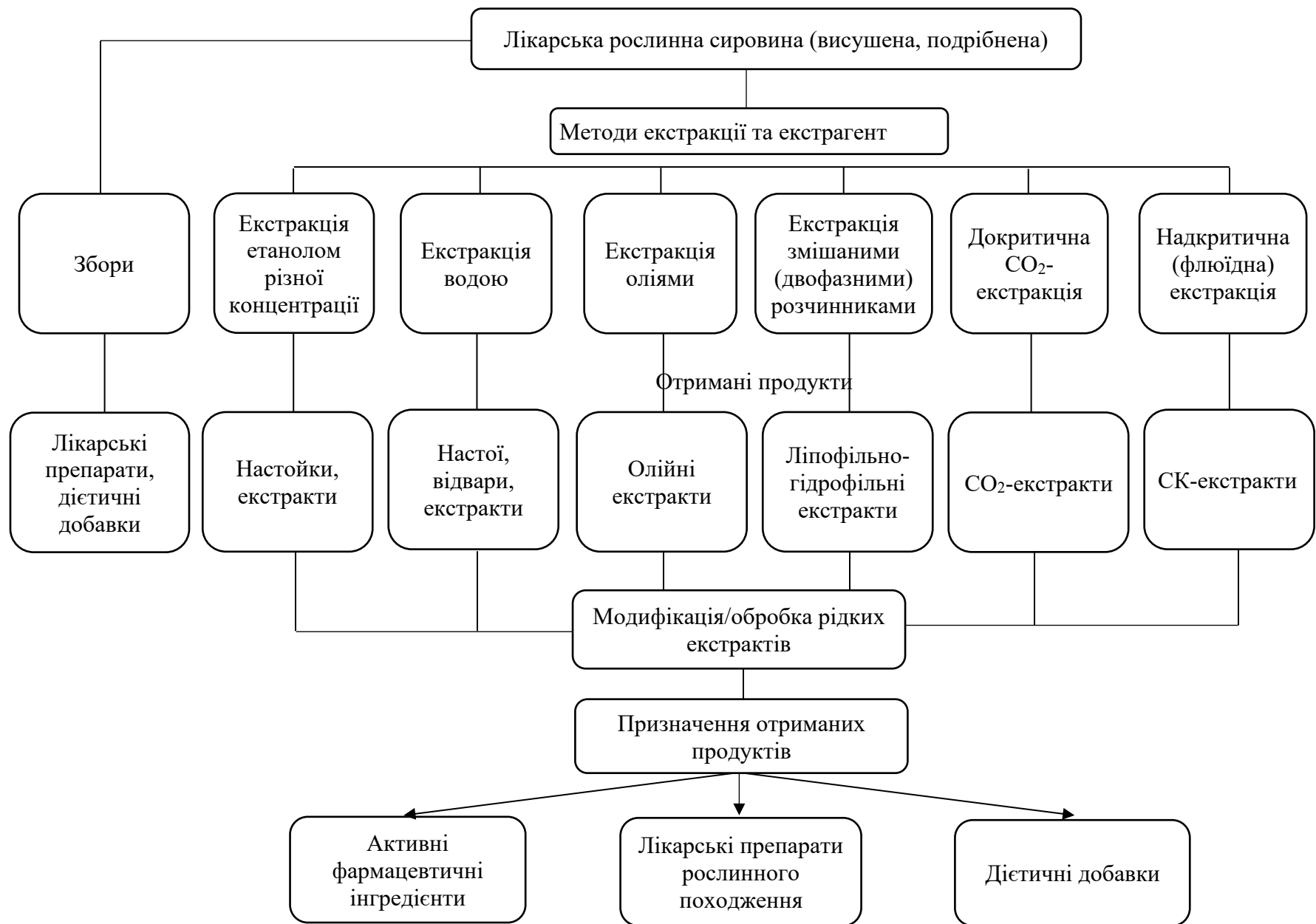


Рис. 2.1 Екстракційні методи виділення БАР з рослинної сировини та подальше використання у фармації



Рис. 2.2 Дерево рішень з вибору публікацій за обраною тематикою

Алгоритм методології розроблення ЛЗ складається з трьох блоків: інформаційно-пошукового, дослідницького та біологічного [53, 127].

Кожний блок, який закінчується отриманням проміжного результату, забезпечує визначення завдання для наступного етапу дослідження (рис. 2.3).

Запропонований методологічний підхід дозволяє на основі алгоритмічного принципу розробити лінійку оригінальних ЛП на основі ЛРС, стабільних під час зберігання, безпечних, з вираженою специфічною активністю для тривалого застосування у схемі комплексної терапії ЗЗК, зокрема і ХНВК.

Враховуючи досить складний шлях створення лікарських субстанцій з ЛРС та препаратів на їх основі, ми склали алгоритм досліджень для отримання поліекстракту сухого комплексної дії для лікування захворювання на ХНВК (рис. 2.3).

І блок. Інформаційно-пошуковий		
Маркетингові та статистичні методи аналізу		
Консультація з фахівцями (лікарями, аптекарями). Державний реєстр лікарських засобів, Державний формуляр ЛЗ, довідники ЛЗ України, інструкції для медичного застосування ЛЗ, електронні каталоги, наукові статті електронних каталогів і баз даних. Логічний, системно-аналітичний, структурно-функціональний та порівняльний методи аналізу		
І етап	ІІ етап	ІІІ етап
Бібліосемантичні дослідження етіології, патогенезу, класифікації та механізмів розвитку ЗЗК, зокрема і ХНБК, сучасні принципи терапії	Маркетингові дослідження фармацевтичного ринку щодо ЛЗ, які можна розглянути як аналоги за складом і фармакотерапевтичним ефектом, ЛП, що планується до розробки	Аналіз інформаційних джерел щодо ЛЗ з комплексною протизапальною, регенерувальною, вітрогінною, кровоспинною, анальгезувальною діями; розробка критеріїв відбору речовин серед ЛРС, фітосубстанцій, протизапальних засобів
Мета		
І етап	ІІ етап	ІІІ етап
Виявлення сучасних пріоритетних підходів до лікування ЗЗК використання ЛРС, фітосубстанцій для використання у розробці ЛП	Оцінка ступеня заповнення і привабливості ринку для нових ЛП, обрання стратегії їх розроблення та складання проєкту характеристик для нових оригінальних ЛЗ	Розробка критеріїв відбору ЛРС, що містить БАР, що діють на патогенетичні ланки захворювання. Можливість використання комбінованих ЛП з різними механізмами дії
Результат І блоку		
Вирішення питання щодо розробки, вибору об'єкта дослідження; стратегії розробки; формування характеристик ЛЗ, що плануються до розроблення		
ІІ блок. Дослідницький		
Розроблення субстанцій та лікарських препаратів для комплексної терапії колітів		
І етап	ІІ етап	ІІІ етап
Дослідження ЛРС, що містить БАР запрограмованої дії. Вибір адекватної сфери застосування ЛФ	Дослідження властивостей та механізмів дії фітосубстанцій, їх біофармацевтична оцінка	Фармацевтична розробка субстанцій рослинного походження та ЛП. Комплексна оцінка якості розроблених препаратів

Рис. 2.3 Алгоритм методологічного підходу до розроблення оригінальних лікарських препаратів багатоаспектної дії на основі лікарської рослинної сировини для терапії запальних захворювань кишечника (початок)

Мета		
I етап	II етап	III етап
Вибір ЛФ. Вивчення фітосубстанцій, створення на їх основі препаратів, призначених для комплексної терапії ЗЗК	Обґрунтування вибору АФІ та способу введення до складу обраних ЛФ	Розроблення оптимального складу, технології та пакування лікарських препаратів для лікування ЗЗК
Стандартизація: поліекстракту сухого, емульсії дитячої, емульсії для дорослих та капсул желатинових твердих з поліекстрактом сухим		
Методи досліджень		
Фізико-хімічні, фармакотехнологічні, біологічні та статистичні		
Результат II блоку		
Розроблення складу, технології, визначення показників якості, стабільності та встановлення термінів придатності поліекстракту сухого, емульсії дитячої, емульсії для дорослих та капсул желатинових твердих з поліекстрактом сухим: нормативна документація (технологічні інструкції, проекти методик контролю якості, проекти технологічних регламентів)		
III блок Біологічний		
Мета		
Доклінічні дослідження розроблених лікарських засобів		
Токсикологічна характеристика	Специфічна активність	Мікробіологічна чистота ЛЗ
Гостра та хронічна токсичність поліекстракту сухого, емульсії дитячої, емульсії для дорослих та капсул желатинових твердих з поліекстрактом сухим	Протизапальна, регенерувальна, вітрогінна, кровоспинна, анагетивна	Визначення показників мікробіологічної чистоти розроблених ЛЗ
Результат III блоку		
Розроблення лікарських засобів з визначеною фармакологічною активністю та відсутністю гострої, хронічної токсичності, місцевопоздразливої та сенсibiliзуючої дії		

Рис. 2.3 Алгоритм методологічного підходу до розроблення оригінальних лікарських препаратів багатоаспектної дії на основі лікарської рослинної сировини для терапії запальних захворювань кишечника (*продовження*)



Рис. 2.4 Дизайн досліджень отримання поліекстракту сухого комплексної дії

Ґрунтуючись на основі системного підходу, можна буде отримати безпечний, ефективний та доступний за вартістю поліекстракт сухий та ЛП на його основі – тверді желатинові капсули комплексної дії для використання у комплексній терапії ЗЗК.

2.2 Об'єкти дослідження

У роботі використовували дозволені до медичного застосування речовини (згідно з наказами МОЗ України від 15.01.2003 р. № 8 та від 16.06.2007 р. № 339).

У дослідженнях були використані: ЛРС (вероніки лікарської трава, вовчого тіла болотяного кореневище, грициків звичайних трава, кропиви дводомної листя, нагідок лікарських квітки, оману високого кореневища, петрушки кучерявої плоди, фенхелю звичайного плоди, хвоща польового трава, цикорію дикого корені); олія ефірна фенхелю, олія ефірна кмину звичайного та допоміжні речовини, що широко застосовуються у розробленні поліекстракту сухого, твердих желатинових капсул та емульсій.

2.2.1 Характеристика лікарської рослинної сировини та активних фармацевтичних інгредієнтів

Вероніки лікарської трава (Veronicae herba). Вероніка лікарська – багаторічна шорстко-пухнаста кореневищна трав'яниста рослина. Офіційальною є лише в Австрії, Данії та Швейцарії. Як сировину використовують траву. Стебло лежаче, розгалужене, з висхідними верхівками, 15–30 см заввишки, у вузлах укорінюється. Листки прості, супротивні, оберненояйцеподібні або еліптичні, звужені в короткий черешок, зарубчасті, біля основи цілокраї. Квітки двостатеві, неправильні, блідо-лілові або голубі, в густих бічних китицях, розміщених у пазусі одного із супротивних листків. Плід – коробочка. Вероніки лікарської трава містить флавоноїди, іридоїди, органічні кислоти, зокрема

аскорбінову, а також дубильні речовини, амінокислоти, мікроелементи та мікроелементи, терпеноїди та алкалоїди [214, 332, 409].

Рослини роду *Veronica* відомі своєю протизапальною, антисептичною, спазмолітичною, знеболювальною, фунгіцидною та ранозагоювальною дією. Проводилися також дослідження щодо антиоксидантної, антимікробної та антивікової активності [214, 315, 255]. Виробник ПП Союз Афган (Україна).

Вовчого тіла болотяного кореневища (Comari rhizomata). Вовче тіло болотяне (*Comarum palustre*) – багаторічна трав'яниста рослина, яка не є офіційною. Стебла висхідні до 20–70 см довжиною. Листки чергові; нижні – непарноперисті, з 2 (3) парами бічних листочків, верхні – трійчасті. Листочки довгасті, пилчастозубчасті, сидячі, зверху зелені, нижня поверхня – сіроповстиста. Квітки правильні, двостатеві, 5-пелюсткові, темно-червоні, зібрані в щіткоподібне суцвіття. Плід – збірний, з голих сім'янок. З терапевтичною метою використовують кореневище. Воно розгалужене, довге повзуче. Основу хімічного складу становлять дубильні речовини, флавоноїди, органічні кислоти [69, 107, 383].

Грициків звичайних трава (Bursae pastoris herba). Грицики звичайні (*Capsella bursa-pastoris*) – однорічна трав'яниста рослина. Входить до Британської трав'яної фармакопеї (1996) та Французької фармакопеї (1998). Для виготовлення ЛЗ використовують траву. Стебло прямостояче, просте або розгалужене, висотою – 10–50 см. Листки чергові. Прикореневе утворює розетку, є черешковим, перисторозсіченим, розділене на трикутні зубчасті частки. Стеблові – сидячі, цілокрає, біля основи стріловидне і стеблообгортне. Квітки дрібні, правильні, чотиріпелюсткові, білі, у верхівкових китицях. Плід – стручок [107, 451].

Грициків трава містить флавоноїди, дубильні речовини, біогенні аміни, органічні кислоти, сполуки калію та вітаміни (аскорбінова кислота та філохінон). Має кровоспинну та антимікробну активність, підвищує тонус міометрія, стимулює моторику шлунка та перистальтику кишечника [99, 107, 165].

Доклінічними дослідженнями доведена антигемороїдальна активність органічних кислот, які входять до складу грициків трави, а також клінічними дослідженнями – доцільність застосування грициків трави водно-етанольного екстракту у разі післяпологової кровотечі [247]. Виробник ПрАТ «Ліктрави» (Україна).

Кропиви дводомної листя (Urticae folium). Входить до ДФУ, PhEur, ВР. Кропива дводомна (*Urtica dioica*) – однорічна трав'яниста рослина. Сировина: верхня поверхня листків темно-зелена, темно-сірувато-зелена або коричнювато-зелена, нижня поверхня блідіше, листки вкриті жалкими волосками, на нижній поверхні – дрібні покривні волоски більш численні вздовж країв і жилок. Пластинка дуже зморшкувата, овальної або довгастої форми, до 100 мм завдовжки та до 50 мм завширшки, з великозубчастим краєм та основою серцеподібної або округлої форми. Жилкування сітчасте, жилки помітно виступають на нижній поверхні листка. Черешок зелений або коричнювато-зелений, округлий або сплюснений, близько 1 мм завширшки, поздовжньоборозенчастий і скручений, вкритий жалкими та покривними волосками [30, 262].

Містить вітамін К, каротиноїди, хлорофіл, вітаміни С, В₁, В₂, органічні та оксикоричні кислоти, глікозид уртицин, флавоноїди, дубильні речовини, фітонциди, мікроелементи та макроелементи. Кропива дводомна виявляє кровоспинну, сечогінну та загальнозміцнювальну дію, має слабкі жовчогінні властивості [69, 107, 405]. Екстракт кропиви листя входить до складу жовчогінного препарату Алохол (ЗАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна), настоянки Вітастим (ВАТ «Біолік», Україна), засобу Простатофіт (ТОВ «Науково-виробнича фармацевтична компанія «Ейм»», Україна) [98]. Крім традиційного застосування вчені різних країн досліджували можливість застосування фітопрепаратів з листям кропиви для лікування онкологічних захворювань, артеріальної гіпертензії та як антивікових засобів [342, 425]. Виробник ПрАТ «Ліктрави» (Україна).

Нагідок лікарських квітки (Calendulae flos). Входить до ДФУ, Британської трав'яної фармакопеї (1996), ВР та PhEur. Сировина – цілі або різані,

висушені, повністю розкриті квітки, без ложа кошика, махрових форм *Calendula officinalis* (однорічна трав'яниста рослина), що культивуються. Квітки несправжньоязичкові складаються із жовтого або оранжево-жовтого відгину віночка із тризубчастою верхівкою, 3–5 мм завширшки і близько 7 мм у середній частині, опушеної, майже серпоподібної трубки віночка жовтаво-коричневого або оранжево-коричневого кольору та маточки з випнутим стовпчиком, дволопатевою приймочкою й іноді з дещо зігнутою зав'яззю жовтаво-коричневого або оранжево-коричневого кольору. Трубочасті квітки близько 5 мм завдовжки, складаються із жовтого, оранжево-червоного або червонувато-фіолетового п'ятилопатевого відгину віночка, жовтаво-коричневої або оранжево-коричневої, опушеної в нижній частині трубки віночка, та із зігнутої зав'язі жовтаво-коричневого або оранжево-коричневого кольору [30, 174, 262, 302, 451].

Сировина містить каротиноїди, ефірну олію, сесквітерпеноїди, флавоноїди, тритерпенові сапоніни, органічні кислоти. Препарати на основі нагідок лікарських квіток мають протизапальну, антимікробну та репаративну дію, найвідомішими є Ротокан, який застосовується для лікування запальних захворювань верхніх дихальних шляхів, та карофіленова мазь, яку використовують у разі опіків, порізів, трофічних виразок тощо [28, 69, 71, 107, 151].

Широко розповсюджені дослідження, які підтверджують протизапальну та репаративну активність нагідок квіток екстрактів та настоянок [194, 275]. Досліджувалася також можливість використання нагідок квіток екстракту для лікування онкологічних захворювань та для паліативної допомоги [227]. Проведені клінічні дослідження показали ефективність використання нагідок для лікування та профілактики радіодерматиту порівняно з незамінними жирними кислотами [393]. Виробник ПрАТ «Ліктрави» (Україна).

Оману високого кореневища (Inulae rhizomata). Входить до Британської трав'яної фармакопеї (1996) та PhEur. Оман високий (*Inula helenium*) – багаторічна трав'яниста рослина. Сировина: ззовні сірувато-коричневого кольору, всередині – жовтувато-білого, з поздовжньо зморшкуватою поверхнею, дуже

тверда. На зламі – блискучі точки (вмістища ефірної олії). Запах характерний, ароматний. Смак пряний і гіркуватий [200, 263, 334, 451].

Містить до 44 % інуліну, 1–4 % ефірної олії, суміш алантолактонів, стерини, поліацетилени, сесквітерпенові лактони. Володіє секретолітичною, жовчогінною, сечогінною, відхаркувальною активністю, покращує апетит, травлення, зменшує секреторну активність кишечника [212, 385, 466]. Також проводяться дослідження щодо потенційних антимікробних та протиракових властивостей БАС оману високого [161, 309]. Виробник ПрАТ «Ліктрави» (Україна).

Петрушки кучерявої плоди (Petroselinii fructus). Входить до Британської трав'яної фармакопеї (1996). Петрушка городня (кучерява, посівна) – *Petroselinum crispum (sativum)* – дворічна пряно-овочева рослина. Плоди петрушки – двосім'янки, що розпадаються на два напівплодики сіро-бурого кольору, яйцеподібної форми, серпоподібно зігнуті, мають 5 випнутих ребер жовтого кольору, між якими – зелено-сіра борозенчаста поверхня. Запах специфічний ароматний. Смак пряний.

Містить ефірну олію, основним компонентом якої є апіол. Сировина також містить фурокумарини, флавоноїди (апіїн) та жирну олію. Входить до складу препаратів Уронефрон, Тазалок та Фітолізин. Володіє спазмолітичною та діуретичною активністю, підвищує тонус гладенької мускулатури кишечника та матки [69, 107, 163, 451].

Проводяться дослідження щодо можливості використання в медицині наземної частини рослини. Наприклад, оцінка *in vivo* протизапальної та естрогенної активності, вивчення *in vitro* впливу на запалення та на клітини аденокарциноми людини, а також антиоксидантної активності у поєднанні з екстрактами коріандру посівного та селери пахучої [351].

Фенхелю звичайного (форма солодка) плоди (Foeniculi dulcis fructus). Входить до ДФУ, PhEur. Фенхель звичайний (*Foeniculum vulgare*) – багаторічна трав'яниста рослина. Сировина – кремокарпій циліндричної форми, із округлою основою та звуженою верхівкою, на якій розташований великий стилоподій. Напівплодики – перикарпії вільні та голі, з випнутими та зазубреними

ребрами. Колір блідо-зелений або світлий жовтаво-коричневий [30, 263]. Виробник ПрАТ «Ліктрави», Україна. Суха ЛРС.

Плоди фенхелю містять олію ефірну, у складі якої є анетол, фенхон, метилхавікол, α -пінен, α -феландрен, альдегід анісовий, кислота анісова, крім того сировина містить олію жирну, речовини білкові, кумарин умбеліферон, флавоноїди (кверцетин, кверцетин-3-арабінозид, ізорамнетин). Комплекс БАР чинить секретолітичну, спазмолітичну, вітрогінну, протимікробну та слабку сечогінну дію [69, 107, 164, 269, 451].

Показанням для застосування є спазми кишечника, метеоризм, запальні захворювання дихальних шляхів (бронхіти, трахеїти) у складі комплексної терапії.

Досліджували також можливу антиоксидантну [164], протигрибкову та протиракову [171] активність препаратів з фенхелю звичайного плодів [310]. Виробник ПрАТ «Ліктрави» (Україна).

Хвоща польового трава (Equiseti herba). Входить до ДФУ, Британської трав'яної фармакопеї (1996), ВР та PhEur. Сировина – цілі або різані, висушені надземні вегетативні пагони *Equisetum arvense* (багаторічна трав'яниста рослина). Складається із фрагментів ребристих головних стебел і гілочок з подовжніми, гострими ребрами та листків, зрослих біля основи у піхву світло-зеленого або зеленувато-сірого кольору. Фрагменти шершаві на дотик, ламкі та хрусткі після подрібнення. Головне стебло порожнисте, складається з вузлів і міжвузлів, на яких є чіткі вертикальні борозенки. У вузлах розташовані кільця широко розставлених і прямих гілочок, не розгалужених, з подовжніми гострими ребрами. Під епідермою верхівки кожного ребра розташований випнутий чіткий коленхіматозний пучок. Гілочки не порожнисті. Листки дрібні, лінійні, кільчасто розташовані у кожному вузлі, зрослі біля основи. Листки формують зубчасту піхву навколо стебла, число зубчиків якої відповідає числу ребер на стеблі. Зубчики коричневі ланцетно-трикутні [30, 263, 451].

Містить тритерпенові сапоніни, флавоноїди, мінеральні речовини, фенольні глікозиди, алкалоїди. Характерні діуретичні, протизапальні, спазмолітичні,

літолітичні властивості, а також незначна антигіперглікемічна, антимікробна, антиоксидантна, гепатопротекторна та в'язуча активність [254, 300, 322, 340, 345]. Входить до складу препаратів Уронефрон, Урохолум, Фітолізін тощо.

З хвоща польового екстрактами проводять дослідження за різними напрямками: вивчення цитотоксичної та генотоксичної, антигенотоксичної та антиоксидантної активності, доклінічні дослідження захисної активності для статеві системи у разі цукрового діабету [265, 385], а також у комбінації з іншими субстанціями, наприклад, протизапальна дія у поєднанні з гліциризином, знеболювальна дія у поєднанні з пальмітоїлетаноламідом [345]. Виробник ПрАТ «Ліктрави» (Україна).

Цикорію дикого корені (Cichorii radices). Сировина не описана в жодній фармакопеї, однак у Французькій (видання VII) та Італійській (видання V) фармакопеях наявна мікстура з цикорію листків та коренів. Цикорій дикий (*Cichorium intybus*) – багаторічна (дикоросла) або дворічна (культурна) рослина. Сировина складається з цілих або розрізаних уздовж дуже зморшкуватих шматків коренів. Колір білувато-сірий, на зламі білий або злегка жовтуватий. Запах відсутній. Смак гіркий [69, 107].

Містить вуглеводи (інулін), глікозиди (інтибін, лактуцин, лактукопикрином), дубильні речовини, кумарини, ефірна та жирні олії, смоли. Має жовчогінну дію, стимулює апетит. Відвар цикорію коренів та сухий екстракт виявляють антигіперглікемічну активність. Порошок використовується як заміник кави [301, 303].

Сучасними дослідженнями підтверджені гепатопротекторні, нефропротекторні [324], антиоксидантні та антимікробні властивості цикорію. Виробник ПрАТ «Ліктрави» (Україна).

Ефірна олія кмину звичайного (білого) (лат. Carum carvi L.) родини Селерові (*Ariaceae*). Летка рідина світло-жовтого кольору. Має характерний виражений смак та аромат. Ефірну олію отримують з насіння методом парової дистиляції. В 1 мл міститься 30 крапель. Середня щільність за 20 °C 0,91 г/см³. Основні діючі речовини: карвон (50-60 %), D-лімонен, карвакрол, карвеол,

лимонен, дигідрокарвон. Має протимікробну, спазмолітичну, вітрогінну та протизапальну, антисептичну, протигрибкову, імуностимулювальну, протиглисну, бактерицидну, знеболювальну дію, стимулює кровообіг, активує обмінні процеси, виводить зайву рідину і токсини [69, 107, 205].

Крім традиційного застосування ефірної олії кмину, є дослідження її ринозагоювальних властивостей, які проводилися *in vivo* [458]. Виробник «Vivasan», Швейцарія.

Ефірна олія фенхелю звичайного (солодка форма). Прозора майже безбарвна рідина або з легким жовтуватим відтінком, летка. Має характерний виражений смак та аромат. Ефірну олію отримують водно-паровою дистиляцією плодів *Foeniculum vulgare*. Основними компонентами ефірної олії є транс-анетол, лімонен, фенхон, пінени, ліналоол, метилхавікол, феландрен, міристицин. Окрім ефірної олії, містить жирну олію, фенольні сполуки (флавоноїди і кумарини), α - і β -токоферолі, кальцію оксалат. Є основним компонентом кропивої води. Володіє бактериостатичним, бактерицидним, протизапальним, відхаркувальним, жовчогінним, незначним сечогінним, вітрогінним ефектами, потенціює роботу травного тракту, покращує обмін речовин, стимулює лімфогемодинаміку [80, 248, 257].

Також існують теорії про анксиолітичну та антидепресантну дію олії фенхелю [184]. Виробник «Styx Naturcosmetic», Австрія.

2.2.2 Характеристика допоміжних речовин

Під час розроблення нових оригінальних ЛП використовували добре вивчені і тривало використовувані у фармацевтичній промисловості та дозволені до медичного застосування допоміжні речовини (Наказ МОЗ № 339 від 19.06.2007 р. «Про затвердження Переліку назв допоміжних речовин та барвників, що входять до складу лікарського засобу»).

Мікрокристалічна целюлоза (Cellulosum microcrystallinum) (PhEur) – хімічно нейтральна субстанція. Очищена, частково деполімеризована целюлоза –

білий, кристалічний порошок без смаку і запаху; відрізняється за розміром частинок і вмістом вологи [114, 262].

У фармацевтичній промисловості використовується як зв'язувальна і розпушувальна речовина, а також як наповнювач, дезінтегрант.

У роботі використовували сорт МКЦ-101 виробництва «JRS Pharma, XEWETEN®», Німеччина [263].

Кремнію діоксид колоїдний безводний (Silica colloidalis anhydrica) (ДФУ, (PhEur) – білий, аморфний, непористий, індиферентний порошок, що розпорошується, містить 99,3 % SiO_2 . Синтетичний активний високодисперсний мінеральний наповнювач, стабілізатор гігроскопічних субстанцій. Не розчиняється у воді, кислотах і розведених лугах; має високу дисперсність (діаметр частинок 4–40 мкм, мають сферичну або майже сферичну форму); питома адсорбційна поверхня – 50–450 $\text{м}^2/\text{г}$; насипний об'єм приблизно 50 г/л, щільність – 2,36 $\text{г}/\text{см}^3$; рН водної суспензії – 4,0 [30, 114, 263].

Магній стеарат (Magnesii stearas) (PhEur) – суміш магнієвих солей різних жирних кислот, зокрема стеаринової і пальмітинової. Дуже дрібний світло-білий порошок з низькою насипною густиною, слабким запахом стеаринової кислоти і характерним смаком, жирний на дотик.

У фармацевтичній промисловості в основному використовується як лубрикант у виробництві капсул і таблеток у концентрації від 0,25 до 5,0 %. Відносно нетоксична та не подразлива речовина [114, 262].

Магній оксид (Magnesii oxidum) (ДФУ) – дрібнодисперсний порошок без запаху, білого кольору.

У фармацевтичній промисловості використовується у розробленні таблеток і капсул як лужний наповнювач; у комбінації з аеросилом – як антифрикційна речовина. У шлунку не всмоктується [30, 114].

Тальк (Talcum) (PhEur) – гідратований силікат магнію. Дуже дрібний кристалічний лускоподібний порошок, від білого до сіро-білого кольору із зеленуватим відтінком, без запаху. М'який, жирний і ковзний на дотик. Адсорбує воду (за температури 25 °C та вологості повітря 90 %).

У фармацевтичній промисловості широко використовується в пероральних твердих ЛПІ як лубрикант, адсорбент, змащувальна і ковзна речовина [114, 262].

Соняшникова олія рафінована (Helianthi annui oleum raffinatum). Входить до ДФУ, PhEur, BP, USP. Жирна олія, яку отримують з насіння соняшника шляхом пресування або екстракції з подальшим рафінуванням. Відносна густина – близько 0,921. Показник заломлення – близько 1,474. Світло-жовта, прозора рідина. Легко змішується з продуктами нафтопереробки, практично не змішується з водою та етанолом 96 % [35, 262, 436].

Широко використовується у фармації. У фармацевтичній промисловості та виготовленні екстемпоральних лікарських засобів використовується як основний компонент емульсій, лініментів, кремів, мазей тощо [188].

Маслинова олія рафінована (Olivae oleum raffinatum). Входить до ДФУ, PhEur. Жирна олія, яку отримують зі стиглих плодів маслини методом холодного пресування без попереднього очищення, з подальшим рафінуванням. Відносна густина – близько 0,913. Показник заломлення – 1,4657-1,4893. Безбарвна або зеленувато-жовтого кольору прозора рідина. Легко змішується з петролейним етером, практично не змішується з етанолом 96 % [30, 262].

Використовується у харчовій промисловості. У фармації використовується для виготовлення розчинів для внутрішнього застосування, олеогелів, емульсій, мазей, лініментів, олійних ін'єкційних розчинів, емульсій для парентерального харчування [114, 387].

Кунжутна олія рафінована (Sesami oleum raffinatum). Входить до ДФУ, PhEur, BP, USP, JP. Жирна олія, яку отримують зі стиглого насіння кунжуту індійського методом пресування або екстракції з подальшим рафінуванням. Відносна густина – близько 0,919. Показник заломлення – близько 1,473. Світло-жовтого кольору, майже безбарвна прозора рідина. Легко змішується з петролейним ефіром, практично не змішується з етанолом 96 % [30, 262, 422, 436].

У фармації використовують як розчинник для гідрофобних субстанцій, входить до складу внутрішньом'язових ін'єкцій з АФІ переважно стероїдного походження, кремів, олеогелів [225, 235, 370].

Поліетиленгліколь 40 гідрогенізована рицинова олія (ПЕГ 40 ГРО, Polyethylene glycol 40 hydrogenated castor oil). Входить до ВР, USP. Густа, в'язка речовина білого кольору (за кімнатної температури), зі специфічним запахом. Легко змішується з водою, етанолом та жирними оліями. ГЛБ – 15-17 [262].

У фармації використовується як емульгатор (неіоногенна ПАР, яка утворює прямі емульсії), солюбілізатор, регулятор в'язкості, стабілізатор.

Полісорбат 80 (Polysorbate 80). Входить до PhEur, USP. Є сумішшю часткових складних етерів жирних кислот, здебільшого олеїнової, з етоксильованими сорбітом та його ангідридами. Відносна густина – близько 1,10. В'язкість – близько 400 мПа·с (за 25 °С). ГЛБ – 15. Масляниста рідина коричнево-жовтого кольору або безбарвна, прозора або опалесцентна. Змішується з водою, етанолом, метанолом та етилацетатом, у разі нагрівання змішується з жирними та мінеральними оліями.

Використовується як стабілізатор, емульгатор (неіоногенна ПАР, яка утворює прямі емульсії) [263, 436].

Поліетиленгліколь 100 стеарат (ПЕГ 100 стеарат, PEG-100 Stearate). Входить до USP. Молекулярна маса – 4689,80. Брутто-формула: $C_{218}H_{436}O_{102}$. ГЛБ – 18,8. Парафіноподібна речовина у вигляді пластівців білого кольору. Не розчиняється у мінеральній олії, етанолі та пропіленгліколі.

Використовують у фармацевтичній та косметичній промисловостях як емульгатор (неіоногенна ПАР, яка утворює прямі емульсії) [436].

Акацієва камедь (Acaciae gummi dispersione desiccatum). Входить до PhEur, ВР, USP, JP. Аморфна порошкоподібна речовина білого з жовтуватим відтінком кольору, яку отримують методом розпилювального сушіння з розчину акації. Практично не розчиняється в етанолі 96 %, швидко розчиняється у воді у співвідношенні 1 : 2. Отримана рідина безбарвна або жовтувата, густа, в'язка, клейка, напівпрозора [262, 422, 436].

Гуарова камедь (Guar galactomannanum, Guarm Gum). Входить до PhEur, ВР, USP. Отримують з насіння гуарових бобів шляхом подрібнення ендосперму та подальшого часткового гідролізу. Основними компонентами є полісахариди,

що складаються з D-галактози та D-манози у молярних співвідношеннях від 1 : 1,4 до 1 : 2. Порошок жовтувато-білого кольору. Розчиняється у холодній та гарячій воді, практично не розчиняється в органічних розчинниках [263, 436].

Ксантанова камедь (Xanthani gummi). Входить до PhEur, BP, USP. Високомолекулярний аніонний полісахарид, отриманий шляхом ферментації вуглеводів за допомогою *Xanthomonas campestris*. Складається з основного ланцюга $\beta(1 \rightarrow 4)$ -зв'язаних D-глюкози з трисахаридними бічними ланцюгами. Ксантанова камедь існує у вигляді натрієвої, калієвої або кальцієвої солі. Білий або жовтувато-білий, сипкий порошок. Розчиняється у воді з утворенням високов'язкого розчину, практично не розчиняється в органічних розчинниках [263, 436].

Камеді використовують у фармацевтичній промисловості як стабілізатори, емульгатори, гелеутворювачі, загущувачі, пролонгатори тощо [264, 290, 417].

Соевий лецитин (Soybean lecithin). Входить до USP. Комплексна суміш не розчинних в ацетоні фосфатидів, здебільшого фосфатидилхоліну, фосфатидилсерину, фосфатидилетаноламіну та фосфатидиллінозетолу, а також тригліцеридів, жирних кислот і карбогідратів, виділених з нерафінованої соєвої олії. В'язка напіврідина, від коричневого до світло-жовтого кольору, практично без запаху. Розчиняється в аліфатичних, ароматичних і галогенованих вуглеводнях, а також жирних кислотах, практично не розчиняється у полярних розчинниках і воді [436].

Широко використовується у харчовій промисловості, рідше – у фармацевтичній та косметичній як загущувач, емульгатор, стабілізатор [204].

Харчові смакоароматичні добавки «Вишня» та «Тархун». Висококонцентровані смакоароматичні добавки. Прозорі, безбарвні рідини з характерним смаком та запахом. Відповідають вимогам загальних умов використання харчових добавок [77].

Пектин яблучний (Pectin). Входить до USP. Природний полімер D-галактуронової кислоти. Аморфний порошок білого або з жовтуватим відтінком кольору, майже без запаху. Пектин з низьким ступенем полімеризації (< 40 %)

легко розчиняється у холодній воді, з високим – легко розчиняється у гарячій воді, у холодній воді набухає [436].

Використовується у фармацевтичній промисловості як гелеутворювач, емульгатор, стабілізатор, загущувач, пролонгатор [313].

Калію сорбат (Potassium Sorbate). Входить до ВР, PhEur, USP. Вміст: 99,0–101,0 % у перерахунку на суху речовину. Молекулярна маса – 150,2. Хімічна назва: калій (Е, Е)-гекса-2,4-дієноат. Брутто-формула: $C_6H_7KO_2$. Білий або майже білий порошок або гранули. Легко розчиняється у воді, мало розчиняється в етанолі 96 % [263, 436].

Використовується у фармацевтичній промисловості як консервант у засобах для внутрішнього та зовнішнього застосування.

Бензойна кислота (Acidum benzoicum). Входить до ДФУ, PhEur, ВР, USP, JP. Вміст: не менше 99,0 % і не більше 100,5 %. Молекулярна маса – 122,1. Брутто-формула: $C_7H_6O_2$. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору або безбарвні кристали. Мало розчиняється у воді, розчиняється в киплячій воді, легко розчиняється в етанолі 96 % і жирних оліях [30, 262, 422, 436].

Широко використовується у фармацевтичній промисловості як консервант.

Вода очищена (Aqua purificata). Входить до ДФУ, PhEur, ВР, USP, JP. Прозора безбарвна рідина без смаку та запаху. рН – 5,0-7,0. Отримують воду очищену методом дистиляції, іонного обміну, електродіалізу або зворотного осмосу з питної води. До складу ЛЗ вводять як розчинник або екстрагент. Вода очищена є хімічно та фармакологічно індиферентною речовиною [30].

Етанол 96 % (Ethanolum). Входить до ДФУ, PhEur, USP, ВР. Безбарвна, прозора, летка, легкозаймиста гігроскопічна рідина, що містить $\geq 95,1$ % об./об. (92,6 % м/м) і $\leq 96,6$ % об./об. (95,2 % м/м) C_2H_6O , та воду; має характерний запах та пекучий смак. Змішується з водою і метиленхлоридом. Горить блакитним, бездимним полум'ям. Кипить за температури близько 78 °С.

У фармації використовується як екстрагент, розчинник, консервант. В концентрації 70 % виявляє найкращі антисептичні властивості [30].

У дослідженнях антимікробної активності отриманих у: поліекстракту сухого, твердих желатинових капсул, емульсій та води кропової використовували тест-культури *S. aureus* – ATCC-25923, *E. coli* – ATCC-25922, *P. aeruginosa* – ATCC-27853, *Klebsiella pneumoniae* – NCTC 5055. Протигрибкову дію екстракту вивчали на референтному штамі *C. albicans* ATCC 885-653. Цей набір тест-штамів є загальноприйнятим під час первинного визначення протимікробної дії. Усі тест-культури було одержано з лабораторії мікробіології, імунології та молекулярної генетики ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України» (в межах договору про наукове співробітництво).

2.3 Методи і методики досліджень

Методи і методики досліджень поліекстракту

Гнучкий молекулярний докінг здійснювали за допомогою програм AutoDock Vina та AutoDockTools 1.5.6 (Morris GM). Макромолекулу біомішені було взято з Protein Data Bank [PDB]: PDB ID – 6NCF, PDB ID 3LN1.

Підготовка лігандів. Конструювання бази структур-лігандів здійснювали за допомогою програми BIOVIADraw 2017R2 і збережені у форматі mol. Оптимізовані програмою Chem3D з використанням молекулярно-механічного алгоритму MM2, збережені у форматі pdb за допомогою AutoDockTools-1.5.6 перетворені на pdbqt (Trott, 2010).

Підготовка протеїнів. Discovery Studio Visualizer 2017/R2 використовували для видалення розчинника та нативного ліганду з кристала. Білки були збережені у форматі pdb. У AutoDockTools-1.5.6 до структури білка додані полярні водні та збережені у форматі pdbqt.

Розмір Grid box та його центр були визначені за нативним лігандами: Ліпооксигеназа-5 (PDB ID 6NCF) $x = 11,6$, $y = -23,38$, $z = -18,01$; розмір $x = 30$, $y = 28$, $z = 26$; Циклооксигеназа-2 5 (PDB ID 3LN1) $x = 18,84$, $y = -52,89$, $z = -53,81$; розмір $x = 22$, $y = 24$, $z = 24$; AutoDock Vina використовувалася для докінгу. Візуалізації та аналіз отриманих результатів докінгу здійснено Discovery Studio V17.2.0.16349.

Мікроскопічний аналіз. Кристалографічні дослідження та визначення лінійних розмірів екстракту сухого проводилися за допомогою лабораторного мікроскопа «Konus» (Італія) із вбудованою цифровою камерою ScoreTek DEM35. Зроблені знімки виводили на екран та обробляли за допомогою програми ScorePhoto. Для частинок порошку, що спостерігались у полі мікроскопа, підбирали правильну геометричну форму й заміряли їх довжину та ширину з урахуванням збільшення [30].

Розмір частинок емульсій визначали за допомогою лабораторного мікроскопа Granum з відеокамерою Tourcam UCMOS. Збільшення – $\times 10$. Програмне забезпечення для отримання мікросвітлин – TourView 4.10 від TourTek.

Ситовий аналіз. Визначення проводили згідно з ДФУ (2.9.12) [30].

Втрата в масі при висушуванні. Визначення проводили згідно з ДФУ (2.8.17) [30].

Плинність. Визначення проводили згідно з методикою ДФУ (2.9.16) [30].

Насипна густина та густина після усадки порошків. Визначення проводили згідно з методикою ДФУ (2.9.34) [30].

Важкі метали. Визначення проводили згідно з ДФУ (2.4.8 метод А) [30].

Ідентифікація поліекстракту рідкого і поліекстракту сухого.

Методика ідентифікації речовин, схожих за будовою з дубильними речовинами і полісахаридами.

Випробовуваний розчин. 0,05 г екстракту розчиняють у метанолі і доводять тим самим розчинником до 5 мл.

Розчин порівняння. 2,5 мг катехіну Р, 2,5 мг фруктози Р розчиняють у 2,5 мл метанолу Р.

Пластинка: ТШХ- пластинка із шаром силікагелю Р.

Рухома фаза: вода Р – мурашина кислота безводна Р – етилацетат Р (5 : 10 : 85).

Об'єм проби: на лінію старту хроматографічної пластинки наносять 10 мкл випробовуваного розчину (на відстані 1,5 см від краю), 5 мкл розчину порівняння, смугами.

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

Висушування: на повітрі, до зникнення запаху розчинника (сушать у витяжний шафі).

Виявлення: обробляють *анісового альдегіду розчином Р*, нагрівають за температури (100-105) °С протягом 5 хв до проявлення плям. Переглядають у денному світлі.

Методика ідентифікації флавоноїдів і гідроксикоричних кислот у поліекстракті рідкому.

Випробовуваний розчин. 0,05 г поліекстракту поміщають у мірну колбу місткістю 5,0 мл, розчиняють у метанолі і доводять тим же розчинником до мітки.

Розчин порівняння. 1 мг рутину, 5 мг лютеоліну, 5 мг хлорогенової кислоти і 5 мг кавової кислоти розчиняють у 10 мл метанолу.

Пластинка: ТШХ-пластинка із шаром силікагелю Р.

Рухома фаза: бутанол Р – оцтова кислота безводна Р – вода Р (4 : 1 : 2).

Об'єм проби: на лінію старту хроматографічної пластинки наносять 10 мкл випробовуваного розчину, 5 мкл розчину порівняння, смугами.

Відстань, що має пройти рухома фаза: 12 см від лінії старту.

Висушування: на повітрі, до зникнення запаху розчинника 30 хв.

Виявлення: обробляють 5 % розчином алюмінію хлориду в метанолі, висушують у потоці теплого повітря і переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм.

Методика ідентифікації флавоноїдів у поліекстракті сухому.

Досліджуваний розчин. 0,010 г сухого поліекстракту поміщають в мірну колбу на 5 мл, додають 2,5 мл *води Р*, збовтують, доводять об'єм *етанолом (96% об/об) Р* і перемішують.

Розчин порівняння. 1 мг рутину Р, 3 мг *ізокверцитрину* (кверцетин-3-β-D-глюкозид) Р, 3 мг *гіперозиду Р*, 3 мг лютеоліну Р, 3 мг кавової кислоти Р і 3 мг хлорогенової кислоти Р розчиняють у 10 мл метанолу Р. Розчин зберігають у щільно закупореній тарі з темного скла в холодильнику.

На лінію старту хроматографічної пластинки, наносять 15 мкл досліджуваного розчину та 10 мкл розчину порівняння у вигляді смужок довжиною 15 мм (лінія старту на відстані 1,5 см від нижнього краю пластинки, відстань між пробами 1 см). Пластинку з нанесеними пробами сушать на повітрі протягом 5 хв та поміщають у камеру з сумішню розчинників: *етилацетат Р – мурашина кислота безводна Р – оцтова кислота льодяна Р – вода Р* (100 : 11 : 11 : 26). Коли фронт розчинників пройде близько 11 см від лінії старту, пластинку виймають із камери, сушать на повітрі протягом 10 хв. Пластинку обприскують борно-цитратним реактивом, нагрівають за температури 100-105 °С протягом 3 хв та переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм.

На хроматограмі розчину порівняння проявляються з відповідною величиною R_f рутин, гіперозид, кавова кислота, хлорогенова кислота, лютеолін та ізокверцитрин у вигляді відповідних за забарвленням флуоресцентних зон.

Методика проведення випробування БАР схожих за будовою з полісахаридами і дубильними речовинами

Випробовуваний розчин. 10 мг поліекстракту сухого розчиняють у 2 мл води і доводять метанолом *Р* до 5 мл.

Розчин порівняння. 2,5 мг катехіну *Р*, 2,5 мг фруктози *Р* розчиняють у 2,5 мл метанолу *Р*.

Пластинка: ТШХ- пластинка із шаром силікагелю *Р*.

Рухома фаза: вода *Р* – мурашина кислота безводна *Р* – етилацетат *Р* (5 : 10 : 85).

Об'єм проби: на лінію старту хроматографічної пластинки наносять 10 мкл випробуваного розчину (на відстані 1,5 см від краю), 5 мкл розчину порівняння, смугами.

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

Висушування: на повітрі, до зникнення запаху розчинника (сушать у витяжний шафі).

Виявлення: обробляють анісового альдегіду розчином *Р*, нагрівають за температури 100-105 °С протягом 5 хв до проявлення плям. Переглядають при денному світлі.

Кількісне визначення БАР у поліекстракті рідкому

Методика проведення випробування речовин поліфенольної структури схожих за будовою з галовою кислотою

Випробовуваний розчин. 0,100 г екстракту поміщають у мірну колбу місткістю 25,0 мл, доводять об'єм етиловим спиртом до мітки та перемішують.

Розчин порівняння. 0,0398 г кислоти галової поміщають у мірну колбу місткістю 25 мл, розчиняють у 10 мл 70 % спирту етилового та доводять розчин тим же розчинником до мітки. 1 мл отриманого розчину поміщають в мірну колбу місткістю 100 мл, доводять тим же розчинником до мітки та перемішують.

Компенсаційний розчин. Спирт етиловий.

Вимірюють оптичну густину випробовуваного розчину та розчину порівняння на спектрофотометрі за довжини хвилі 264 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм.

Методика визначення загального вмісту танінів.

Проведення операцій екстрагування та розведення здійснюють у захищеному від світла місці.

Наважку 2,000 г рідкого поліекстракту переносять у мірну колбу і доводять об'єм розчину водою *P* до 250 мл. Суміш фільтрують крізь фільтрувальний папір діаметром 125 мм. Перші 50 мл фільтрату відкидають.

Сума поліфенолів. 5 мл фільтрату доводять водою *P* до 25 мл. Суміш 2 мл одержаного розчину, 1 мл фосфорно-молібденово-вольфрамового реактиву *P* і 10 мл води доводять розчином 290 г/л натрію карбонату *P* до об'єму 25 мл. Через 30 хв вимірюють оптичну густину (2.2.25) розчину за довжини хвилі 760 нм (A_1), використовуючи як компенсаційний розчин воду *P*.

Стандартний розчин. Безпосередньо перед випробуванням 50,0 мг пірогалолу *P* розчиняють у воді *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл. 5 мл одержаного розчину доводять водою *P* до об'єму 100 мл. Суміш 2 мл одержаного розчину, 1 мл фосфорно-молібденово-вольфрамового

реактиву Р і 10 мл води Р доводять розчином 290 г/л натрію карбонату Р до об'єму 25 мл.

Через 30 хв вимірюють оптичну густину (2.2.25) розчину за довжини хвилі 760 нм (A_2), використовуючи як компенсаційний розчин воду Р.

Методика кількісного визначення суми флавоноїдів

Вихідний розчин. 2,00 г рідкого поліекстракту помішають у круглодонну колбу місткістю 100 мл і випаровують на водяній бані до майже сухого залишку. Додають 1 мл розчину 5 г/л гексаметилентетраміну Р, 20 мл ацетону, 2 мл хлористоводневої кислоти Р1. Одержану суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 30 хв і фільтрують крізь ватний тампон у колбу. Додають ватний тампон до залишку у круглодонну колбу й екстрагують двома порціями ацетону, по 20 мл кожна, щоразу проводячи кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом 10 хв, і охолоджують. Кожний витяг фільтрують крізь ватний тампон у колбу. Одержані охолоджені об'єднані ацетонові витяжки фільтрують крізь паперовий фільтр у мірну колбу, доводять об'єм розчину ацетоном до 100 мл, обполіскуючи колбу та паперовий фільтр. 20 мл одержаного розчину поміщають у ділильну лійку, додають 20 мл води і струшують суміш із однією порцією 15 мл етилацетату, а потім із трьома порціями, по 10 мл кожна. Одержані етилацетатні витяги об'єднують у ділильній лійці, промивають 2 порціями, по 50 мл кожна, води Р, фільтрують над 10 г натрію сульфату безводного у мірну колбу та доводять об'єм розчину етилацетатом до 50 мл.

Випробовуваний розчин. До 10 мл вихідного розчину додають 1 мл алюмінію хлориду реактиву і доводять розчином 5 % (об/об) оцтової кислоти льодяної у метанолі до об'єму 25 мл.

Компенсаційний розчин. 10 мл вихідного розчину доводять розчином 5 % (об/об) оцтової кислоти льодяної у метанолі до об'єму 25 мл.

Оптичну густину (2.2.25) випробовуваного розчину вимірюють через 30 хв після приготування за довжини хвилі 425 нм відносно компенсаційного розчину.

Кількісне визначенні БАР у поліекстракті сухому

Методика визначення речовин флавоноїдної будови у поліекстракті сухому

Вихідний розчин. 0,200 г поліекстракту помішають у круглодонну колбу місткістю 100 мл, додають 1 мл розчину 5 г/л гексаметилентетраміну Р, 20 мл ацетону, 2 мл хлористоводневої кислоти Р1. Одержану суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 30 хв і фільтрують крізь тампон із вати у колбу. Додають ватний тампон до залишку у круглодонну колбу й екстрагують двома порціями, по 20 мл кожна, ацетону, кожний раз проводячи кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом 10 хв, і охолоджують. Кожний витяг фільтрують крізь ватний тампон у колбу. Одержані охолоджені об'єднані ацетонні витяги фільтрують крізь паперовий фільтр у мірну колбу, доводять об'єм розчину ацетоном до 100 мл, обполіскуючи колбу та паперовий фільтр. 20 мл одержаного розчину поміщають у ділильну лійку, додають 20 мл води і струшують суміш із однією порцією 15 мл етилацетату, а потім із трьома порціями, по 10 мл кожна, етилацетату. Одержані етилацетатні витяги об'єднують у ділильній лійці, промивають 2 порціями, по 50 мл кожна, води Р, фільтрують над 10 г натрію сульфату безводного у мірну колбу та доводять об'єм розчину етилацетатом до 50 мл.

Випробовуваний розчин. До 10 мл вихідного розчину додають 1 мл алюмінію хлориду реактиву і доводять розчином 5 % (об/об) оцтової кислоти льодяної у метанолі до об'єму 25 мл.

Компенсаційний розчин. 10 мл вихідного розчину доводять розчином 5 % (об/об) оцтової кислоти льодяної у метанолі до об'єму 25 мл.

Оптичну густину (2.2.25) випробовуваного розчину вимірюють через 30 хв після приготування за довжини хвилі 425 нм відносно компенсаційного розчину.

Методика проведення випробовування щодо визначення танінів

Проведення операцій екстрагування та розведення здійснюють у захищеному від світла місці.

Наважку 0,500 г сухого поліекстракту поміщають у круглодонну колбу місткістю 250 мл, додають 150 мл *води Р*. Нагрівають протягом 30 хв на водяній бані, охолоджують під проточною водою та кількісно переносять у мірну колбу місткістю 250 мл. Круглодонну колбу обполіскують *водою Р*, промивні води переносять у мірну колбу і доводять об'єм розчину *водою Р* до 250 мл. Дають осадити та рідину фільтрують крізь фільтрувальний папір діаметром 125 мм. Відкидають перші 50 мл фільтрату.

Сума поліфенолів. 5 мл фільтрату доводять *водою Р* до 25 мл. Суміш 2 мл одержаного розчину, 1 мл фосфорно-молібденово-вольфрамового реактиву *Р* і 10 мл *води Р* доводять розчином 290 г / л натрію карбонату *Р* до об'єму 25 мл. Через 30 хв вимірюють оптичну густину (2.2.25) розчину за довжини хвилі 760 нм (A_1), використовуючи як компенсаційний розчин *воду Р*.

Стандартний розчин. Безпосередньо перед випробуванням 50,0 мг *пірогалолу Р* розчиняють у *воді Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл. 5 мл одержаного розчину доводять *водою Р* до об'єму 100 мл. Суміш 2 мл одержаного розчину, 1 мл фосфорно-молібденово-вольфрамового реактиву *Р* і 10 мл *води Р* доводять розчином 290 г/л натрію карбонату *Р* до об'єму 25 мл.

Через 30 хв вимірюють оптичну густину (2.2.25) розчину за довжини хвилі 760 нм (A_2), використовуючи як компенсаційний розчин *воду Р*.

Методи і методики досліджень ЛЗ у формі твердих желатинових капсул

Однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу. Визначення проводили за методикою, наведеною в ДФУ (п. 2.9.5) [30].

Однорідність дозованих одиниць. Визначення проводили за методикою, наведеною в ДФУ (п. 2.9.40) [30].

Тест «Розчинення» для твердих дозованих форм. Визначення проводили за методикою, наведеною в ДФУ (п. 2.9.3) [30].

Вода. Визначення проводили за методикою, наведеною в ДФУ (п. 2.5.12) [30].

Розпадання. Випробовування проводили відповідно до вимог ДФУ (п. 2.9.1) «Розпадання таблеток і капсул». Препарат витримав випробування, якщо всі таблетки або капсули розпалися [30].

Ідентифікація і кількісне визначення БАР у капсулах

Ідентифікація. Визначення флавоноїдів і гідроксикоричних кислот проводили методом ТШХ у системі розчинників бутанол – кислота оцтова льодяна – вода (4 : 1 : 2) з подальшим детектуванням 5 % розчином алюмінію хлориду в метанолі. Хроматограми переглядали в УФ-світлі до і після проявлення реактивом.

Флавоноїди. Визначення проводили методом ТШХ (ДФУ, 2.2.27), використовуючи ТШХ пластинки із шаром силікагелю Р, розміром 7,5×15 см.

Досліджуваний розчин. Наважку вмісту капсули, еквівалентну 10 мг сухого поліекстракту, поміщали в мірну колбу на 5 мл, додавали 2,5 мл води Р, збовтували, доводили об'єм метанолом до позначки, перемішували і фільтрували.

Розчин порівняння. 1 мг рутину Р, 3 мг ізокверцитрину (кверцетин-3-β-D-глюкозид) Р, 3 мг гіперозиду Р, 3 мг лютеоліну Р, 3 мг кавової кислоти Р і 3 мг хлорогенової кислоти Р розчиняли у 10 мл метанолу Р. Розчин зберігали у щільно закупореній тарі з темного скла в холодильнику.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносили 15 мкл досліджуваного розчину та 10 мкл розчину порівняння у вигляді смужок довжиною 15 мм (лінія старту на відстані 1,5 см від нижнього краю пластинки, відстань між пробами 1 см). Пластинку з нанесеними пробами сушили на повітрі протягом 5 хв та поміщали у камеру із сумішню розчинників: етилацетат Р – мурашина кислота безводна Р – оцтова кислота льодяна Р – вода Р (100 : 11 : 11 : 26). Коли фронт розчинників проходив близько 11 см від лінії старту, пластинку виймали з камери та сушили на повітрі протягом 10 хв. Пластинку обприскували борно-цитратним реактивом, нагрівали за температури 100-105 °С протягом 3 хв та переглядали в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм.

На хроматограмі мають проявлятися флуоресцентні зони, розташовані на рівні зон хроматограми розчину порівняння і приблизно відповідати їм за розміром та інтенсивністю забарвлення.

Ідентифікація БАР схожих за будовою з полісахаридами і дубильними речовинами

Проводили методом ТШХ, вміст капсул розчиняли у метанолі, як нерухому фазу використовували тонкошарові пластинки Silica gel 60 фірми «Merk», рухомою фазою служила суміш розчинників вода – мурашина кислота – етилацетат (5 : 10 : 85). Маркерами обрані фруктоза і катехін. Коли фронт розчинників пройшов 10 см, хроматограми сушили на повітрі, обробляли розчином анісового альдегіду, нагрівали за температури 100-105 °С протягом 15 хв і переглядали у денному світлі.

Випробовуваний розчин. Наважку вмісту капсули, еквівалентну 10 мг сухого поліекстракту збовтували з метанолом і доводили тим же розчинником до 5 мл. Розчин фільтрували і використовували фільтрат.

Розчин порівняння. 2,5 мг катехіну Р, 2,5 мг фруктози Р розчиняли у 2,5 мл метанолу Р.

Пластинка: ТШХ-пластинка із шаром силікагелю Р.

Рухома фаза: вода Р – мурашина кислота безводна Р – етилацетат Р (5:10:85).

Об'єм проби: на лінію старту хроматографічної пластинки наносили 10 мкл випробовуваного розчину (на відстані 1,5 см від краю), 5 мкл розчину порівняння, смугами.

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

Висушування: на повітрі, до зникнення запаху розчинника (сушили у витяжний шафі).

Виявлення: обробляли анісового альдегіду розчином Р, нагрівали за температури 100-105 °С протягом 5 хв до проявлення плям. Переглядали у денному світлі.

Кількісне визначення танінів

Проведення операцій екстрагування та розведення здійснювали у захищеному від світла місці. Наважку капсульної маси, еквівалентну 0,500 г сухого поліекстракту, поміщали у круглодонну колбу місткістю 250 мл, додавали 150 мл *води Р*. Нагрівали протягом 30 хв на водяній бані, охолоджували під проточною водою та кількісно переносили у мірну колбу місткістю 250 мл. Круглодонну колбу обполіскували *водою Р*, промивні води переносили в мірну колбу і доводили об'єм розчину *водою Р* до 250 мл. Давали осаду осісти та рідину фільтрували крізь фільтрувальний папір діаметром 125 мм. Перші 50 мл фільтрату відкидали.

Сума поліфенолів. 5 мл фільтрату доводили *водою Р* до 25 мл. Суміш 2 мл одержаного розчину, 1 мл фосфорно-молібденово-вольфрамового реактиву *Р* і 10 мл *води* доводили розчином 290 г/л натрію карбонату *Р* до об'єму 25 мл. Через 30 хв вимірювали оптичну густину (2.2.25) розчину за довжини хвилі 760 нм (A_1), використовуючи як компенсаційний розчин *воду Р*.

Стандартний розчин. Безпосередньо перед випробуванням 50 мг *пірогалолу Р* розчиняли у *воді Р* 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 *Р* і 10 мл *води Р* доводили розчином 290 г/л натрію карбонату *Р* до об'єму 25 мл.

Через 30 хв вимірювали оптичну густину (2.2.25) розчину за довжини хвилі 760 нм (A_2), використовуючи як компенсаційний розчин *воду Р*.

Кількісне визначення суми флавоноїдів

Вихідний розчин. Вміст капсульної маси, еквівалентної 0,200 г сухого поліекстракту, помішають у круглодонну колбу місткістю 100 мл, додають 1 мл розчину 5 г/л гексаметилентетраміну *Р*, 20 мл ацетону, 2 мл хлористоводневої кислоти *Р1*. Одержану суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 30 хв і фільтрують крізь тампон вати у колбу. Додають тампон вати до залишку у круглодонну колбу й екстрагують двома порціями ацетону, по

20 мл кожна, щоразу проводячи кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом 10 хв, і охолоджують. Кожний витяг фільтрують крізь ватний тампон у колбу. Одержані охолоджені об'єднані ацетонові витяги фільтрують крізь паперовий фільтр у мірну колбу, доводять об'єм розчину ацетоном до 100 мл, обполіскуючи колбу та паперовий фільтр. 20 мл одержаного розчину поміщають у ділильну лійку, додають 20 мл води і струшують суміш із однією порцією 15 мл етилацетату, а потім із трьома порціями, по 10 мл кожна, етилацетату. Одержані етилацетатні витяги об'єднують у ділильній лійці, промивають 2 порціями, по 50 мл кожна, води *P*, фільтрують над 10 г натрію сульфату безводного у мірну колбу та доводять об'єм розчину етилацетатом до 50 мл.

Випробовуваний розчин. До 10 мл вихідного розчину додають 1 мл алюмінію хлориду реактиву і доводять розчином 5 % (об/об) оцтової кислоти льодяної у метанолі до об'єму 25 мл.

Компенсаційний розчин. 10 мл вихідного розчину доводять розчином 5 % (об/об) оцтової кислоти льодяної у метанолі до об'єму 25 мл.

Оптичну густину (2.2.25) випробовуваного розчину вимірюють через 30 хв після приготування за довжини хвилі 425 нм відносно компенсаційного розчину.

Методи і методики досліджень емульсій

Органолептичний контроль. Проводять візуальний контроль кольору, однорідності, відсутності механічних включень, а також оцінку смаку (якщо необхідно) та запаху [80].

Визначення загальної маси. Зважування досліджуваних зразків проводили на електронних вагах. Відхилення, допустимі для загальної маси рідких ЛФ становить $\pm 3 \%$ (за загальної маси від 50,0 до 150,0) [80].

Дослідження колоїдної стабільності. Дві пробірки наповнюють на 2/3 об'єму досліджуваною емульсією, зважують, при цьому різниця маси пробірок не має перевищувати 0,2 г. Пробірки витримують у термостаті за температури 42-45 °C протягом 20 хв. Проводять центрифугування в клінічній центрифугі LabAnalyt DM 0412 протягом 5 хв за частоти обертів 5000 та 10000 об/хв.

Стабільність емульсій визначають візуально. Емульсія вважається стабільною, якщо після центрифугування в пробірках спостерігають виділення не більше однієї краплі водної фази чи шару олійної фази не більше ніж 0,5 см [34].

Дослідження термостабільності. Три пробірки діаметром 14 мм і висотою 120 мм наповнюють на 2/3 об'єму досліджуваною емульсією, слідкуючи за тим, щоб не залишалось бульбашок повітря, закривають пробками і поміщують у термостат за температури 40-42 °С. Витримують зразки в термостаті протягом 24 год. У термостаті зразки витримують протягом 24 год. Стабільність визначають візуально. Емульсія вважається стабільною, якщо після термостатування в пробірках спостерігають виділення не більше однієї краплі водної фази чи шару олійної фази не більше ніж 0,5 см [34].

Седиментаційна стійкість протягом терміну зберігання. Досліджувані зразки зберігають за кімнатної температури, щоби візуально оцінюють рівномірність розподілу дисперсних частинок у дисперсійному середовищі. Емульсії екстемпорального виготовлення мають термін придатності 3 доби [34].

Потенціометричне визначення рН. Визначення рН модельних зразків емульсій визначали на рН-метрі рН-150 МИ (Хімтест Україна+) за методикою, викладеною в ДФУ (2.2.3) [30].

Визначення мікронності і монодисперсності емульсій проводили за допомогою приладу лічильника «Nano-Sizer Coultronics» (Франція).

В'язкість. Визначення проводили згідно з ДФУ(2.2.8) на ротаційному електронному віскозиметрі моделі PCE-RVI 2 V1L виробника PCE Instrument з коаксіальними циліндрами Reotest-2 за температури (20 ± 2) та (37 ± 2) °С за стандартною фармакопейною методикою [30].

Методики ідентифікації та кількісного визначення АФІ в розроблених емульсіях.

Методика проведення ідентифікації ефірної олії фенхелю звичайного плодів

Ідентифікацію ефірної олії фенхелю звичайного плодів проводили методом ТШХ за методикою ДФУ. Доведено наявність у модельних зразках розробленої емульсії анетолу і терпеноїдів.

Методика проведення ідентифікації ефірної олії фенхелю звичайного плодів та кмину звичайного плодів

Методика проведення кількісного визначення ефірної олії фенхелю звичайного плодів в емульсії дитячій «Бєбіфєнєл»

До 10 мл емульсії додають 10 мл 0,002 н розчину йодмонохлориду, 1 мл 1 % розчину калію йодиду, 1 мл розчину крохмалю і залишають на 10 хв. Розчин набуває синього забарвлення, титрують 0,002 М розчином натрію тіосульфату до знебарвлення (V_1).

До 10 мл стандартного розчину ефірної олії фенхелю звичайного додають 10 мл 0,002 н розчину йодмонохлориду, 1 мл 1 % розчину калію йодиду, 1 мл розчину крохмалю і титрують 0,002 н розчином натрію тіосульфату до зникнення синього забарвлення (V_2).

До 10 мл води очищеної додають 10 мл 0,002 н розчину йодмонохлориду, 1 мл 1 % розчину калію йодиду, 1 мл розчину крохмалю і через на 10 хв титрують 0,002 М розчином натрію тіосульфату до знебарвлення (V_3).

Методика кількісного визначення суми ефірної олії в емульсії «Ефсікол»

10,0 г препарату поміщають у круглодонну колбу місткістю 500 мл і додають 100 мл *води Р*, переганяють, використовуючи низхідний холодильник, у ділильну лійку, на яку попередньо була нанесена позначка 50 мл. Перегонку припиняють, коли рівень дистиляту досягне позначки 50 мл. Холодильник обполіскують 10 мл *пентану Р*. У дистиляті розчиняють достатню для одержання насиченого розчину кількість *натрію хлориду Р*. Струшують із 3 порціями, по 20 мл кожна, *пентану Р*. Об'єднані пентанові шари висушують, включаючи пентан, що використовували для обполіскування холодильника, над *натрію сульфатом безводним Р* і фільтрують крізь тампон з вати у попередньо зважену круглодонну колбу місткістю 100 мл. Натрію сульфат промивають декілька разів невеликими кількостями *пентану Р*. Пентан обережно видаляють за температури не вище 40 °С. Залишок висушують в ексікаторі над *фосфору (V) оксидом Р* і парафіном за атмосферного тиску та за кімнатної температури протягом 2 год. Залишок зважують (ефірна олія).

Мікробіологічні дослідження

Методика оцінки ефективності антимікробних консервантів

У дослідженнях використовували методику оцінки ефективності антимікробних консервантів, наведену в ДФУ 2.0 (Т. 1, п. 5.1.3, с. 773) [30].

Перед проведенням досліджень проводили досліди на відповідність ростових властивостей поживних середовищ (кількість колоній, що вирости під час посіву відповідної кількості мікроорганізмів). Поживні середовища інокулювали малою кількістю тест-штамів мікроорганізмів (10 - 10^2 колонієутворювальних одиниць (КУО) на мл середовища – КУО/мл). Вихідну культуру кожного із зазначених тест-мікроорганізмів пересівали на поверхню густого соєво-казеїнового поживного середовища під час вирощування бактерій (*S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*), під час вирощування грибів (*C. albicans*, *As. brasiliensis*) пересівали на густе поживне Сабуро-декстрозне середовище без додавання антибіотиків. Результати дослідження наведені у табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Ростові властивості поживних середовищ

Тест-штами мікроорганізмів	Поживні середовища	Умови культивування		Висновок
		температура, °C	термін культивування, год	
<i>S. aureus</i> ATCC 6538	Соєво-казеїновий агар	30-35	24-72	Морфологія колоній і клітин типова
<i>E. coli</i> ATCC 25922	Соєво-казеїновий агар	30-35	24-72	Морфологія колоній і клітин типова
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	Соєво-казеїновий агар	30-35	24-72	Морфологія колоній і клітин типова
<i>C. albicans</i> ATCC 885-653	Сабуро-декстрозний агар	20-25	24-120	Морфологія колоній і клітин типова
<i>A. brasiliensis</i> ATCC 16404	Сабуро-декстрозний агар	20-25	24-120	Морфологія колоній і клітин типова

Принцип методу визначення ефективності консервантів полягає у тому, що в зразки готової ЛФ у первинній упаковці вносять певну кількість тест-мікроорганізмів і зберігають ці зразки за температури від 20 до 25 °C у захищеному від світла місці. Безпосередньо після інокуляції і через визначені проміжки часу (засоби для зовнішнього застосування – 2, 7, 14 і 28 діб)

з інокульованих зразків відбирають проби (звичайно 1,0 г) і визначають число життєздатних мікроорганізмів. Усі дослідження виконували в асептичних умовах.

Як тест-мікроорганізми використовували *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Escherichia coli* ATCC25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Candida albicans* ATCC 885-653, *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404.

Для приготування культур тест-мікроорганізмів робили висіви бактерій на поверхню щільного поживного соєво-казеїнового середовища, якщо висівали гриби, використовували Сабуро-декстрозне поживне середовище без додавання антибіотиків. Культури бактерій *S. aureus* і *P. aeruginosa* інкубували у термостаті ТСО-80 за температури 30-35 °С упродовж 18-24 год, культуру *C. albicans* інкубували за температури 20-25 °С упродовж 2-3 діб, культуру *As. brasiliensis* – за температури 20-25 °С протягом 7 діб.

Для приготування суспензій бактеріальних культур і культури гриба *C. albicans* мікробну масу змивали з поверхні поживного середовища стерильним суспендувальним розчином, що містить 9 г/л натрію хлориду Р, переносили у стерильну пробірку і доводили вміст мікроорганізмів до 10^8 клітин у мл.

Для приготування суспензії культури *As. brasiliensis* використовували стерильний суспендувальний розчин, який містить 9 г/л натрію хлориду Р і 0,5 г/л полісорбату-80 Р та доводили вміст спор до 10^8 у мл. З кожної суспензії відразу після її приготування відбирали пробу і визначали кількість КУО у 1 мл кожної суспензії шляхом прямого висіву на чашки Петрі на щільні поживні середовища, які використовували для початкового вирощування тест-культур.

До кожного тест-зразка, що досліджується, вносили суспензію із вмістом тест-мікроорганізмів з навантаженням 10^8 КУО в 1 мл. У самому зразку мікробне навантаження мало становити від 10^5 КУО/мл до 10^6 КУО/мл.

Критерієм оцінки ефективності антимікробних консервантів було визначення логарифму (lg) зменшення кількості життєздатних клітин мікроорганізмів за відповідний період зберігання після контамінації зразків. Відповідно до вимог ДФУ в препаратах для орального використання логарифм зменшення

числа життєздатних клітин бактерій через 14 діб має складати не менше 3-х, через 28 діб – не має збільшуватись. Логарифм зменшення числа життєздатних клітин грибів за 14 діб має складати не менше 1-го, через 28 діб – не має збільшуватись [30].

Після інокуляції зразків мікроорганізмами (навантаження 10^5 – 10^6 КУО/мл) їх ретельно перемішували для рівномірного розподілення мікроорганізмів у зразку, з кожного зразка відбирали проби: відразу після обсіменіння та через певні інтервали часу (14 і 28 діб) методом прямого посіву висівали на агаризовані поживні середовища на чашки Петрі для визначення кількості життєздатних мікроорганізмів і розрахунку логарифму зменшення кількості життєздатних мікроорганізмів.

Дослідження мікробіологічної чистоти мікроемульсій, кропової води, сухого поліекстракту та капсул

Дослідження мікробіологічної чистоти тест-зразків мікроемульсій, кропової води, сухого екстракту та капсул проводили методом прямого посіву. Було використано такі поживні середовища: № 1 – для вирощування бактерій, № 2 (агар Сабуро) – для грибів, № 3 і 4 – для ентеробактерій, № 8 і 10 – для золотистого стафілококу, № 8 і 9 – для синьогнійної палички.

Для проведення дослідження досліджувані зразки у кількості 10,0 г розчиняли у фосфатному буферному розчині $\text{pH} = 7,0$ таким чином, щоб кінцевий об'єм суспензії був 100 мл.

Поживне середовище № 1 заливали у чашки Петрі діаметром 90 мм і залишали застигати. По 1 мл досліджуваного розчину вносили у дві пробірки з 4 мл розплавленого й охолодженого до температури $(45 \pm 5)^\circ\text{C}$ середовища № 1, швидко перемішували і переносили у чашки Петрі, рівномірно розподіляючи по поверхні. Застиглі зразки 5 днів інкубували в термостаті за температури $(32,5 \pm 2,5)^\circ\text{C}$. Після чого підраховували число колоній, що вирости на кожній чашці (для кожного зразка використовували 10 чашок Петрі), визначали середнє арифметичне, множили на показник розведення і розраховували число бактерій в 1,0 г досліджуваного зразка.

Дослідження наявності грибів і дріжджів здійснювали аналогічно, водночас використовували поживне середовище № 2, інкубацію посівів проводили за температури $(22,5 \pm 2,5) ^\circ\text{C}$ протягом 5 діб.

Наявність бактерій родини *Enterobacteriaceae* визначали, додаючи 10 мл приготовленого розведення до 90 мл рідкого середовища № 3, витримуючи його 24 год за температури $(35 \pm 37) ^\circ\text{C}$. Після інкубації робили пересівання в чашки Петрі зі щільним середовищем № 4 й посіви витримували 3 доби за температури $(35 \pm 37) ^\circ\text{C}$. Після інкубації спостерігали наявність або відсутність росту круглих малинових з металевим блиском чи без нього колоній діаметром від 2 до 4 мм.

Присутність *S. aureus* і *P. aeruginosa* визначали, додаючи 10 мл виготовленого розведення до 90 мл рідкого поживного середовища № 8, гомогенізуючи і витримуючи 24 год за температури $(35 \pm 37) ^\circ\text{C}$. Після інкубації робили пересіви на чашки Петрі зі щільними поживними середовищами № 9 і 10, витримували їх у термостаті 2 доби за температури $(35 \pm 37) ^\circ\text{C}$. Після інкубації спостерігали наявність або відсутність росту зеленуватих колоній на середовищі № 9 і золотаво-жовтих колоній, оточених жовтими зонами, на середовищі № 10.

Дослідження антимікробної дії кропової води. Мікробіологічні властивості експериментальних зразків кропової води вивчали *in vitro* методом двократних серійних розведень у концентрації 1 мг/мл. Як розчинник використовували фізіологічний розчин, 40 та 70 % етанол. Як тест-штами використовували еталонні штами з американської типової колекції референс-культур: *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *K. pneumoniae* NCTC 5055, *C. albicans* ATCC 885-653. Бактеріальні культури тест-штамів культивували на м'ясо-пептонному агарі за температури $37 ^\circ\text{C}$ протягом 24 год, культури грибів – на агарі Сабуро – $25 ^\circ\text{C}$ протягом 48 год. Для їх вирощування та проведення досліджень використовували відповідні живильні середовища, зазначені в національній частині ДФУ – середовище № 1 – під час вивчення антибактеріальної активності і середовище № 2 – під

час вивчення протигрибкової активності зразків. Готували зразки мікробних культур, для чого змивали мікробну масу з поверхні поживного середовища стерильною суспендувальною рідиною, що містить 9 г / л натрію хлориду R і 1 г/л пептону. Мікробне навантаження складало 10^5 колонієутворювальних одиниць мікроорганізмів в 1 мл (КУО/мл).

Чистоту кожної культури мікроорганізму було підтверджено за типовими морфологічними, тинкторіальними, культуральними та біохімічними властивостями.

Досліди проводили шляхом дворазових розведень тест-зразків у 2 мл м'ясопептонного бульйону (МПБ середовище № 1) (загалом 10 пробірок). Для кожного розведення використовували окрему піпетку. Після цього в кожну пробірку вносили по 0,2 мл мікробної суспензії кожного тест-штаму з відповідною кількістю мікробних клітин. Додатково готували контроль: 2 пробірки з 2 мл використаного середовища в кожній – контроль середовища; 2 пробірки з 2 мл використаного середовища, в яке теж вносили 0,2 мл мікробної суспензії кожного тест-штаму – контроль росту тест-мікроорганізмів.

Посіви поміщали в термостат за температури 35 °C на 18-24 год. Результати визначали візуально за наявністю або відсутністю каламутності середовища в пробірках. Концентрація препарату в останній пробірці з прозорим середовищем (відсутність видимого неозброєним оком росту тест-штаму) відповідала МК препарату. У контролі росту тест-мікроорганізму має спостерігатися ріст мікроорганізмів; контроль середовища має бути стерильним.

Отримані дані аналізували методами варіаційної статистики. Прийнято рівень значущості $p \leq 0,05$.

Дослідження проведення випробування на *мікробіологічну чистоту експериментальних зразків кропивої води* та придатності методики проводили згідно з вимогами ДФУ 2.0 (2.6.12., 2.6.13).

Як поживні середовища були використані МПА з 1 % глюкозою (середовище № 1) – для росту бактерій; агар Сабуро (середовище № 2 з антибіотиками бензилпеніциліном або тетрацикліном з розрахунку 100 мг на 1000 мл

середовища) – для росту грибів; середовище № 3 – середовище збагачення для ентеробактерій; агар Ендо (середовище № 4) та вісмутсульфітний агар (середовище № 5) – для диференціювання представників родини ентеробактерій; середовище з феноловим червоним (середовище № 6) – для визначення ферментації глюкози; середовище № 7 – для визначення відновлення нітратів у нітрити; середовище № 8 – для *P. aeruginosa* та *S. aureus*; середовище № 9 – для виявлення пігменту *P. aeruginosa*; сольове середовище з манітом (середовище № 10) – для ідентифікування *S. aureus*.

Для дослідження були використані такі тест-мікроорганізми: *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *S. typhimurium* 144, *B. subtilis* ATCC 6633, *Ps. aeruginosa* ATCC 9027, *C. albicans* ATCC 885-653, *A. niger* ATCC 704. рН суспензії препарату в розведенні 1 : 10 у буферному розчині з натрію хлоридом і пептоном становить 7,0.

Для визначення загального числа життєздатних аеробних бактерій готували окремо робочу суспензію кожного тест-мікроорганізму (бактерій), яка містила близько 100 КУО/мл: добову культуру кожного тест-мікроорганізму (бактерій) змивали буферним розчином з натрію хлоридом і пептоном рН 7,0, стандартизували до 10 Од (1 млн мікр. тіл в 1 мл) та доводили суспензію до 100КУО/мл типовою нейтралізувальною рідиною.

По 10 мл проби зразка в розведенні 1 : 10 вносили в три стерильні мірні контейнери, доводили об'єм до 100 мл робочими суспензіями тест-мікроорганізмів у типовій нейтралізувальній рідині: в 1-й контейнер – *B. subtilis* ATCC 6633, в 2-й – *S. aureus* ATCC 25923, у 3-й – *E. coli* ATCC 25922.

Вміст кожного контейнера суспендували і проводили посів по 1 мл зразка методом двошарового висівання паралельно на дві чашки Петрі з густим живильним середовищем № 1. Одночасно проводили посів цим самим методом по 1 мл кожної робочої суспензії тест-мікроорганізмів на густе живильне середовище № 1 (контроль). Посіви інкубували згідно з вимогами ДФУ.

Після закінчення інкубації обчислювали середнє арифметичне значення кількості колоній на двох чашках Петрі в кожному досліді і контролі.

Розроблення методики для визначення загального числа життєздатних грибів. Готували окремо робочу суспензію кожного тест-мікроорганізму (грибів), яка містила близько 100 КУО/мл: добову культуру кожного тест-мікроорганізму (грибів) змивали буферним розчином натрію хлоридом і пептону з рН 7.0, стандартизували до 10 Од (1 млн мікр. тіл в 1 мл) та доводили суспензію до 100 КУО/мл типовою нейтралізуючою рідиною.

По 10 мл проби зразка в розведенні 1 : 10 вносили в три стерильні мірні контейнери, доводили об'єм до 100 мл робочими суспензіями тест-мікроорганізмів у типовій нейтралізуючій рідині: в 1-й контейнер – *C. albicans* ATCC 885-653, в 2-й – *A. niger* ATCC 704.

Вміст кожного контейнера суспендували і проводили посів по 1 мл зразка методом двошарового висівання паралельно на дві чашки Петрі з густим живильним середовищем № 2. Одночасно проводили посів цим самим методом по 1 мл кожної робочої суспензії тест-мікроорганізмів на густе живильне середовище № 2 (контроль). Посіви інкубували згідно з вимогами ДФУ. Після закінчення інкубації обчислювали середнє арифметичне значення кількості колоній на двох чашках Петрі в кожному досліді і контролі.

Розроблення методики для визначення на окремі види мікроорганізмів. Готували окремо робочу суспензію кожного тест-мікроорганізму (*E. coli* ATCC 25922, *S. typhimurium* 144, *S. aureus* ATCC 25923, *P. aeruginosa* ATCC 25853), яка містила близько 1000 КУО/мл. Змішували рівні об'єми кожної суспензії з метою отримання суміші з мікробним навантаженням близько 100 КУО/мл кожного тест-мікроорганізму.

У чотири стерильні мірні контейнери вносили: у 1-й і 3-й по 1,0 г проби препарату в розведенні 1 : 100 типовою нейтралізуючою рідиною (дослід), в 2-й і 4-й – по 1 мл типової нейтралізуючої рідини (контроль). У 1-й і 2-й контейнери додавали стерильне живильне середовище № 3, у 3-й і 4-й контейнер – стерильне середовище № 8 до об'єму 100 мл. У кожний контейнер додавали по 0,4 суміші робочої суспензії тест-мікроорганізмів. Вміст кожного контейнера перемішували й інкубували за температури від 35 до 37 °С від 18 до

24 год. Після закінчення терміну інкубації виявляли кожен тест-мікроорганізм у відповідному живильному середовищі (у живильному середовищі № 3 – *E. coli* і *S. typhimurium*, у живильному середовищі № 8 – *S. aureus* і *P. aeruginosa*) з використанням методів, що описані у ДФУ.

Мікробіологічна чистота капсул. Випробовування проводили відповідно до вимог загальної статті ДФУ, 2.6.12, 2.6.13, 5.1.4. Загальне число аеробних мікроорганізмів, ТАМС (2.6.12): критерій прийнятності – не більше 10^5 КУО/мл. Загальне число дріжджових та плісневих грибів, ТУМС (2.6.12): критерій прийнятності – не більше 10^4 КУО/мл. *E. coli* – відсутність в 1,0 г. *Salmonella* – відсутність у 25,0 г [30].

Фармакологічні дослідження [77]. *Модель відтворення виразкового оцтовокислого коліту.* При введенні в просвіт товстої кишки 10 % розчину оцтової кислоти розвивається запально-деструктивний процес. Модель описана Fitzpatrick L. R. та співавт. (1990 р.) [179]. Дослідження проводили на щурах. Тварин витримували голодними з вільним доступом до води протягом 36 год. Пацюків наркотизували внутрішньочеревним введенням барбамілу в дозі 0,8 мл/кг і на попередньо остриженій та обробленій йодом ділянці проводять лапаратомію. У місці з'єднання сліпої та товстої кишок накладали затискач. У просвіт товстої кишки вводили 0,5 мл 10 % розчину оцтової кислоти і через 10 с - 3 см³ повітря. Розріз вшивали та обробляли шкіру розчином йоду. Після закінчення досліду (на 7-9 добу) тварин декапітували, стан слизової оболонки вивчали на сегменті товстої кишки завдовжки 6 см.

Ступінь пошкодження оцінювали у балах за шкалою: 0 – видимих ушкоджень немає; 1 – місцеве локалізоване запалення; 2 – значне запалення без виразок; 3 – запалення з 1 виразкою розміром менше 1 см; 4 – запалення з 2 і більше виразками розміром менше 1 см; 5 – запалення з 2 і більше виразками розміром від 1 до 2 см вздовж кишки; 6-10 – додається по 1 балу на кожен см виразки після початкових 2 см.

Дослідження гострої та хронічної токсичності розроблених препаратів. Проведення доклінічних досліджень розроблених лікарських препаратів

здійснювали біотестуванням із використанням інфузорій *Paramecium caudatum*, що дає можливість оцінити ступінь токсичності речовини для теплокровних за реакціями зміни рухомості інфузорій, загибелі популяції монокультури та швидкості розмноження клітин. *P. caudatum* є зручними об'єктами для досліджень, а отримані результати мають високий коефіцієнт кореляції з даними подібних досліджень на мишах, щурах, кроликах та ін. тварин. Зручність використання інфузорій пояснюється легкістю проникнення дослідних розчинів певної концентрації через відсутність вибіркової харчової здатності. Коли в клітину потрапляє токсична речовина, інфузорія стає сильно збудженою або навпаки менш рухливою, втрачає орієнтацію в просторі, змінює форму та розмір тіла, внаслідок чого порушуються функції поділу, потім вона сповільнюється та гине.

Біотестування проводили на основі аналізу росту популяції інфузорій та порівняння їхньої реакції на підвищені концентрації дослідних зразків.

Монокультуру *P. caudatum* культивували у розчині Лозина-Лозинського за температури 25 °C з використанням дріжджів для живлення.

Гостру токсичність дослідних зразків оцінювали за їхнім впливом на активність інфузорій протягом 24-годинної експозиції. В експериментах використовували базові 1 % розчини розроблених препаратів. Критерієм визначення токсичності слугував час від початку дії дослідного зразка до загибелі інфузорій, факт якої констатують на підставі повного припинення руху та наявності ознак розпаду клітин, що оцінювали під мікроскопом. Оцінка ступеня токсичності дається за часовим інтервалом: загибель протягом 3 хв – об'єкт гостро токсичний, до 10 хв – токсичний, до 3 год – слабо токсичний. Якщо через 3 год інфузорії залишаються рухливими, дослідний зразок не токсичний.

Через потенційні мембраностабілізуючі властивості БАР, що входять до складу розроблених лікарських форм, вивчали вплив токсикантів на клітини інфузорій при додаванні дослідних зразків. Як токсиканти використовували клітинні отрути, що пошкоджують мембрани клітин – 1 % розчин перексиду водню та 14 % розчин етанолу. Про позитивні мембраностабілізуючі

властивості дослідних зразків свідчитиме більший час рухової активності інфузорій у зразках з їхнім додаванням у порівнянні із контролем з додаванням виключно токсикантів.

Оцінку зразків у хронічному експерименті проводили протягом 96 год за параметрами зміни рухової активності інфузорій та кількості клітин, що підраховували у лічильній камері під мікроскопом [37, 243].

Валідацію аналітичних методик і випробувань проводили згідно з ДФУ (5.3.N.2) [30].

Статистичний аналіз результатів біологічних випробувань і кількісних визначень здійснювали за вимогами ДФУ (5.3), програмне забезпечення: Excel 2021, StatisticKingdom [30].

Висновки до розділу 2

1. Теоретично обґрунтовано загальний методологічний підхід до розроблення оригінальних лікарських препаратів на основі лікарської рослинної сировини, стабільних під час зберігання, безпечних, з вираженою специфічною активністю для тривалого застосування у схемі комплексної терапії запальних захворювань кишечника, зокрема і хронічного неспецифічного виразкового коліту.

2. Наведено короткий опис лікарської рослинної сировини, ефірних олій та допоміжних речовин, що були використані в експериментальних дослідженнях.

3. Наведено методики або посилання на визначення:

- фізичних і фізико-хімічних показників: густини, показника рН, важких металів, в'язкості, ідентифікації та кількісного визначення основних діючих речовин (суми флавоноїдів і поліфенольних сполук та гідроксикоричних кислот), консерванта;

- фармакотехнологічних показників: ситового аналізу, насипної маси, коефіцієнта поглинання екстрагенту; насипної густини та густини після усадки

порошків, однорідності дозованих одиниць; плинності; однорідності маси доз, що витягаються із багатодозових контейнерів, однорідності маси для одиниці дозованого лікарського засобу, тесту «Розчинення» для твердих дозованих форм, розпадання таблеток і капсул;

– біологічних властивостей: антимікробної активності, мікробіологічної чистоти, нешкідливості та специфічної активності розроблених препаратів.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Шмалько О. О., Вишневська Л. І. Дизайн експериментальних досліджень при отриманні багатокомпонентних екстракційних субстанцій та препаратів. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології*: матеріали зб. наук. праць X Міжнар. наук.-практ. конф., присвяченої 60-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора Гладуха Є. В. (м. Харків, 10-11 трав. 2023 р.). Х.: НФаУ, 2023. С. 10-15. (Особистий внесок: аналіз нормативних документів, вибудовування алгоритму роботи, написання статті).

2. Шмалько О. О., Вишневська Л. І. Раціональний дизайн – новітня технологія розроблення ліків на основі рослинної сировини. *Формування Національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти, теорії та практики*: матеріали VII Всеукр. наук.-освіт. internet-конф. з міжнар. участю (м. Харків, 13-14 берез. 2024 р.). НФаУ. 2024. С. 547.

3. Шмалько О. О., Вишневська Л. І. Раціональний підхід у розробленні лікарських препаратів на основі рослинної сировини. *Сучасні досягнення експериментальної, клінічної, екологічної біохімії та молекулярної біології*: збірник публікацій I Міжнар. наук.-практ. online конф., присвяченої 85-річчю з дня заснування кафедри біохімії (м. Харків, 7 берез. 2024 р.) Х. : НФаУ, 2024. С. 564–565.

РОЗДІЛ 3

МАРКЕТИНГОВЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ РОЗРОБКИ ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ КОЛІТІВ

3.1 Аналіз ринку лікарських засобів, які застосовуються в терапії колітів

На першому етапі аналізу ринку ЛЗ, які можуть бути застосовані в лікуванні гострих і хронічних колітів, а також з метою усунення окремих симптомів захворювань кишечника, нами виділено групи ЛЗ за АТС класифікацією. Раніше нами було проведено дослідження асортименту ЛП для лікування функціональних шлунково-кишкових розладів на фармацевтичному ринку України у сегменті груп A03A X – Інші препарати для застосування у разі функціональних шлунково-кишкових розладів та A03A X13 – Силікони [117]. Однак, ЛЗ для лікування симптомів колітів належать до значно ширшої низки груп за АТС класифікацією з класу А Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм, які й були обрані нами для аналізу ринку [285, 389]:

A03 Засоби, що застосовуються у разі функціональних шлунково-кишкових розладів

A03A Засоби, що застосовуються у разі функціональних розладів з боку шлунково-кишкового тракту

A03A A Синтетичні антихолінергічні засоби, естерифіковані третинні аміни

A03A B Синтетичні антихолінергічні засоби, четвертинні амонійні сполуки

A03A D Папаверин та його похідні

A03A X Інші препарати для застосування у разі функціональних шлунково-кишкових розладів

A03B Прості препарати беладони та її похідних

A03B A Алкалоїди беладони, третинні аміни

A03B B Напівсинтетичні алкалоїди беладони, четвертинні амонійні сполуки

A03D Спазмолітичні засоби в комбінації з аналгетиками

A03D A Синтетичні антихолінергічні засоби в комбінації з аналгетиками

- A03D B Беладона та її похідні в комбінації з аналгетиками
- A03D C Інші спазмолітики в комбінації з аналгетиками
- A03E Спазмолітичні та антихолінергічні засоби в комбінації з іншими препаратами
- A03E D Спазмолітики в комбінації з іншими препаратами
- A03F Стимулятори перистальтики (пропульсанти)
- A03F A Стимулятори перистальтики
- A07 Антидіарейні препарати; засоби, що застосовуються для лікування інфекційно-запальних захворювань кишечника
- A07E Протизапальні засоби, що застосовуються у разі захворювань кишечника
- A07E A Кортикостероїди локальної дії
- A07E C Кислота аміносаліцилова та подібні засоби
- A07E F Мікробні протизапальні препарати
- A07F Антидіарейні мікробні препарати
- A07X Інші антидіарейні засоби
- A09 Засоби замісної терапії, що застосовуються у разі розладів травлення, включаючи ферменти
- A09A Засоби, що покращують травлення, включаючи ферменти
- A14B Нестероїдні анаболічні засоби
- A16 Інші засоби, що впливають на травну систему та метаболічні процеси
- A16A Інші засоби, що впливають на систему травлення та метаболічні процеси

На першому етапі маркетингових досліджень проаналізовано Державний реєстр лікарських засобів України (табл. 3.1) (Додаток А) станом на 01.02.2019 р.

Загалом у обраних групах зареєстровано 138 торгових найменувань ЛЗ. Із них 93 мають спазмолітичну дію, впливають на усунення метеоризму (віт-рогінна дія), знеболювальну; 22 препарати мають протизапальну дію, і деякі препарати нормалізують мікрофлору, мають регенерувальну, репаративну дію.

У табл. 3.2 наведено результати маркетингового аналізу зареєстрованих в Україні ЛЗ для лікування гострого і хронічного колітів згідно з обраними АТС груп за основною діючою речовиною (МНН), їх лікарською формою, країною, в якій виробляються, і основною фармакотерапевтичною дією.

Таблиця 3.2

Результати маркетингового аналізу зареєстрованих в Україні лікарських засобів для лікування гострого і хронічного колітів

Основна діюча речовина (МНН)	Лікарська форма, %	Країна-виробник	Основна фармакотерапевтична дія
% від загальної кількості зареєстрованих			
1	2	3	4
A03A А Синтетичні антихолінергічні засоби, естерифіковані третинні аміни (66 торгових найменувань)			
Carum carvi (2 %) Comb drug (8 %) Drotaverine (30 %) Foeniculum vulgare (2 %) Mebeverine (10 %) Otilonium bromide (2 %) Papaverine (11 %) Phenicaberan (2 %) Pinaverium bromide (2 %) Platyphylline (3 %) Prifinium bromide (3 %) Silicones (25 %)	Капсули (11 %) Краплі (9 %) Плоди (2 %) Суспензія (3 %) Сироп (1 %) Супозиторії (2 %) Розчин для ін'єкцій (15 %) Таблетки (23 %)	ЄС (25 %) Індія (3 %) Йорданія (2 %) Україна (35 %)	Спазмолітична, вітрогінна
A03B Прості препарати беладони та її похідних (3 торгові найменування)			
Atropine (100%)	Розчин для ін'єкцій (100 %)	Україна	Симптоматична спазмолітична
A03D Спазмолітичні засоби в комбінації з анальгетиками (2 торгових найменування)			
Pitofenone and analgesics	Розчин для ін'єкцій (50 %) Таблетки (50 %)	Індія	Спазмолітична, знеболювальна
A03E Спазмолітичні та антихолінергічні засоби в комбінації з іншими препаратами (22 торгових найменування)			
Butylscopolamine (14 %) Comb drug (45 %) Pitofenone and analgesics (41 %)	Краплі оральні (5 %) Розчин для ін'єкцій (18 %) Супозиторії (5 %) Таблетки (82 %)	ЄС (27 %) Індія (18 %) Україна (55 %)	Спазмолітична і знеболювальна
A07E Протизапальні засоби, що застосовуються у разі захворювань кишечника (31 торгове найменування)			
Budesonide (6 %) Mesalazine (32 %) Sulfasalazine (10 %) Comb drug (3 %) Lactic acid producing organisms, combinations (36 %) Saccharomyces boulardii (6 %)	Гранули пролонгованої дії (6 %) Капсули (23 %) Краплі оральні (3 %) Піна ректальна (3 %) Суспензія оральна (23 %) Суспензія ректальна (3 %) Супозиторії ректальні (10 %) Таблетки (26 %)	ЄС (87 %) Індія (10 %) Канада (3 %)	Протизапальна; відновлення слизової оболонки; нормалізація мікрофлори

Продовження табл. 3.2

1	2	3	4
A09A Засоби, що покращують травлення, включаючи ферменти (2 торгових найменування)			
Comb drug (100 %)	Драже (50 %) Таблетки (50 %)	Індія (100 %)	Усунення диспепсії
A14B Нестероїдні анаболічні засоби (4 торгових найменування)			
Methyluracil* (100 %)	Супозиторії ректальні (75%) Таблетки (25%)	Україна	Регенерувальна дія у комплексному лікуванні
A16A Інші засоби, що впливають на систему травлення та метаболічні процеси (8 торгових найменувань)			
Comb drug	Лікарська рослинна сировина	Україна	Спазмолітична, протизапальна; стимулює репаративні процеси у слизовій оболонці шлунка та дванадцятипалої кишки, регулює функції травного тракту, нормалізує моторику кишечника

Так, у групі A03A А Синтетичні антихолінергічні засоби, естерифіковані третинні аміни зареєстровано 66 торгових найменувань, з-поміж яких найбільший відсоток належить діючій речовині Drotaverine (30 %), друге місце посідає Silicones (25 %). З-поміж ЛФ найбільший відсоток мають таблетки (23 %) та розчин для ін'єкцій (15 %). Виробники цієї групи – Україна (35 %) та країни ЄС (25 %).

Групи A03B Прості препарати беладони та її похідних та A03D Спазмолітичні засоби в комбінації з аналгетиками представлені відповідно 3 та 2 торговими найменуваннями: Atropine 100 % – розчин для ін'єкцій та Pitofenone and analgesics розчин для ін'єкцій (50 %) і таблетки (50 %).

До групи A03E Спазмолітичні та антихолінергічні засоби в комбінації з іншими препаратами увійшло 22 торгових найменування, з-поміж яких 45 % – це комбіновані ліки і 41 % Pitofenone and analgesics. За ЛФ найбільше таблеток (82 %). Найбільша кількість ЛП виробляється Україною (55 %).

Оскільки всі препарати підгрупи A03 мають спазмолітичну дію і більшість вітрогінну, в подальшому доцільно поєднати їх в одну групу.

Аналіз структури групи A03 за діючою речовиною наведений на рис. 3.1-3.3.

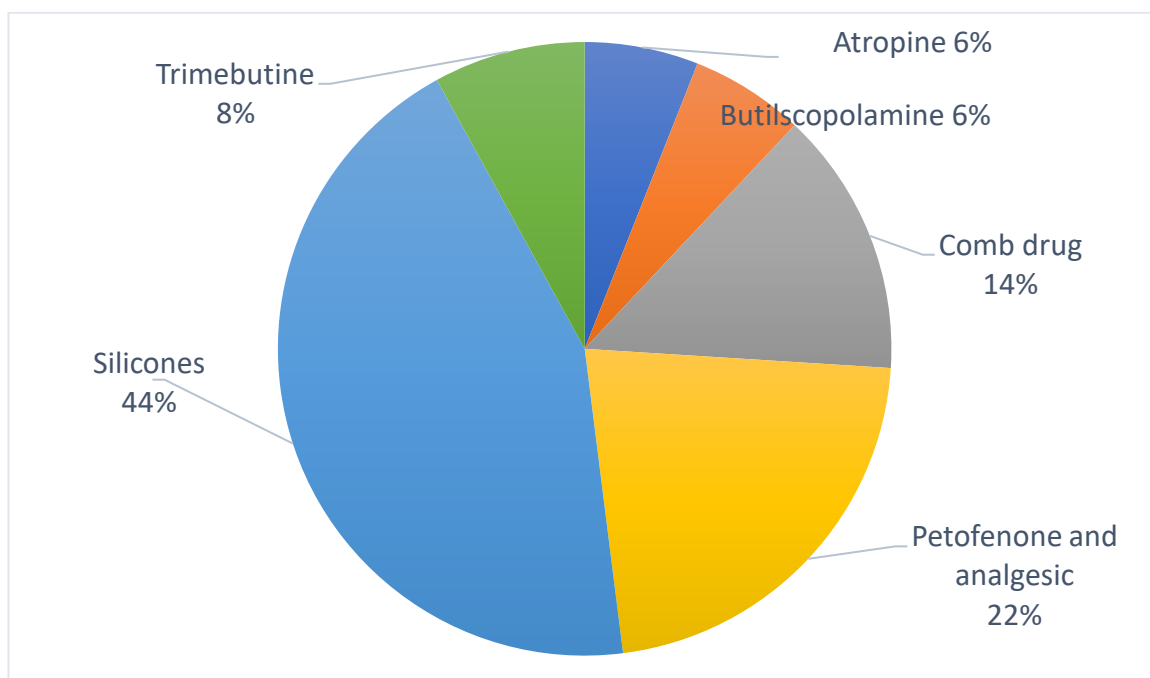


Рис. 3.1 Розподіл зареєстрованих препаратів групи А03 за діючою речовиною

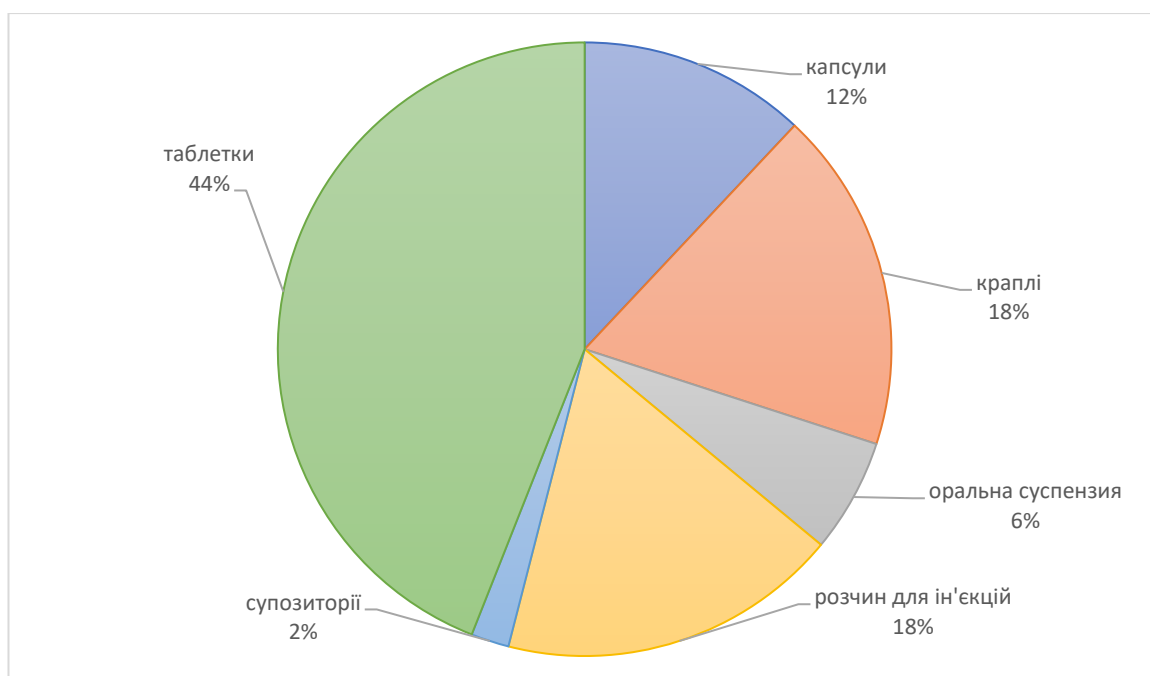


Рис. 3.2 Розподіл зареєстрованих препаратів групи А03 за лікарською формою

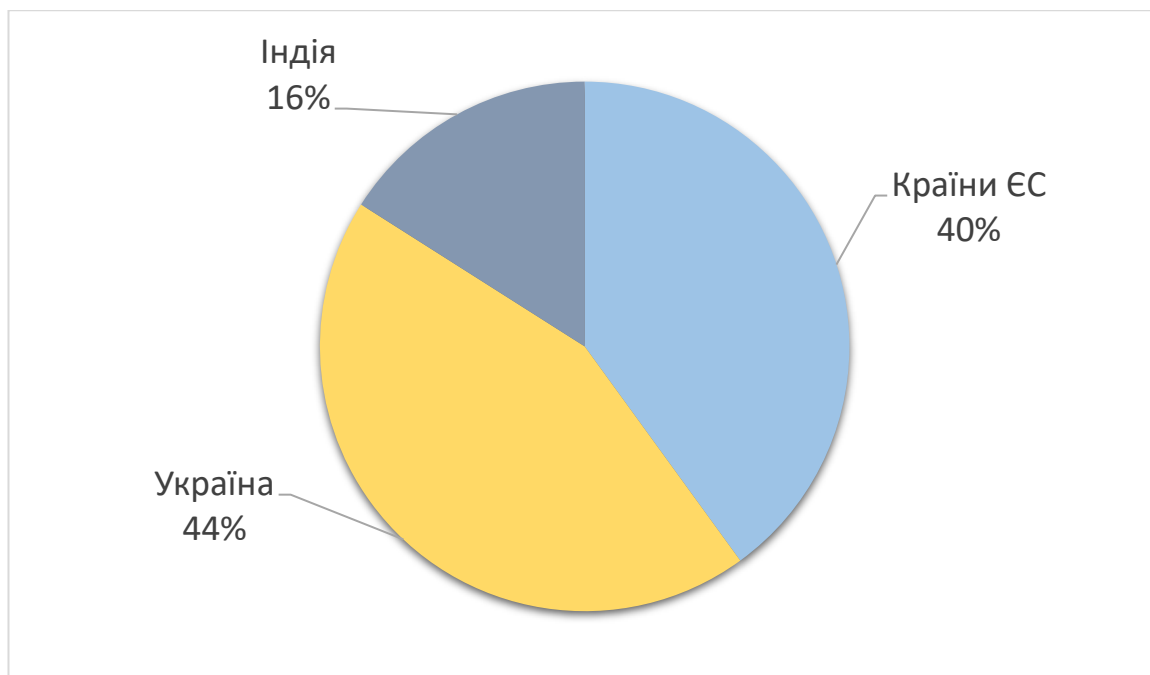


Рис. 3.3 Розподіл зареєстрованих лікарських препаратів групи A03 за країнами-виробниками

Дані рис. 3.1 показують, що більшість зареєстрованих МНН – це симетикон (Silicones), його частка – 44 %. Друге місце посідає Pitofenone and analgesics (22 %), третє – комбіновані ЛЗ, які містять рослинний компонент (14 %).

З-поміж ЛФ (рис. 3.2) найбільшу частку складають таблетки (44 %), по 18 % краплі та розчин для ін'єкцій.

Досить високий відсоток цієї групи препаратів виробляється в Україні (22 %), у країнах ЄС (20 %), надходять з Індії (8 %) (рис. 3.3).

Найбільший інтерес для нашого дослідження з урахуванням складу розробленого нами препарату є група A07E Протизапальні засоби, що застосовуються у разі захворювань кишечника, яких зареєстровано 31 торговельне найменування, з них 21 препарат є протизапальним, 10 препаратів нормалізують мікрофлору кишечника і відновлюють слизову оболонку. З огляду на виокремлення препаратів із протизапальною дією доцільним є аналіз саме цієї частини групи (рис. 3.4).

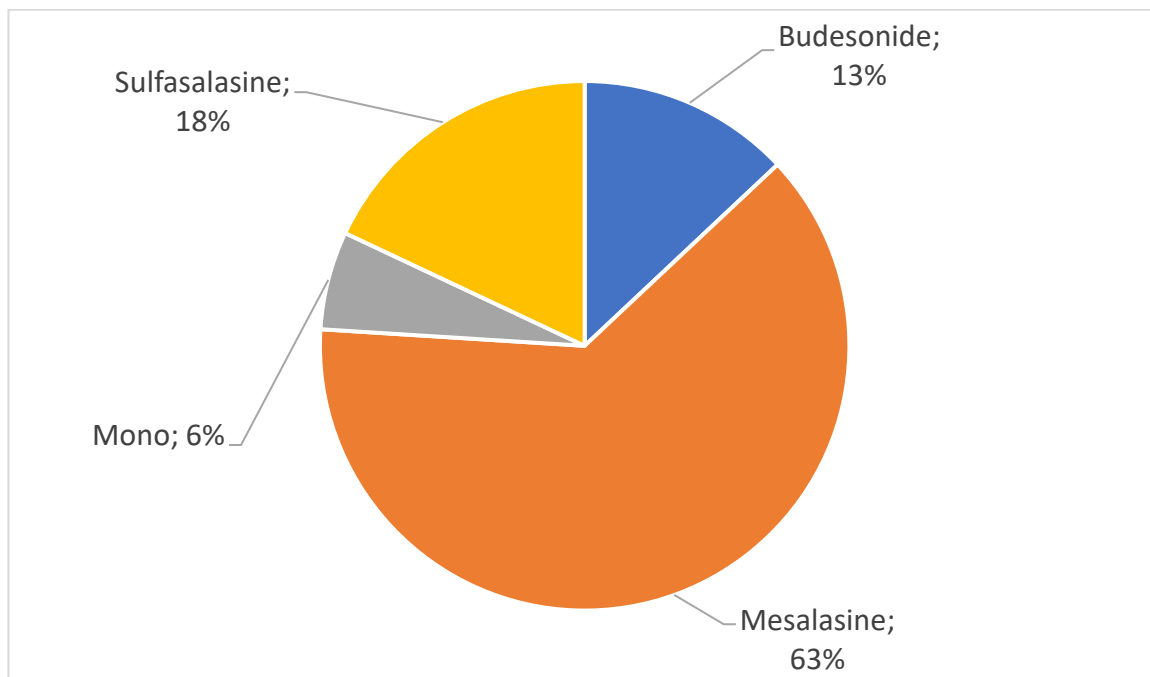


Рис. 3.4 Розподіл зареєстрованих лікарських препаратів групи A07E з протизапальним ефектом за діючою речовиною

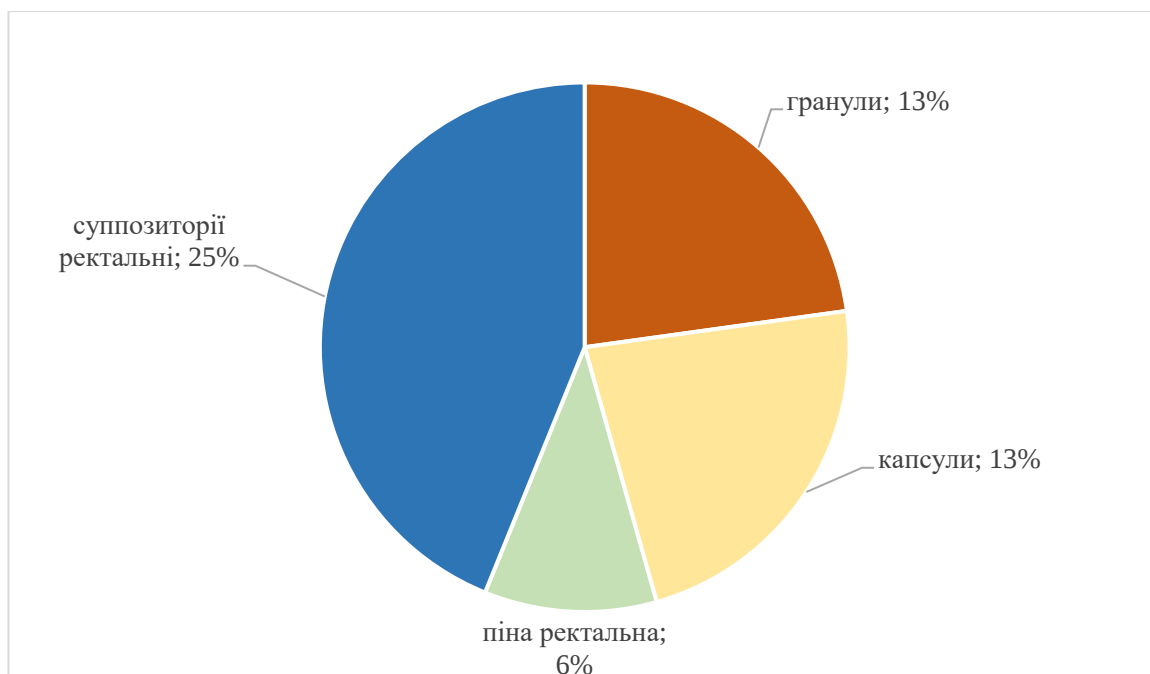


Рис. 3.5 Розподіл зареєстрованих препаратів групи A03 з протизапальним ефектом за лікарською формою

Як видно з рис. 3.6, у цій групі відсутні препарати вітчизняного виробництва. Абсолютна більшість виробників – ЄС (94 %) і один надходить з Індії (6 %).

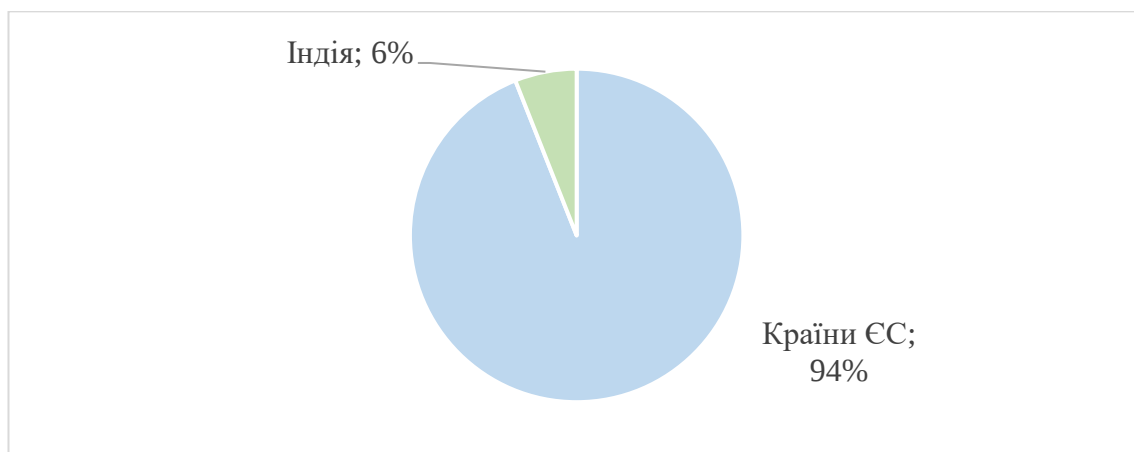


Рис. 3.6 Розподіл зареєстрованих лікарських препаратів групи А03 з протизапальним ефектом за країнами-виробниками

Звертає на себе увагу практична відсутність на ринку ЛП з репаративною дією, які внесені до групи А14В Нестероїдні анаболічні засоби. Таку дію має вітчизняний препарат Метилурацил у супозиторіях ректальних і таблетках.

До групи А16А Інші засоби, що впливають на систему травлення та метаболічні процеси, віднесені здебільшого препарати рослинного походження, з-поміж яких Квітки ромашки, Супліддя вільхи, Гастрофіт тощо [285, 389].

Нами проведений окремий аналіз зареєстрованих ЛЗ на основі рослинної сировини (табл. 3.3).

Отже, на ринку зареєстровано всього 9 торгових назв препаратів на основі ЛРС, що складає 5 % від усіх зареєстрованих ЛЗ, які застосовуються для лікування колітів (рис. 3.7).

Таблиця 3.3

**Лікарські засоби на основі лікарської рослинної сировини,
які застосовують для лікування колітів**

ЛЗ	Склад	Виробник	Фармакотерапевтична дія відповідно до інструкції до застосування
1	2	3	4
A03A А Синтетичні антихолінергічні засоби, естерифіковані третинні аміни			
Гастритол «Др. Кляйн»	Рідкий екстракт трави перстачу гусячого (0,5:1) Рідкий екстракт коренів солодки (0,5:1) Рідкий екстракт коренів дягелю (0,5:1) Рідкий екстракт трави кардобенедикту (0,5:1) Рідкий екстракт трави полину гіркого (0,5:1) Рідкий екстракт квітів ромашки лікарської (0,5:1) Рідкий екстракт трави звіробою звичайного	Др. Густав Кляйн ГмбХ & Ко. КГ (Німеччина)	Спазмолітична, протизапальна, вітрогінна
Бекарбон	Екстракт беладони	ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» (Україна)	Спазмолітична, знеболювальна
Бесалол	Екстракт беладони	ТОВ ФК «Здоров'я» (Україна)	Спазмолітична, протизапальна
Шлункові краплі	Настоянка валеріани Настоянка полину Настоянка м'яти перцевої Настоянка беладони	ТОВ «Тернофарм» (Україна)	Спазмолітична, знеболювальна, покращує травлення
A16A Інші засоби, що впливають на систему травлення та метаболічні процеси			
Вільхи супліддя	Супліддя вільхи	ПрАТ «Ліктрави» (Україна)	В'яжуча, дезінфікувальна, протизапальна, десенсибілізувальна і кровоспинна; сприяє зменшенню бродильних і гнильних процесів у разі хронічних захворювань ШКТ, а також епітелізації слизових оболонок
Гастрофіт	Кореневища айру Корені алтеї Квітки цмину піщаного Квітки бузини чорної Трава звіробою Квітки календули (нагідок лікарських) Листя кропиви Листя м'яти холодної Трава полину гіркого Квітки ромашки Плоди софори японської Корені солодки Трава деревію Листя шавлії Плоди шипшини	ТОВ «Науково-виробнича фармацевтична компанія «ЕЙМ»» (Україна)	Спазмолітична; стимулює репаративні процеси у слизовій оболонці шлунка та дванадцятипалої кишки, регулює функції травного тракту, нормалізує моторику кишечника

Продовження табл. 3.3

1	2	3	4
Калган	Кореневища перстачу	ПрАТ «Ліктрави» (Україна)	В'язуча, бактерицидна, протизапальна
Ромашки квітки	Ромашки квітки	ПрАТ «Ліктрави» (Україна) ПрАТ ФФ «Віола» (Україна) ПАТ «Лубни-фарм» (Україна) ТОВ «Терно-фарм» (Україна)	Спазмолітична, болезаспокійлива, протизапальна; посилює процеси регенерації
Фітогастрол	Квітки ромашки Листя м'яти перцевої Плоди кропу духмяного (городного) Кореневища айру Корені солодки	ПрАТ «Ліктрави» (Україна)	Спазмолітична, протизапальна, обволікальна

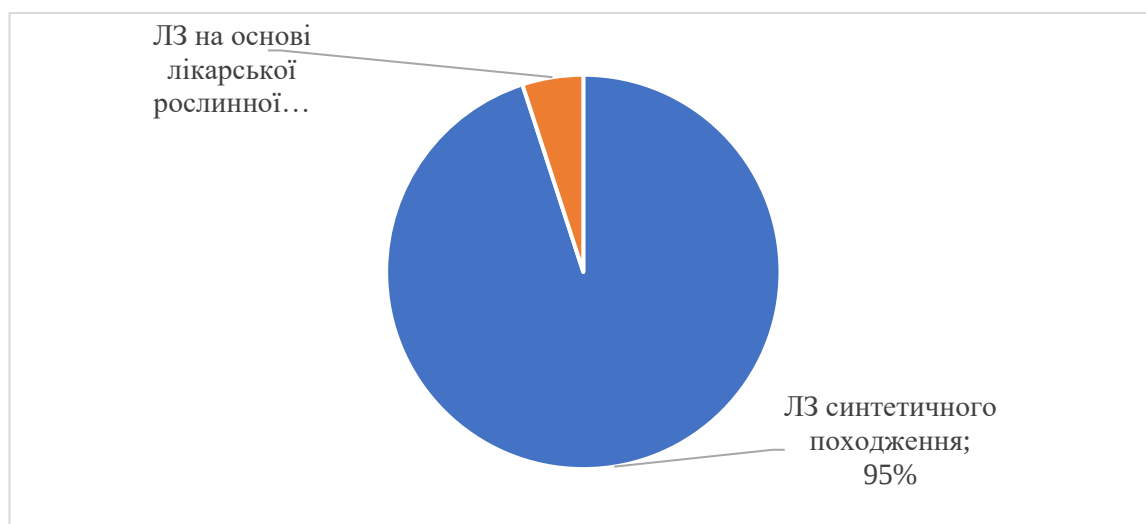


Рис. 3.7 Розподіл зареєстрованих в Україні ЛЗ, які застосовуються в лікуванні колітів, за походженням сировини

Аналіз фармакотерапевтичної дії зареєстрованих препаратів показує, що найбільш комплексний ефект мають саме фітопрепарати.

3.2 Визначення цінових характеристик лікарських препаратів для лікування колітів

З метою визначення економічної доцільності виробництва ЛЗ для лікування коліту нами проведений аналіз цінових характеристик ЛЗ, присутніх на ринку України, і розрахований коефіцієнт адекватності платоспроможності. Оскільки дія препарату, що розробляється, планується комплексна, для порівняльного аналізу обрані препарати, які мають протизапальні, вітрогінні та регенерувальні властивості (табл. 3.3 і 3.4 відповідно).

Розрахунок адекватності платоспроможності здійснювали за формулою:

$$C_{a.s.} = \frac{\bar{P}}{W_{a.w.}} \times 100 \%,$$

де $C_{a.s.}$ – коефіцієнт адекватності платоспроможності;

$\bar{P}$ – середня роздрібна ціна препарату за певний період часу;

$W_{a.w.}$ – середня заробітна плата за відповідний період часу [75, 82, 94].

Середня заробітна плата в Україні в березні 2019 року за даними Держстату (www.ukrstat.gov.ua), становила 10237 грн. Середня роздрібна ціна визначалася за даними сайту tabletki.ua за аналогічний період.

Вважається, що чим нижче значення $C_{a.s.}$, тим доступніша зазначена ціна на препарат для населення (табл. 3.4).

Для препаратів вітрогінної дії коефіцієнт адекватності платоспроможності лежить у межах 0,4-2,9. Зокрема найнижчий показник для препаратів Афлетин, капс. № 20 АТ «Київський вітамінний завод» (Україна) та Симетикон, таб. ТОВ «Фармацевтична фірма «Вертекс». Найвищий показник має препарат Гастритол «Др. Кляйн», краплі 50 мл Др. Густав Кляйн ГмбХ & Ко. КГ (Німеччина).

**Розрахунок коефіцієнту адекватності платоспроможності
для лікарських засобів з вітрогінною дією**

Торгова назва	Середня роздрібна ціна	Коефіцієнт адекватності платоспроможності, %
ТРИБУДАТ, сусп., Дезаройос Фармасьютікоз Бахо Арагон, С.Л. (Іспанія), розчин для ін'єкцій (КУПЕР ЕС.ЕЙ., Греція), таб. Дезаройос Фармасьютікоз Бахо Арагон, С.Л. (Іспанія)	Відсутній на момент дослідження	—
ТРИМСПА 200, таб. № 30, Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед (Індія)	90 грн	0,9
АФЛЕТИН, капс. № 20, АТ «Київський вітамінний завод» (Україна)	42 грн	0,4
БОБОТИК, краплі, емульсія, МЕДАНА ФАРМА АТ (Польща)	156 грн	1,5
ГАСТРИТОЛ «ДР. КЛЯЙН», краплі 20 мл, Др. Густав Кляйн ГмбХ & Ко. КГ (Німеччина)	150 грн	1,5
ГАСТРИТОЛ «ДР. КЛЯЙН», краплі 50 мл, Др. Густав Кляйн ГмбХ & Ко. КГ (Німеччина)	300 грн	2,9
ДИСФЛАТИЛ, краплі, Легасі Фармасьютікалз Світселенд ГмбХ (Швейцарія)	Відсутній на момент дослідження	—
ЕНТЕРОСПАЗМІЛ, капс., Альфасигма С.п.А. (Італія)	Відсутній на момент дослідження	—
ЕНТЕРОСПАЗМІЛ, капс., Фармацевтична лабораторія РОДАЕЛЬ (Франція)	Відсутній на момент дослідження	—
ЕСПІКОЛ БЕБІ, краплі, Індокор Ремедіс Лімітед (Індія)	80 грн	0,8
ЕСПУМІЗАН, капс. № 25, БЕРЛІН-ХЕМІ АГ (Німеччина)	100 грн	1
ЕСПУМІЗАН, капс. № 50, БЕРЛІН-ХЕМІ АГ (Німеччина)	190 грн	1,9
ЕСПУМІЗАН® БЕБІ, краплі, емульсія, БЕРЛІН-ХЕМІ АГ (Німеччина)	Відсутній на момент дослідження	—
ІНФАКОЛ, сусп. 50 мл, Пурна Фармасьютікалз НВ (Бельгія)	148 грн	1,4
КОЛІГАЗ-ЗДОРОВ'Я, табл жув., капс., ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» (Україна)	Відсутній на момент дослідження	—
КОЛПІД®, сусп. Оральна, ТОВ «КУСУМ ФАРМ» (Україна)	107 грн	1
КОЛПІД®, таб. 125 мг № 30, ТОВ «КУСУМ ФАРМ» (Україна)	78 грн	0,8
КУПЛАТОН, краплі, Оріон Корпорейшн (Фінляндія)	285 грн	2,8
МОТИЛІГАС, капс. м'які № 20, Каталент Франсе Бенайм СА (Франція)	68 грн	0,7
СИМЕТИКОН, краплі оральні, ТОВ «Фармацевтична фірма «Вертекс»»	61 грн	0,6
СИМЕТИКОН, таб., ТОВ «Фармацевтична фірма «Вертекс»»	45 грн	0,4

Розподіл препаратів, наявних на ринку, за показником адекватності платоспроможності наведено на рис. 3.8.

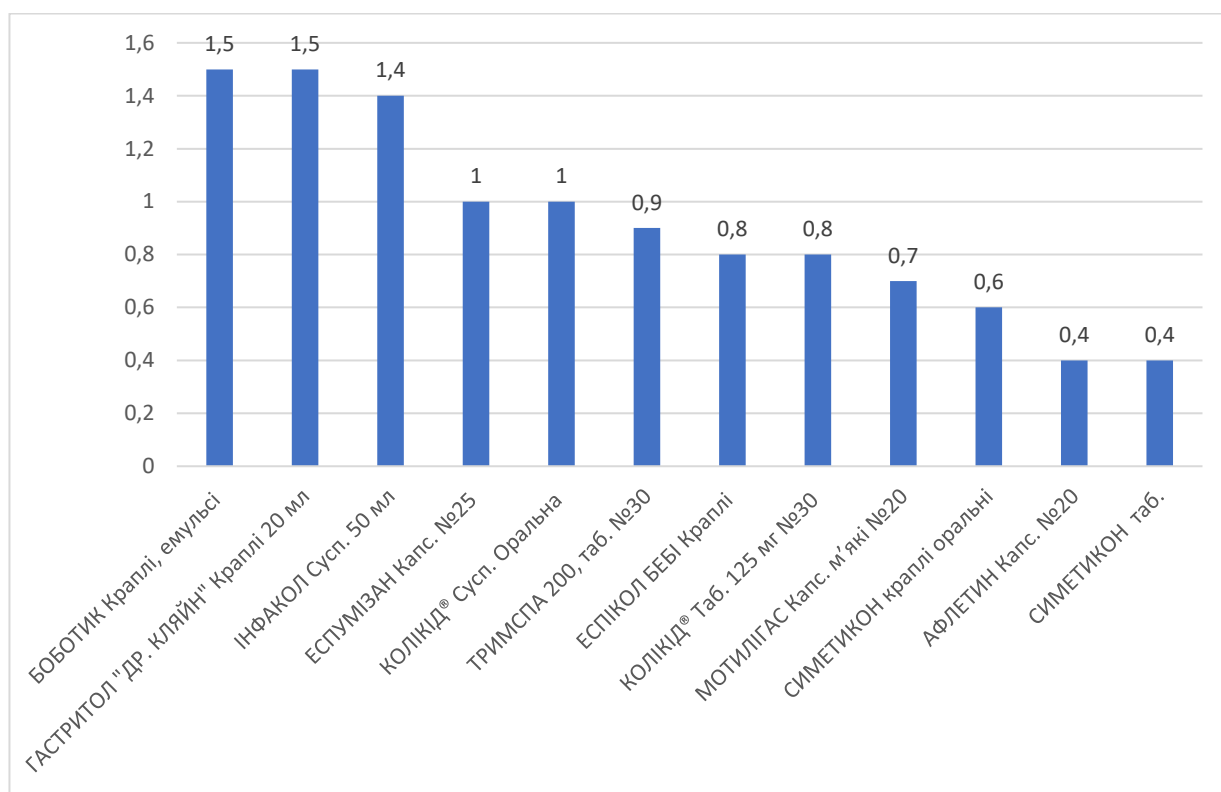


Рис. 3.8 Розподіл лікарських препаратів вітрогінної дії, наявних на ринку України, за показником адекватності платоспроможності

У табл. 3.5 наведена середня роздрібна ціна і коефіцієнт адекватності платоспроможності для ЛЗ з протизапальною та регенерувальною дією.

Для препаратів протизапальної дії коефіцієнт адекватності платоспроможності лежить у межах 4-34,38. Так, найнижчий показник для препарату Месакол, таб. 400 мг № 50, Сан Фармасьютикал Індастріз Лтд (Індія). Найвищий показник має препарат Пентаса гранули 2 г, пакетики № 60, Феррінг Інтернешнл Сентер СА (Швейцарія), що загалом свідчить про низьку платоспроможність щодо препаратів цієї групи.

Розподіл ЛП протизапальної дії, наявних на ринку України, за показником адекватності платоспроможності наведено на рис. 3.9.

**Розрахунок коефіцієнта адекватності платоспроможності ЛЗ
з протизапальною і регенерувальною дією**

Торгова назва	Середня роздрібна ціна	Коефіцієнт адекватності платоспроможності, %
АСАКОЛ, суп. рект., Тілотс Фарма АГ, (Швейцарія)	Відсутній на момент дослідження	-
АСАКОЛ, таб. 800 мг № 60, Гаупт Фарма Вулфінг ГмбХ (Німеччина)	1180 грн	11,53
АСАКОЛ, таб. 400 мг № 100 (Гаупт Фарма Вулфінг ГмбХ, Німеччина)	1002 грн	9,79
БУДЕНОФАЛЬК, капс. 3 мг № 50, Др. Фальк Фарма ГмбХ (Німеччина)	3097 грн	30,25
БУДЕНОФАЛЬК, піна ректальна, Др. Фальк Фарма ГмбХ (Німеччина)	2641 грн	25,80
МЕСАКОЛ, таб. 400 мг № 30, Сан Фарма-сьютікал Індастріз Лтд (Індія)	462 грн	4,51
МЕСАКОЛ, таб. 400 мг № 50, Сан Фарма-сьютікал Індастріз Лтд (Індія)	409 грн	4,00
МУТАФЛОР, капс № 20, Ардейфарм ГмбХ (Німеччина)	453 грн	4,43
МУТАФЛОР, сусп. оральна, амп. № 5	458 грн	4,47
ПЕНТАСА, гранули 2 г пакетики № 60, Феррінг Інтернешнл Сентер СА (Швейцарія)	3519 грн	34,38
ПЕНТАСА, суп. ректальні, 1000 мг № 28, Феррінг Інтернешнл Сентер СА (Швейцарія)	2200 грн	21,49
ПЕНТАСА, сусп. ректальна 100 мл № 7, Феррінг Інтернешнл Сентер СА (Швейцарія)	1513 грн	14,78
ПЕНТАСА, таб. 500 мг № 50, Феррінг Інтернешнл Сентер СА (Швейцарія)	1250 грн	12,21
САЛАЗОПІРИН ЕН-ТАБС, таб. 500 мг № 100, Реціфарм Уппсала АБ (Швеція)	530 грн	5,18
САЛОФАЛЬК, гранули 1000 мг № 50, Др. Фальк Фарма ГмбХ (Німеччина)	1934 грн	18,89
САЛОФАЛЬК, гранули 500 мг № 50, Др. Фальк Фарма ГмбХ (Німеччина)	921 грн	9,00
САЛОФАЛЬК, 3 г № 50, Др. Фальк Фарма ГмбХ (Німеччина)	3447 грн	33,67
САЛОФАЛЬК, 1,5 г № 50, Др. Фальк Фарма ГмбХ (Німеччина)	1823 грн	17,81
САЛОФАЛЬК, суспензія ректальна 60 мг № 7 у клізмах, Др. Фальк Фарма ГмбХ (Німеччина)	1663 грн	16,24
САЛОФАЛЬК, таб. 500 мг № 100, Др. Фальк Фарма ГмбХ (Німеччина)	1836 грн	17,93
СУЛЬФАСАЛАЗИН-ЕН, таб. 500 мг № 100, КРКА (Словенія)	495 грн	4,84
МЕТИЛУРАЦИЛ, суп. ректальні 0,5 г № 10, ЧАО «Монфарм» (Україна)	11,9 грн	0,11
МЕТИЛУРАЦИЛ, таб. 0,5 г № 10, ЧАО «Монфарм» (Україна)	24,9 грн	0,24

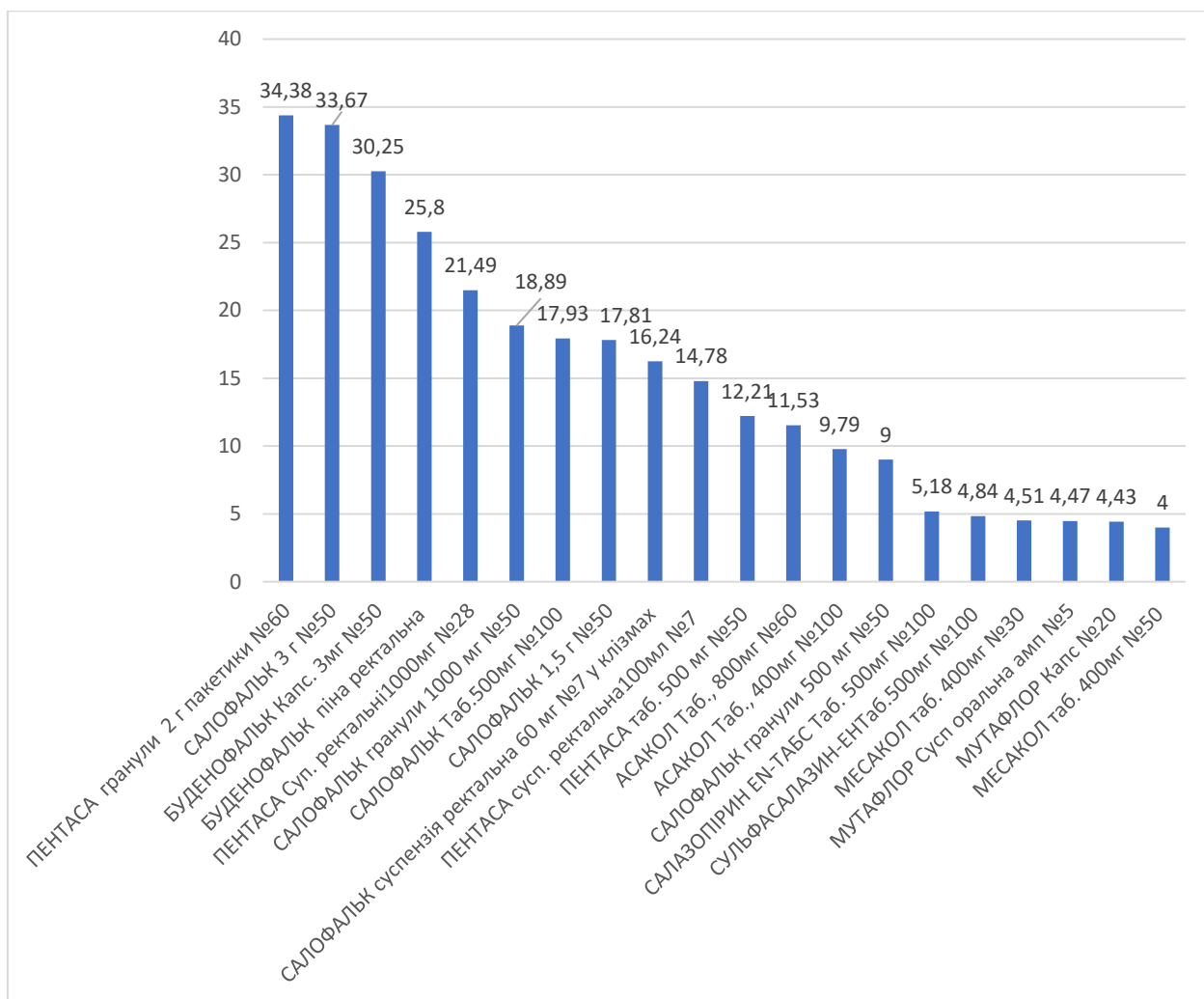


Рис. 3.9 Розподіл лікарських препаратів протизапальної дії, наявних на ринку України, за показником адекватності платоспроможності

Отже, за результатами проведених досліджень, для препаратів вітрогінної дії коефіцієнт адекватності платоспроможності лежить у межах 0,4-2,9, для препаратів протизапальної дії – 4-34,38 [389].

3.3 Викладення методично-аналітичного алгоритму маркетингового дослідження обґрунтування розроблення нового лікарського засобу

Результати проведених досліджень узагальнено у вигляді запропонованого методично-аналітичного алгоритму маркетингового дослідження для обґрунтування розроблення нового ЛЗ симптоматичної дії, який наведено на рис. 3.10.

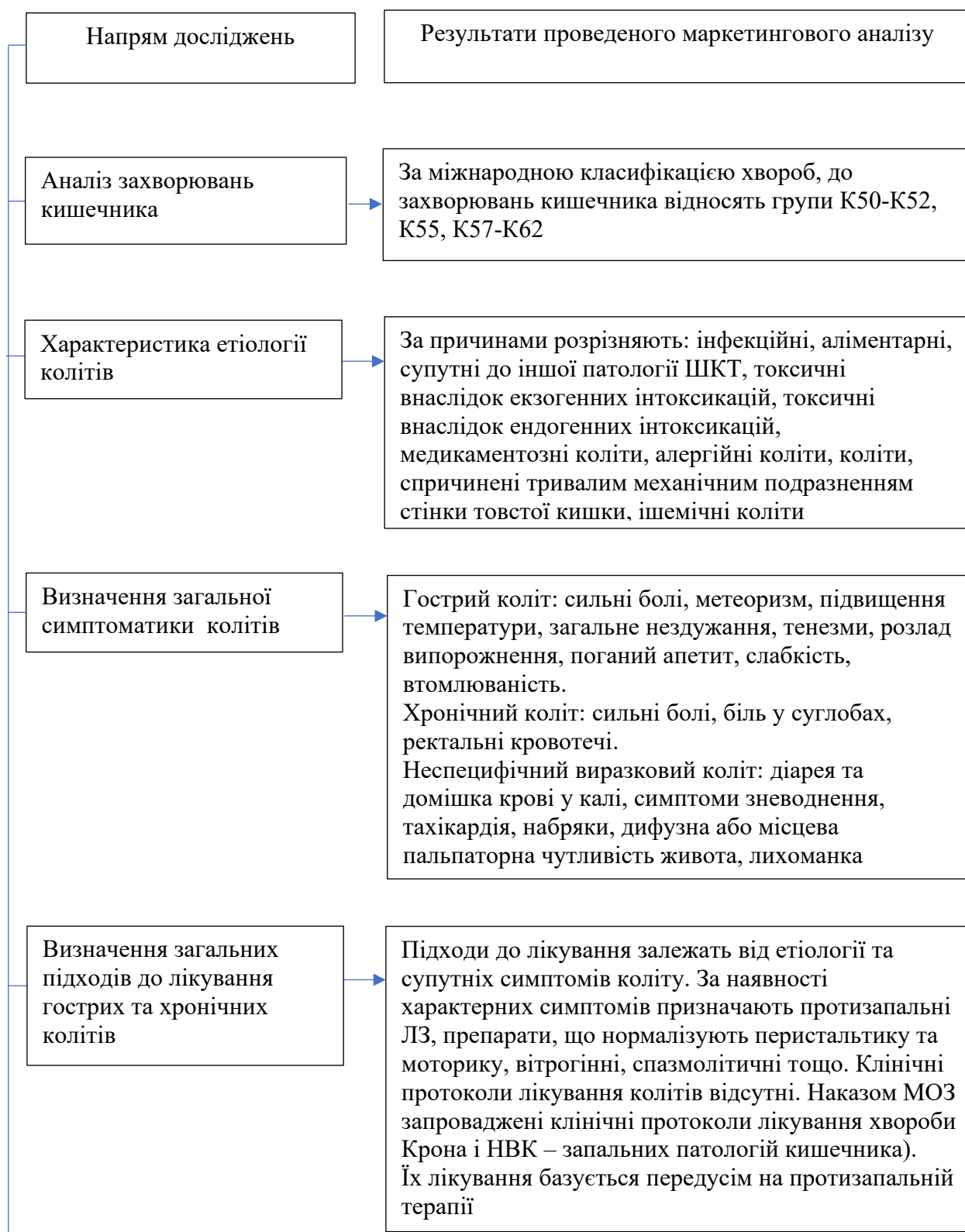


Рис. 3.10 Методично-аналітичний алгоритм проведеного маркетингового дослідження ринку ЛЗ для застосування у практиці лікуванні колітів (початок)

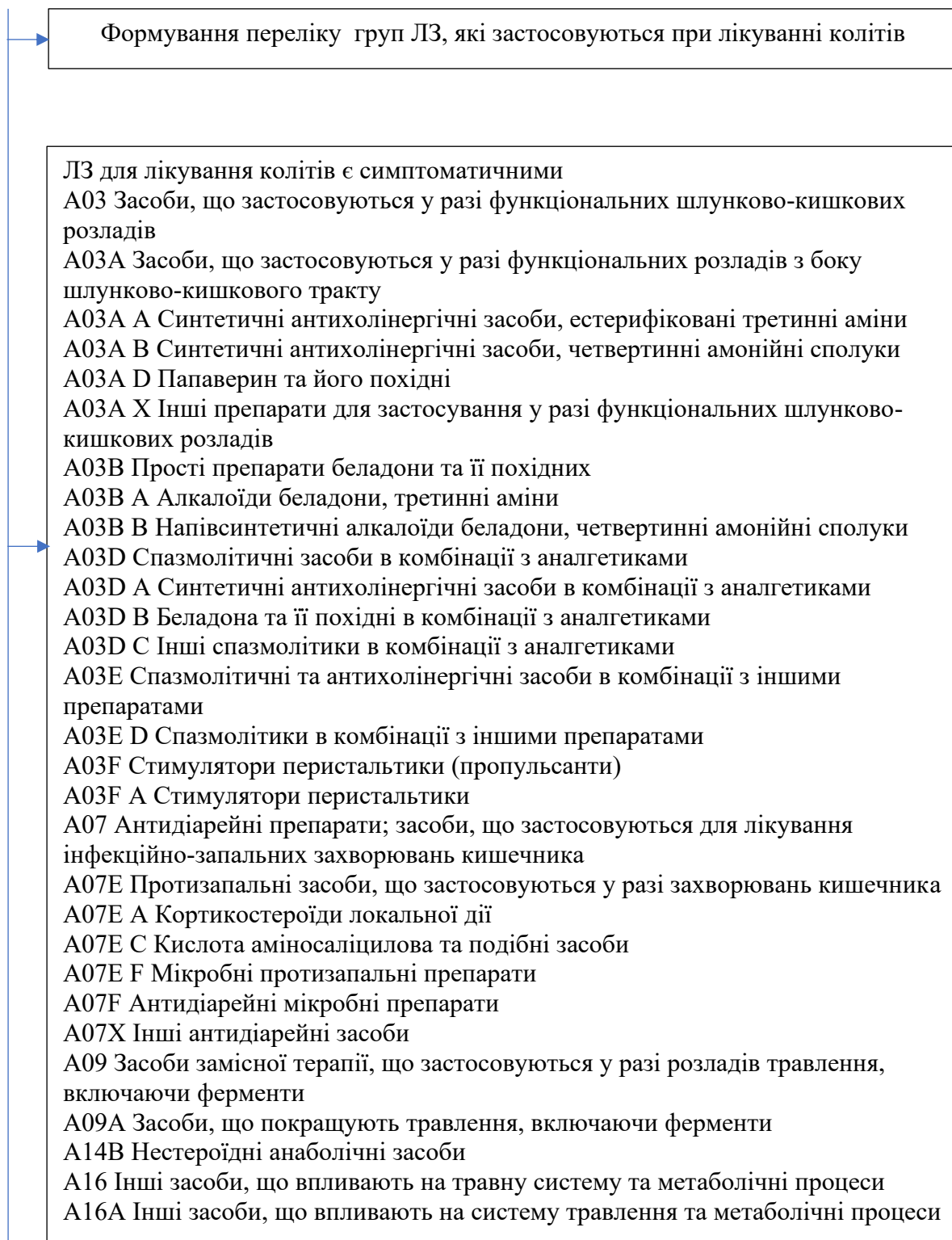


Рис. 3.10 Методично-аналітичний алгоритм проведеного маркетингового дослідження ринку ЛЗ для застосування у практиці лікуванні колітів (продовження)

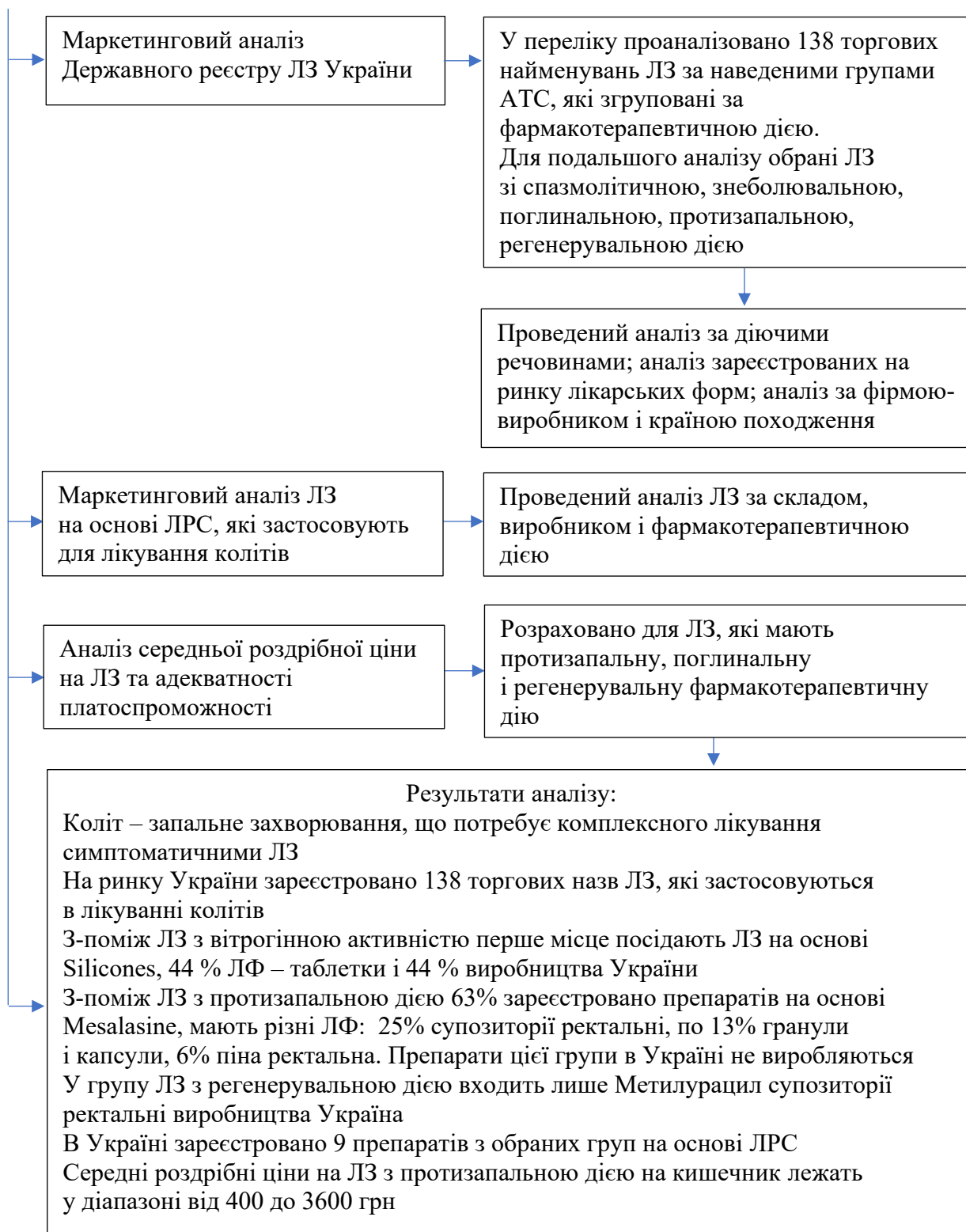


Рис. 3.10 Методично-аналітичний алгоритм проведеного маркетингового дослідження ринку ЛЗ для застосування у практиці лікуванні колітів (продовження)

Висновки до розділу 3

1. Проведений аналіз ринку ЛЗ, які застосовуються для лікування колітів. За АТС-класифікацією для лікування цієї патології використовують препарати з 5 груп (19 підгруп). Установлено, що всього на момент аналізу в Україні зареєстровано 138 торгових назв лікарських препаратів. Проведено розподіл ЛЗ за основною діючою речовиною (МНН), їх лікарською формою, країною–виробником і основною фармакотерапевтичною дією. Виокремлено для аналізу ЛЗ на основі лікарської рослинної сировини. Установлено, що на ринку України відсутні вітчизняні препарати, які мають протизапальну дію на кишечник та присутній тільки один препарат з регенерувальною дією. Водночас зареєстровано лише 9 торгових назв ЛЗ рослинного походження, які застосовуються для лікування коліту, що складає 5 % від усіх зареєстрованих лікарських засобів, які застосовуються для терапії цієї патології.

2. Вивчено вартісні характеристики ЛЗ для препаратів, які мають протизапальні, вітрогінні та регенерувальні властивості, та розраховано показник адекватності платоспроможності, який доводить низьку економічну доступність значної кількості цих лікарських препаратів. Для препаратів вітрогінної дії коефіцієнт адекватності платоспроможності лежить у межах 0,4-2,9; для препаратів протизапальної дії – 4-34,38.

3. За результатами досліджень розроблено методологічно-аналітичний алгоритм маркетингового дослідження з метою обґрунтування розробки нового лікарського засобу симптоматичної дії для лікування колітів.

Результати експериментальних досліджень розділу наведено в таких публікаціях:

1. Shmalko O. O., Pestun I. V., Vyshnevskaya L. I. Marketing substantiation of Introduction of a new Herbal medicine for the Treatment of Inflammatory bowel diseases into the Pharmaceutical market of Ukraine. *Research J. Pharm. and Tech.* 2020; 13(11):5431-5437. doi: 10.5958/0974-360X.2020.00948.8<https://rjptonline.org/>

AbstractView.aspx?PID=2020-13-11-63 (Особистий внесок: планування експерименту, проведення досліджень, узагальнення одержаних даних, написання статті).

2. Шмалько О. О. Методологія розробки оригінальних лікарських препаратів на основі лікарської рослинної сировини для лікування запальних захворювань кишечника. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2023. Том 9, № 2. С. 11-18. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.23.286> (Особистий внесок: узагальнення вимог нормативної документації, планування проведення експериментальних досліджень, написання статті).

РОЗДІЛ 4

ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОДУ МОЛЕКУЛЯРНОГО ДОКІНГУ У РОЗРОБЛЕННІ ФІТОТЕРАПЕВТИЧНОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ КИШЕЧНИКА

Лікарські рослини є джерелом мікроелементів, вітамінів, амінокислот, білків, поліфенолів, ненасичених жирних кислот, дубильних речовин, ефірної олії тощо [44, 166, 170, 328]. Рослинні засоби широко застосовуються у світі як офіційною, так і народною медициною [201, 282, 283, 327, 440, 452].

Застосування фітотерапевтичних засобів у лікуванні хронічних запальних процесів може стати ефективною альтернативою або доповненням під час складання курсу лікування пацієнта. Перевагою рослинних препаратів є здатність впливати на різні ланки патогенезу, відсутність звикання та синдрому відміни у разі тривалого застосування в умовах хронічної патології. Для відбору найперспективніших ЛРС та оптимізації подальших фармакологічних досліджень проведено молекулярний докінг основних діючих речовин ЛРС до фундаментальних прозапальних ензимів – ліпооксигенази-5 (COX-2) та циклооксигенази-2 (LOX-5). Як референс ліганди використано нативні інгібітори – АКБА та целекоксиб відповідно. Відбір структур-кандидатів для *in silico* дослідження здійснено на основі бібліосемантичних досліджень та логіко-структурного аналізу щодо протизапальної дії БАР, які входять до складу обраних видів рослин.

На початку пошукового дослідження були проаналізовані інформаційні першоджерела щодо актуальності використання лікарських рослин з представників флори України в офіційній або народній медицині для лікування ЗЗК [154, 177, 182, 371, 463]. Було виявлено, що такі рослини, як фенхель звичайний [419], лепеха звичайна [158, 335], вовче тіло болотяне, петрушка кучерява [191, 217], кропива дводомна [284, 441], оман високий [69], бадан товстолистий [199], вероніка лікарська [428], кмін звичайний [244], любисток лікарський, цикорій дикий [175, 180], грицики звичайні [69], хвощ польовий [178],

застосовуються народною та офіційною медициною України та інших країн завдяки широкому спектру фармакологічної активності: протизапальної, регенеративної, імуномодулювальної тощо [69, 107, 196, 252, 253, 269, 327].

Основні БАР та їх терапевтичний ефект (залежність структура – ефект) наведено в табл. 4.1.

Таблиця 4.1

**Основні біологічно активні речовини та їх терапевтичний ефект
(залежність структура – ефект)**

ЛРС	Основні БАР	Фармако- терапевтична дія
1	2	3
Фенхелю звичайного плоди	Ефірна олія – 4–6,5 %, тритерпеноїди: α -амірин; стероїди: β -ситостерин, стигмастерин; феноли та їх похідні: ферулова, синапова, <i>p</i> -гідроксибензойна, протокатехова, ванілінова кислоти; флавоноїди: кверцетин, 3-глюкуронід і 3-арабінозид кверцетину (фенікуларин), ізокверцитрин, 3-глюкуронід і 3-арабінозид кемпферолу; кумарини: умбеліферон, скополетин, ксантотоксин, імператорин, бергаптен, мармазен, колумбіанетин, остенол, псорален, скопарон; хромани: α -токоферол 7–9 %, β -токоферол 1,5–2 %; органічні кислоти: фумарова, яблучна, винна, бензойна; понад 20 % протеїну; близько 20 % жирної олії, до складу якої входять гліцериди петрозелінової (60 %), олеїнової (22 %), лінолевої (14 %) і пальмітинової (4 %) кислот	Протизапальна, спазмолітична, вітрогінна, дезінфікувальна, секретолітична, антибактеріальна
Лепехи звичайної кореневище	Від 1,5 до 3% ефірної олії, α -пінен, акорин, ароматичні сполуки, органічні кислоти, аскорбінова кислота, холін, дубильні речовини, крохмаль, йод, смоли, азарилальдегід, вітаміни В і С. Головними діючими компонентами є камфен, борнеол, камфора, сесквітерпени	Протизапальна, протимікробна, спазмолітична, ранозагоювальна, кровоспинна, обволікальна, репаративна, нейропротекторна
Вовчого тіла болотяного кореневище	Дубильні речовини (до 35 %), містять проціанідини (олігомери лейкоантоціанідинів); ($\pm$)-катехін, (+)-галокатехін, (–)-епігалокатехін, (–)-галокатехінгалат, (–)-епігалокатехінгалат, тритерпеноїди і тритерпенові сапоніни (6 %), зокрема торментилова кислота, її ізомери і глікозиди, детергентні властивості яких сприяють розчиненню у воді навіть гідрофобних сполук; є хінна й елагова кислоти; феноли: пірокатехін, пірогалол, флороглюцин; фенолкарбонові кислоти, що гідролізуються до галової, кавової, <i>p</i> -кумарової, і 3,4-бензойної кислот; флавоноїди: кемпферол; антоціани: глюкозид ціанідину; ефірна олія; тригліцериди	В'язуча, кровоспинна, бактерицидна, протизапальна

Продовження табл. 4.1

1	2	3
	жирних кислот (лауринової, пентадеканової, пальмітинової, пальмітолеїнової, стеаринової, олеїнової, лінолевої, ліноленової); крохмаль, віск, смолисті речовини; у складі золи (5 %): K, Ca, Mg, Fe, Mn, Cu, Zn, Co, Cr, Al, Ba, V, Se, Ni, Sr, Pb, I і B, концентрує Co, Ni, Sr, Ba, особливо Mn, Cu, Zn і Se	
Петрушки кучерявої плоди	Ефірна олія (до 7 %) (апійол, міристицин, апіолова кислота, алілтетраметоксibenзол, пінен), фурукумарин бергаптен, флавоноїди і жирна олія (17–22 %), кумарини, флавоноїд апігенін, макро- і мікроелементи: K, Ca, Fe, P	Спазмолітична, анагезивна, віт-рогінна, андрогенна, десенсибілізувальна
Кропиви дводомної листя	Вітаміни: філохінон (вітамін K ₁) (0,2 %), каротиноїди (до 50 мг%): β-каротин (до 60 %), гідрокси-α-каротин, лютеоксантин, лютеїн-епоксид, віолаксантин, ксантофіл, ксантофіл-епоксид; вітамін С (0,6 %), тіамін (вітамін B ₁), рибофлавін (вітамін B ₂), пантотенова кислота (вітамін B ₃), токоферолі (вітамін E), нікотинова кислота (вітамін PP); хлорофіл (5 %), вуглеводи: крохмаль (10 %), камеді; органічні кислоти: щавлева, бурштинова, фумарова, молочна, лимонна, хінна, мурашина, кремнієва, масляна, гліколева, гліцеринова; фенолкарбонові кислоти: галова, в гідролізаті п-кумарова, кавова, ферулова; кумарини: елагова кислота; флавоноїди: в гідролізаті кверцетин; дубильні речовини (3,1 %); азотовмісні сполуки: алкалоїди (0,019–0,29 %), ацетилхолін, гістамін, 5-гідрокситриптамін; глікозид уртицин, ефірна олія: метилгептенол, ацетофенон; стероїди: ситостерин, порфірини; макро- і мікроелементи: Si, Fe, Cu, Mn, B, Ti, Ni	Загальнозміцнювальна, антисептична, протизапальна, тонізувальна, регенераційна; підвищує тонус міометрія та товстої кишки
Оману високого кореневище	Ефірна олія (до 3 %), інулін (до 44 %), сліди алкалоїдів, сапоніни, слиз, мікроелементи, калій, марганець, магній, кальцій, залізо, вітамін С, вітамін E	Протимікробна, протизапальна, протівірусна, антисептична, в'язуча, репаративна, анагезивна
Бадану товстолистого кореневище	Дубильні речовини (до 25 %) (танін, галова кислота); ефірні речовини; глікозиди; глюкоза; сахароза; вітаміни; мікроелементи, ізокумарин бергенін (до 4,5%)	Протимікробна, протизапальна, кровоспинна, в'язуча, репаративна, імуномодулювальна, загальнозміцнювальна
Вероніки лікарської трава	Флавоноїди (0,4–3,5%), основні флавоноїдні глікозиди: космосіїн, цинарозид, орієнтин, вітексин, віценін; аглікони: апігенін, лютеолін, акацетин, skutellareїн, хризоеріол (5,7,4'-тригідрокси-3'-метоксифла-вон); іридоїди: каталпол, каталпозид, метилкаталпол, аукубін, аукубозид, гарпагід, гардозид, верпрозид, вероніцин, мелітозид, глобуларифолін, вермінозид,	Протимікробна, протизапальна, кровоспинна, секретолітична, ранозагоювальна, анагезивна, антитоксична,

Продовження табл. 4.1

1	2	3
	азистазіозидид Е, упрозид В, азистазіозид Е, лонгіфоліозиди А та В, їх похідні та глікозиди; їх естери з кавовою, вератровою, ваніліновою, ізованіліновою, протокатеховою кислотами; кислоти: бензойна, фенолкарбонові: саліцилова, галова, елагова, протокатехова, ванілінова, ізованілінова, <i>n</i> -гідроксибензойна, бузкова, фенілкарбонова - <i>n</i> -гідроксифенілоцтова; гідроксикоричні кислоти: корична, кавова, <i>n</i> -кумарова, ферулова, хлорогенова, ізохлорогенова; аліфатичні низькомолекулярні кислоти: яблучна, лимонна, молочна, хінна	репаративна, протиспазматична, фунгіцидна, депуративна, антитоксична, підвищує секрецію шлунка
Кмину звичайного плоди	Ефірна олія (3–7 %) (основні її компоненти - моноциклічні монотерпеноїди: карвон, лімонен, гераніол тощо, метилхавікол), жирна олія (14–22 %) з високим вмістом петрозелінової кислоти, стероїдні сполуки, поліацетилени, фенолкарбонові кислоти, кумарини (переважає умбеліферон) та дубильні речовини	Протимікробна, спазмолітична, анагезивна, вітрогінна, загальнозміцнювальна, протишлункова
Любистку лікарського кореневища і корені (ЄФ)	Етерна олія (0,5–1,0 %) – фталіди (близько 70 %), α - і β -пінен, α - і β -феландрен, α -терпінеола, етери оцтової та валеріанової кислот та вільна оцтова, ізовалеріанова, масляна і бензойна кислоти, кумарини (вільний кумарин, умбеліферон) і фурукумарини (псорален, бергаптен), лецитин (0,9 %), яблучна та ангелікова кислоти, дубильні речовини, макро- і мікроелементи: Ca, Fe, Cu, Mn, Zn, Co, Ni, Cr, Ba, Se, Sr, Ti, Rb, Mo, Pb, Zr, Cd, V, As, Sn, Ag, Bi, Cs, Hg, Sb, Sc; крохмаль, камедь, смоли	Протизапальна, протимікробна, спазмолітична, анагезивна, репаративна
Цикорію дикого корені	Вуглеводи: фруктозани (4,7–6,5%, з них до 61 % інуліну); органічні кислоти (оцтова, яблучна, бурштинова і лимонна); фенолкарбонові кислоти та їх похідні: фенілоцтова, хлорогенова (до 5,5 %); ефірна олія, жирна олія, до складу якої входять <i>n</i> -пентадеканова, лінолева, пальмітинова, олеїнова, ліноленова кислоти; стерини (α -амірин, таракастерол, β -ситостерол); смоли, аскорбінова кислота, вітаміни групи В, холін тощо	Протизапальна, протимікробна, анагезивна, репаративна, загальнозміцнювальна, десенсибілізуювальна
Грициків звичайних трава	Вітаміни і біогенні аміни, вітаміни: аскорбінова кислота (до 170–200 мг%), філохінон (вітамін К ₁), каротиноїди (тетратерпеноїди): β -каротин, рибофлавін (вітамін В ₂); азотовмісні сполуки (холін, ацетилхолін, тирамін, гістамін, окситоцин); алкалоїди (до 0,66 %); вуглеводи (7,1 %) та споріднені сполуки (сахароза, сорбоза, лактоза, сорбіт, маніт, адоніт, аміноцукри); органічні кислоти (щавлева, винна, яблучна, піровиноградна, сульфанілова, протокачетова, фумарова, лимонна, бурсова, кавова, хлорогенова); кумарини (до 0,05 %): кумарин, дикумарол; флавоноїди - глікозиди кверцетину, лютеоліну, діосметину (рутин, 7-рутинозид лютеоліну, 7-глюкогалактозид лютеоліну,	Протизапальна, протимікробна, спазмолітична, гемостатична, анагезивна, в'язуча, репаративна, андрогенна, підвищує тонус міометрія, моторику шлунка, прискорює перистальтику кишечника

Продовження табл. 4.1

1	2	3
	діосмін, рамноглюкозид гісопіну); дубильні речовини (3,3 %); сапоніни; стероїди – β -ситостерин; ефірна олія; макро- і мікроелементи (K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn, P, Cr, Al, Mo, Se, Br, B, Ti)	
Хвощу польового трава	Флавоноїди (кверцетин, ізокверцитин, кемпферол, лютеолін, еквізетрин), сапонін еквізетонін (до 5 %), каротин, кислота аскорбінова (до 0,19 %), кремнієва (до 25 %), аконітова, яблучна, щавелева кислоти, олія жирна (до 3,5 %), гіркоти, етерна олія; солі кремнієвої кислоти та кальцію (до 10–12 %), мікроелемент селен та ультрамікроелемент золото у відносно великих кількостях; дубильні речовини; смоли; стероли	Протизапальна, сечогінна, стимулює кровотворення, покращує згортання, виводить з організму токсини, зокрема свинець

Фармакологічну дію зазначених рослин здебільшого пов'язують із вмістом полісахаридів (інулін), фенольних сполук та поліфенолів, наприклад, флавоноїдів (кверцетин), терпенових сполук – компонентів ефірних олій (анетол, апіол, карвон), жирних кислот (петроселенової кислоти), кумаринів (кумарин, умбеліферон), фенольних кислот (галова кислота, елагова кислота), дубильних речовин, що гідролізуються (галотанін), а також стероїдних та фенольних глікозидів (ситостерин, уртицин) [176, 182, 244, 267, 269, 279, 282, 284, 347, 371, 380, 434].

Структурні особливості та біологічна активність рослинних полісахаридів обумовлюють ефективність їх застосування для лікування ЗЗК. Ці сполуки регулюють утворення цитокінів, що беруть участь у розвитку запального процесу, відновлюють епітеліальний бар'єр кишечника, зменшують нейтрофільну інфільтрацію та, як наслідок, регулюють рівень оксидативного стресу [338, 339, 344, 424]. Відсутність токсичного впливу на організм людини та доступність рослинних джерел роблять полісахариди привабливими об'єктами для подальших наукових досліджень. Проте на сьогоднішній день практично відсутні дані щодо конкретного механізму впливу полісахаридів на ланки патогенезу у разі захворювань кишечника.

Незважаючи на те, що етіологія і патогенез ЗЗК залишаються невідомими, терапія полягає у застосуванні протизапальних препаратів разом

з протизапальною дієтою [282, 283]. Тому в нашому дослідженні було вирішено проаналізувати вплив зазначених груп рослинних сполук на тригери запального процесу.

Протизапальна дія поліфенолів, які містяться в ЛРС, відома давно [462]. Основні групи поліфенолів – флавоноїди, стільбени, лігнани та фенольні кислоти – здатні впливати на різні ланки запального процесу. У метаболізм арахідонової кислоти поліфеноли вбудовуються шляхом інгібування різних прозапальних ензимів – циклооксигенази (COX-1,2), ліпооксигенази (LOX-5,12,15) та фосфоліпази A2 (PLA2). Так, кверцетин та кемпферол інгібують COX-2 [288, 315, 374], тоді як катехін здатен інгібувати COX-2 лише у дуже високих концентраціях (Noreen, 1998). Вважається, що такі флавоноли, як кемпферол, кверцетин, морин, мірицетин є кращими інгібіторами LOX, ніж флавони.

Молекулярна протизапальна активність флавоноїдів може реалізуватися через інгібування таких транскрипційних факторів, як ядерний фактор «каппа-бі» (nuclear factor-kappa B NF-kB) та активуючий білок-1 (activating protein-1 AP-1), які контролюють експресію генів імунної та запальної відповіді [384]. Також виявлено, що деякі флавоноїди здатні зменшувати експресію прозапальних цитокінів, зокрема фактора некрозу пухлини α (tumor necrosis factor α TNF α) [246, , 268, 325], інтерлейкінів (IL-1b, IL-6, IL-8, IL-10) та моноцитарного хемоатрактантного білка-1 [319, 366, 435]. Реалізація протизапальної активності поліфенолів, зокрема флавонолів, можлива і через інгібування синтази оксиду азоту (inducible NO synthase iNOS) та відповідного пригнічення вироблення оксиду азоту, що є одним з напрямів при лікуванні виразкового коліту та хвороби Крона [190].

Роль саме природних поліфенолів у корекції ЗЗК є визнаною та характеризується безліччю молекулярних механізмів реалізації протизапального ефекту, зокрема і вищезазначених [189]. Можливість мультифакторного впливу поліфенолів на різні біомішені іноді не дозволяє чітко охарактеризувати механізм фармакологічної дії та визначити бажані параметри для селективності їх

дії. Саме наукові досягнення останніх десятиліть щодо молекулярних технологій та виділення макромолекул, установлення будови активних сайтів з особливостями конформаційного розміщення ліганду в рецепторі або ферменті, розроблений арсенал *in silico* методів для прогнозування афінності ліганда до рецептора дозволяють передбачити можливість того чи іншого впливу на біомішень та фармакологічну відповідь. Учені розглядають віртуальний скринінг як перспективний інструмент розроблення нових ЛЗ та визначення ролі окремих сполук у реалізації різних видів фармакологічної активності. Крім того, методи молекулярного моделювання фармакологічної активності, зокрема докінг, можуть задовольнити численні клінічні потреби на стадії розроблення, скоротити час і витрати, а також зберегти життя лабораторних тварин [333].

Для подальшого розроблення нового оригінального препарату з проти-запальною активністю для лікування коліту метою нашого дослідження став молекулярний докінг основних діючих речовин рослинної сировини, зокрема поліфенольних сполук, до біомішеней – ліпооксигенази-5 (COX-2) та циклооксигенази-2 (LOX-5), як фундаментальних прозапальних ензимів. Це дозволить раціоналізувати подальший фармакологічний скринінг, передбачити можливий механізм. Крім того, отримані результати молекулярного докінгу можуть обґрунтувати вибір маркерів для стандартизації готового продукту або рослинної сировини, фармакологічного впливу та оптимізувати склад комбінованого рослинного препарату.

Безперечно, терапевтичний ефект лікарських рослин досягається за рахунок синергізму рослинних сполук, але проблема недостатньої інформації про фармакологічні механізми окремих речовин залишається актуальною [318, 453]. Тому визначення фармакологічного потенціалу кожної окремої сполуки залишається цікавим як з практичного, так і з наукового погляду.

Загальний алгоритм дослідження з раціоналізації розроблення фітотерапевтичного засобу з протизапальною активністю наведено на рис. 4.1.

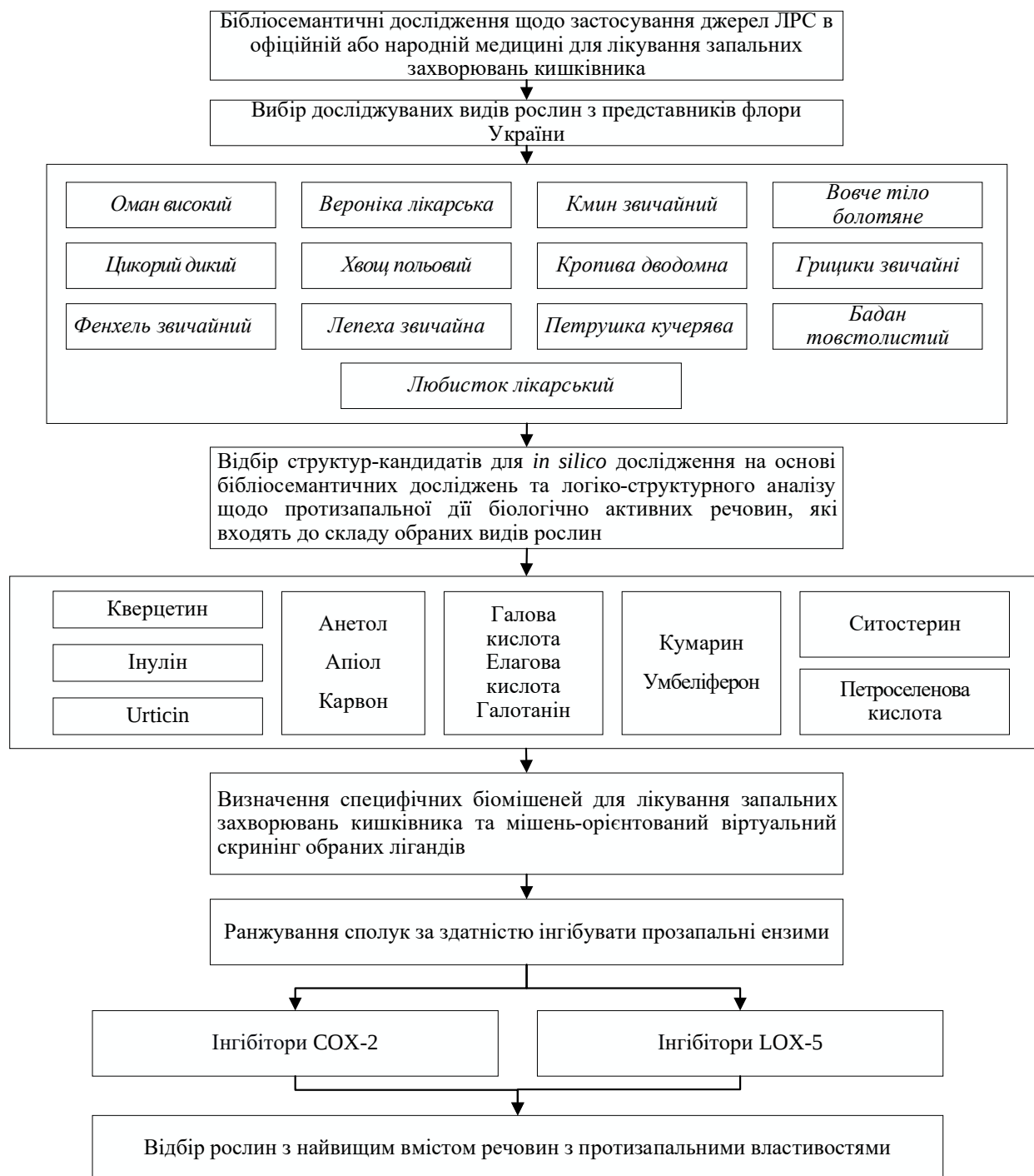


Рис. 4.1 Дизайн дослідження з раціоналізації розроблення фітотерапевтичного засобу з протизапальною активністю

Відбір структур-кандидатів для *in silico* дослідження здійснено на основі бібліосемантичних досліджень та логіко-структурного аналізу щодо протизапальної дії БАР, які входять до складу обраних видів рослин. Структури основних БАР з групи терпенових, поліфенольних та полісахаридних структур наведено на рис. 4.2.

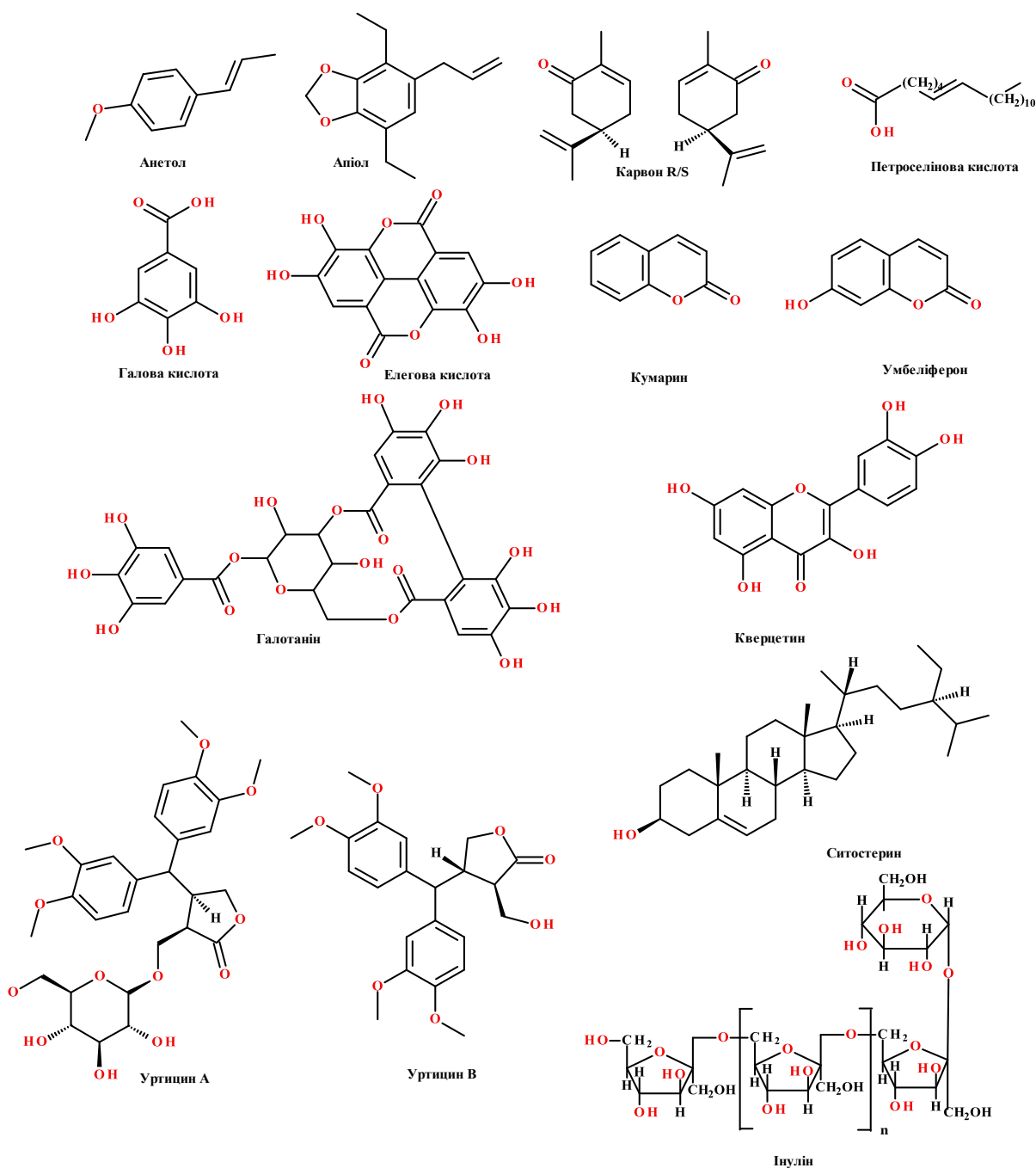


Рис. 4.2 Біологічно активні речовини досліджуваних видів ЛРС

Основною біомішенню для пошуку протизапальної дії природних сполук було обрано ензим 5-ліпооксигеназу (5-LOX), який ініціює біосинтез потужних медіаторів запалення – лейкотрієнів. Хоча макромолекула ензиму LOX-5 людини була виділена ще у 2011 р. [426], виявити та виділити його у конформації з селективним інгібітором в активному сайті вдалося лише у 2020 р. [407]. Були виявлені особливості конформаційного розміщення лігандів та взаємозв'язків, які визначають його селективність щодо протизапальної відповіді.

Макромолекулу LOX-5 (PDB ID 6NCF) з природним неконкурентним інгібітором – пентациклічною тритерпеновою кислотою (3 α ,8 α ,17 α ,18 α -3-acetyloxy-11-oxours-12-en-23-oic acid – АКБА) в активному сайті – використано для проведення докінгу біоактивних речовин, які є складовими ЛРС, що є кандидатами для введення у багатокомпонентний препарат з протизапальною активністю. АКБА є біоактивною речовиною ладану з добре вивченими та експериментально доведеними протизапальними властивостями [193]. АКБА чинить алостеричну модуляцію, фіксуючись у сайті зв'язування макромолекулами між мембранозв'язувальним (амінотермінальним) і каталітичним доменами одного з двох мономерів, спричиняючи конформаційні зміни дистальних структурних фрагментів ензиму. Порожнина активного сайту має U-подібну досить вузьку форму і «закупорена» ‘corked’ бічними залишками фенілаланіну (Phe177) і тирозину (Tyr181) [426]. Залишками амінокислот, які формують гідрофобну кишеню, є:

- каталітичний домен: Ile126, His130, Lys133, Glu134, Thr137, Arg138;
- аміно-термінальний домен: Arg68, Leu66, Glu108, Val110, Val109, Arg101.

Для оцінки ефективності використаної методології та параметрів докінгу під час відтворення експериментальних даних було проведено редокінг нативного ліганда АКБА в алостеричний сайт LOX-5, афінність склала 9,1 ккал/моль. Відтворюваність розміщення в активному сайті та взаємодії з амінокислотними залишками зображена на рис. 4.3 й у табл. 4.2. Візуалізуються всі необхідні нативні взаємодії та один додатковий зв'язок з імідазольним циклом гістидину (His125). Однак про ідентичність конформаційного розміщення відносно нативного положення свідчить наявність взаємодії із залишком ізолейцину (Ile126).

Оцінку результатів докінгу природних БАР проводили за параметром енергії зв'язування (ккал/моль) щодо референс-ліганда, за видом та кількістю взаємодії з амінокислотними залишками активного сайту та за просторовим положенням у порожнині гідрофобної кишені.

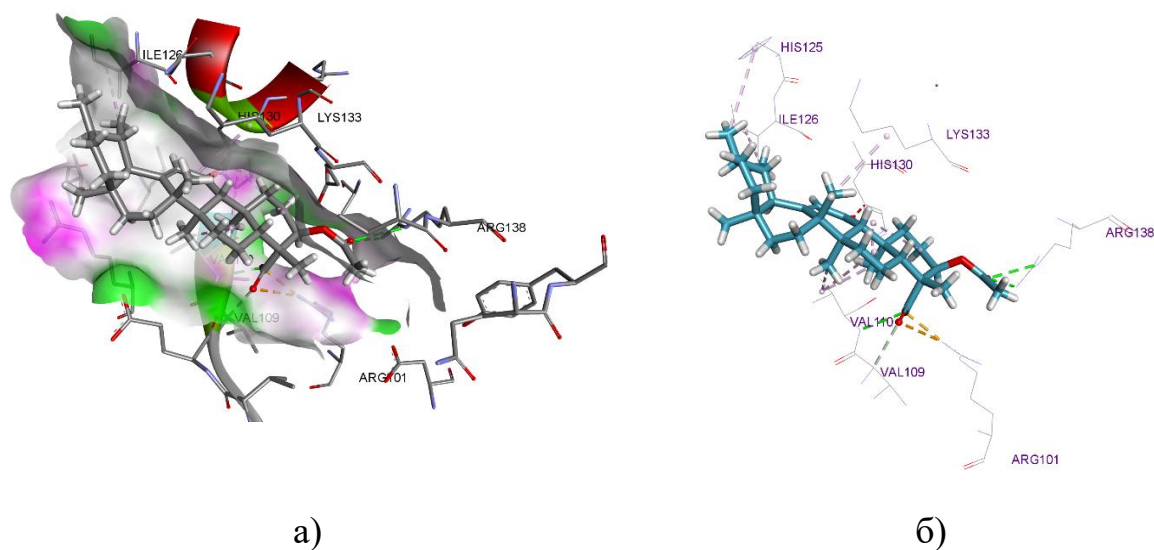


Рис. 4.3 3D візуалізація розміщення та взаємодія з амінокислотними залишками активного сайту LOX-5: нативного (а) [Gibert. 2020] та референс ліганда АКБА (б)

Таблиця 4.2

**Результати докінгу досліджуваних природних БАР
у активний сайт інгібітора LOX-5**

Ліганд	Біомішень – ензим LOX-5			
	енергія зв'язування ккал/моль	гідрофобні взаємодії	водневі зв'язки	інші взаємодії
1	2	3	4	5
Референс ліганд АКБА	-10,0	VAL110 (3), LYS133, ILE126, HIS125*, HIS130(3)	VAL110, ARG138(2), VAL109, THR137	ARG101(2) Electrostatic, Pi-Cation
Анетол <i>цис</i> - і <i>транс</i> -ізомери	-5,0/-5,0	LYS133(2), GLU134, HIS130	ARG101	—
Апіол	-5,9	PRO164*, VAL107*, TYR142, ARG138	ARG101, ARG138, GLU134, THR137	ARG101(2) Electrostatic, Pi-Cation
Карвон R/S	-5,0/-5,1	VAL107*, PRO164*, ARG165*, ARG101	ARG165*, ASP166	—
Петроселінова кислота	-3,8	—	ARG138(2)	—
Кумарин	-5,9	ALA388(4)*, VAL389(3)*, LEU111, PRO98*, ARG101(2)	LYS394*, ARG101	GLU134 Electrostatic Pi-Anion
Умбеліферон	-6,4	ALA388(3)*, VAL389(3)*, LEU111, PRO98*, ARG101	LYS394*, ARG101	GLU134 Electrostatic Pi-Anion
Галова кислота	-6,8	ALA388*, ARG112*, VAL389*	LYS394(2)*, ARG112(2)*, GLU134(2), HIS130,	—

Продовження табл. 4.2

1	2	3	4	5
Елагова кислота	-7,8	THR137, VAL107 (2)	HIS130, THR137(4)	–
Кверцетин	-8,2	VAL107*, VAL110(2), THR137	HIS130(2), GLU134(2), ARG138, ASP166*	ARG101(2) Electrostatic, Pi-Cation
Галотанін	-9,4	THR137, VAL110(2)	ARG68, ARG101, HIS130, GLU108, THR137	ARG101(2) Electrostatic, Pi-Cation
Уртицин А	-8,1	VAL109(2)*, ARG138	THR104*, THR137, ARG138, GLU134, HIS130, TRP102*, ASP166*, GLN141*	–
Уртицин В	-7,9	VAL109(2), ARG138	THR137(3), ARG138, TYR142*, TRP102*	Asp166 (Pi-Anion)
Ситостерин	-8,3	VAL110 (4), LYS133, LEU66, ARG68, VAL107(2)*, LYS133, HIS130	–	–
Інулін	-8.9	VAL110	ARG68, ARG101, THR104*, VAL110, HIS130(2), THR137(2), TRP102(2)*, GLU134(2), ASP166(2)*	–

Примітка: *Позначено амінокислотні залишки, які в експерименті не взаємодіють з АКВА; #В дужках вказана кількість зв'язків.

Неспроможність проникнути до алостеричного сайту LOX-5 прогнозується для петроселінової кислоти: високе значення скорингової функції – 4,8 ккал/моль та відсутність гідрофобних взаємодій.

Сполуки, які входять до складу ефірних олій – анетол, апіол, карвон також демонструють високі значення скорингової функції близько від -5,0 до 5,9 ккал/моль та несприятливе для алостеричної модуляції конформаційне розміщення: фіксація «малих» лігандів відбувається на вході у гідрофобну кишеню (взаємодія з ARG101, ARG138), очевидна неспроможність більш глибокого занурення, а більшість взаємодій відбуваються з сусідніми амінокислотними залишками, що не входять до активного сайту (табл. 4.2, рис. 4.4 на прикладі апіолу).

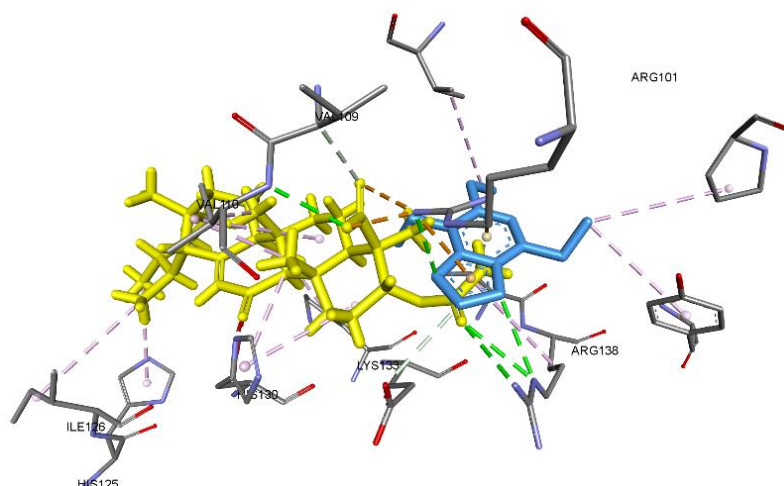


Рис. 4.4 3D візуалізація сумісної конформації нативного ліганди АКБА (жовта молекула) з апіолом (блакитна молекула)

Майже однаково виглядають результати докінгу кумарину та умбеліферону. Незважаючи на досить велику кількість гідрофобних взаємодій (табл. 4.2) їх специфічність відносно амінокислот активного сайту недостатня, що і відображається на значеннях скорингових функцій: -5.9 та -6.4, відповідно.

Фенолкарбонові кислоти демонструють помірну вірогідність інгібуючого впливу на LOX-5, зокрема галова кислота зі сокринговою функцією -6.8 ккал/моль. Для елагової кислоти хоча і можливе утворення третраедричної сітки водневих зв'язків з гідроксигрупою треоніну (THR137) та карбоксильною групою гістидину (табл. 4.2), однак гідрофобної фіксації лише з трьома зв'язками та глибини занурення у кишеню (рис. 4.5а) може виявитися недостатньо для блокування ензиму.

Кверцетин демонструє схоже з елаговою кислотою просторове розміщення з фіксацією у передній частині кишені (рис. 4.5б). Однак, скорингова функція є нижчою (-8,2 ккал/моль), що зумовлено більшою кількістю гідрофобних взаємодій та додаткової стабілізації конформації водневими зв'язками між гідроксигрупами кверцетину з карбоксильними групами аспарагінової (ASP166) та глютамінової кислот (GLU134), карбонілом та гуанідиновим залишком аргініну (ARG138) та іншими.

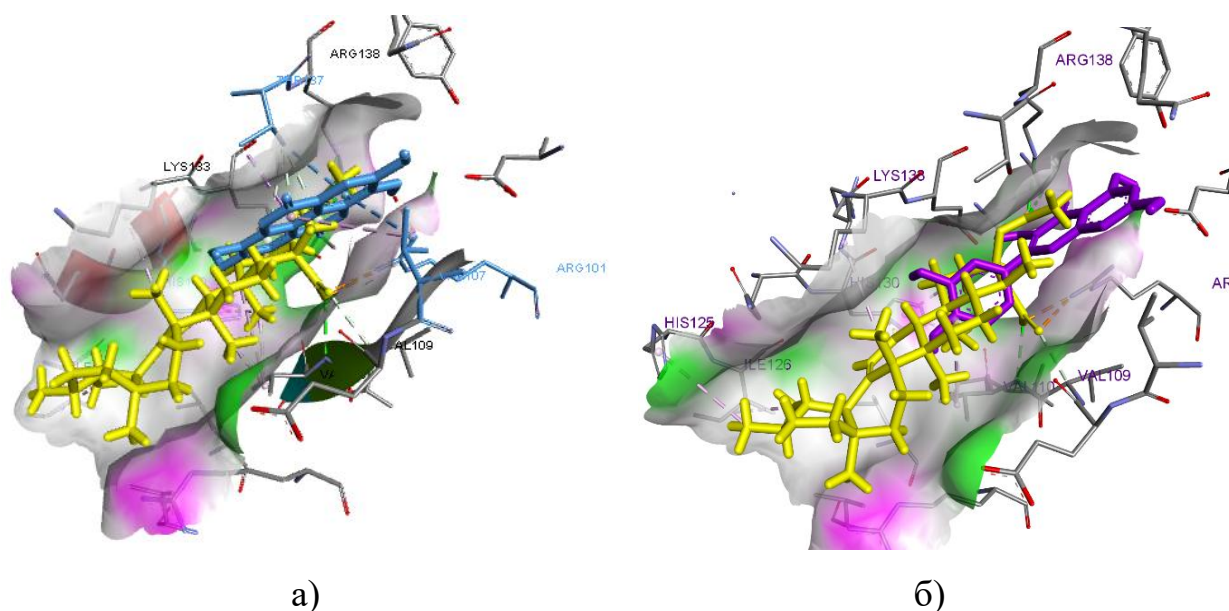


Рис. 4.5 3D візуалізація сумісної конформації нативного ліганди АКБА (жовта молекула) з а) аспартовою кислотою (блакитна молекула) та б) кверцетином (фіолетова молекула)

Найвищу афінність до сайту інгібітора АКБА продемонстрував галотанін – значення скорингової функції склало -9,4 проти -10,0 ккал/моль у референс-ліганди. Аналізуючи взаємодії з амінокислотами слід відзначити поряд з гідрофобними зв'язками велику кількість водневих, які додатково стабілізують положення усіх фрагментів молекули галотаніну. А при сумісному розміщенні з нативним лігандом висока спорідненість до сайту АКБА стає очевидною, оскільки молекула повністю та глибоко занурюється в активний сайт займаючи майже ідентичне нативному ліганду просторове положення (рис. 4.6а).

Галотанін та глікозид уртицин А виявляють досить значний рівень афінності до сайту інгібітора LOX-5 – скорингова функція -8,1 та -7,9, відповідно. Для обох сполук прогнозується взаємодія з амінокислотними залишками активного сайту, однак при сумісній конформації з нативним лігандом стає очевидною неспроможність занурення у вузьку кишеню та вихід за її межі, з фіксацією за рахунок взаємодії з прилеглими амінокислотними залишками (рис. 4.6б).

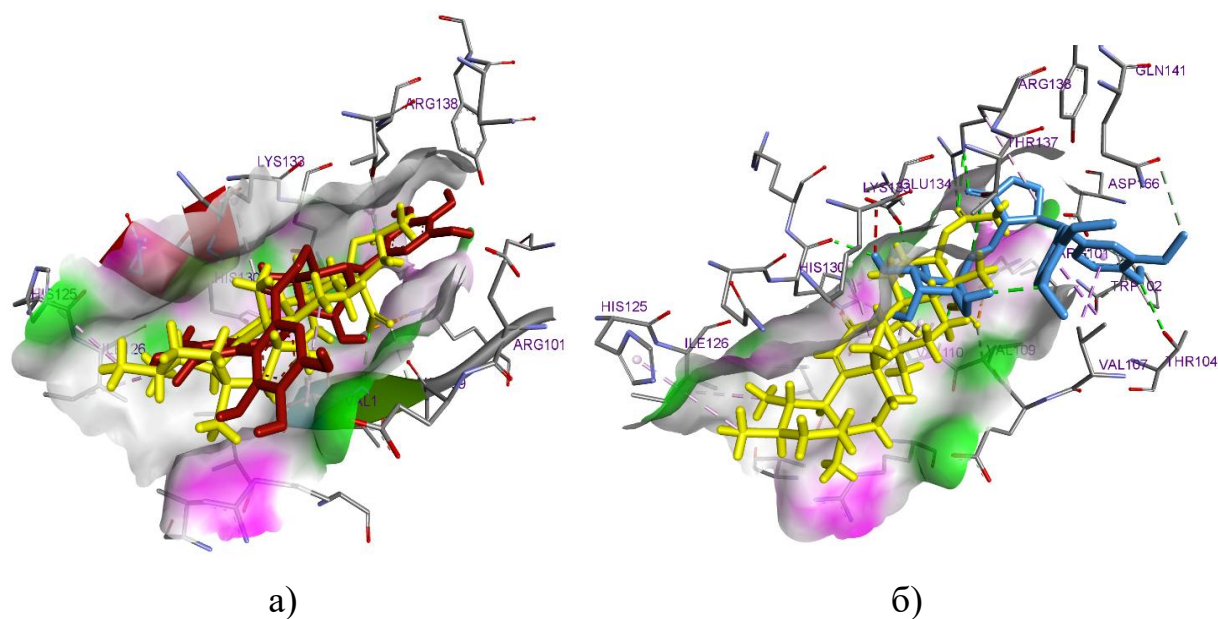


Рис. 4.6 3D візуалізація сумісної конформації нативного ліганда АКБА (жовта молекула) з а) галотаніном (червона молекула) та б) уртицином А (блакитна молекула)

Високий рівень афінітету спрогнозовано до алостеричного сайту LOX-5 у ситостерину – енергія зв’язування склала -8,3 ккал/моль. Сумісна конформація з нативним лігандом (рис. 4.7а) демонструє подібність їх фіксації з можливістю достатньо глибокого занурення у гідрофобну порожнину. На рис. 4.7б продемонстрована взаємодія з амінокислотами сайту зв’язування інгібітора LOX-5. Очевидною є розгалужена сітка гідрофобних міцних зв’язків, які фіксують усі фрагменти молекули та свідчать про високу вірогідність алостеричного впливу на макромолекулу.

Високий рівень афінітету спрогнозовано і для інуліну (-8.9 ккал/моль) з розгалуженою сіткою водневих зв’язків усіх фрагментів молекули з амінокислотами активного сайту. Лише дві амінокислоти треонін та триптофан (THR 104, TRP102) не є експериментально визначеними залишками, однак візуалізуються в найближчому оточенні нативного ліганда. Одержані результати, свідчать про високу вірогідність інгібуючої здатності інуліну на LOX-5.

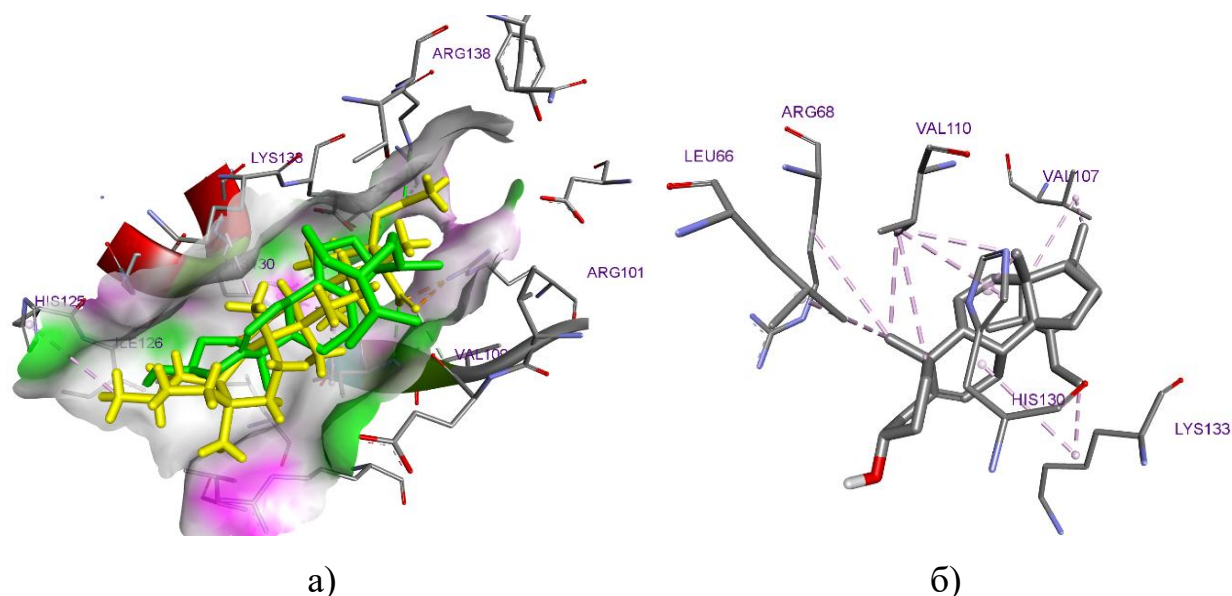


Рис. 4.7 3D візуалізація а) сумісної конформації нативного ліганду АКБА (жовта молекула) з ситостерином (зелена молекула); б) взаємодії ситостерину з амінокислотами сайту зв'язування інгібітора LOX-5

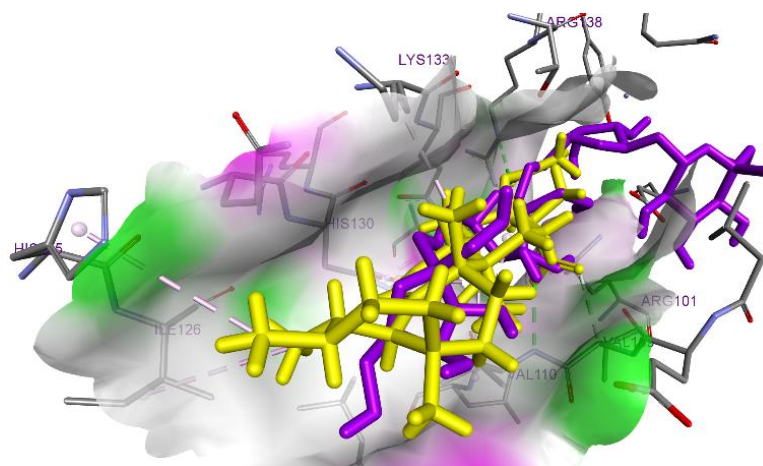


Рис. 4.8. Сумісна конформація ліганду АКБА (жовта молекула) з інуліном (фіолетова молекула)

Другою біомішенню для прогнозування можливого механізму реалізації протизалинного ефекту природними БАП, стала циклооксигеназа-2 (COX-2). Гомотетрамерна макромолекула ензиму COX-2 складається із двох гомодимерів, кожен з яких містить сайт зв'язування селективного високоафінного інгібітора – целекоксибу (PDB ID - 3LN1) [423]. Гідрофобна кишеня зв'язування

целекоксибу сформована ароматичними (PHE504, TRP373, TYR341), неполярними (ALA513, LEU338, 345, 370, 517, VAL335, 509) та полярними амінокислотами (SER339, MET508, GLN178), а також двома полярними позитивно зарядженими залишками аргініну (ARG106, 499).

Для оцінки ефективності використаних параметрів докінгу для відтворення експериментальних даних було проведено докінг нативного ліганду – целекоксибу – інгібітора ферменту COX-2. Афінність склала -12,5 ккал/моль, що відповідає високій спорідненості целекоксибу до ензиму. Відтворюваність розміщення в активному сайті та взаємодій з амінокислотними залишками зображена на рис. 4.9 та в табл. 4.3. Візуалізуються абсолютно всі зв'язки, які встановлені в експерименті рентгеноструктурним аналізом (рис. 4.9б) [423].

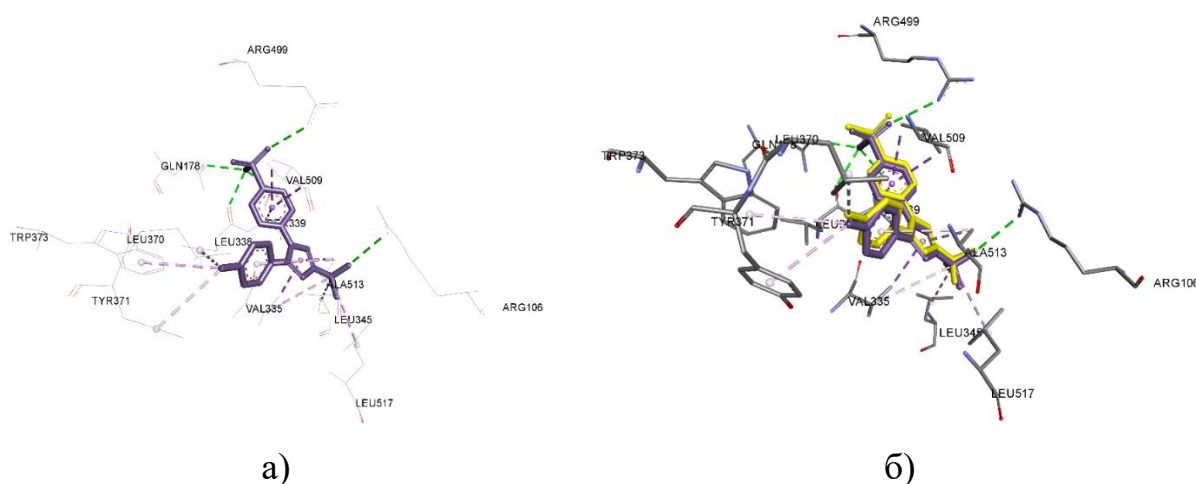


Рис. 4.9 3D візуалізація розміщення та взаємодія з амінокислотними залишками активного сайту COX-2 нативного целекоксибу (а) та сумісного розміщення з референс-лігандом целекоксибом (жовта молекула) (б)

Оцінку результатів докінгу природних БАР проводили за параметром енергії зв'язування (ккал/моль) щодо референс-ліганду, за видом та кількістю взаємодії з амінокислотними залишками активного сайту та за просторовим положенням у порожнині гідрофобної кишені.

**Результати докінгу досліджуваних природних БАР у активний сайт
інгібітора COX-2**

Ліганд	Біомішені – ензим LOX-5		
	енергія зв'язування ккал/моль	гідрофобні взаємодії	водневі зв'язки
Референс ліганд – целєкоксиб	-12,1	VAL335(2), SER339, VAL509(2), LEU370, LEU345, LEU517, TYR371, TYR341, TRP373, ALA513(2)	ARG106, ARG499, GLN178, LEU338, SER339
Анетол <i>цис-</i> <i>і транс</i> -ізомери	-6,3/-6,2	VAL509(2), HIS75*, LEU338	—
Апіол	-7,5	VAL335(3), ALA513, VAL509(2), TYR341, TYR371, TRP373, PHE504*, LEU338, ALA513, LEU517	SER516
Карвон R/S	-6,7/-6,8	VAL509(2), ALA513, LEU338(3), VAL335, TYR371, TRP373, PHE504*	—
Петроселінова кислота	-7,0	ALA513, VAL509, TYR341	ARG499, GLN178, LEU338
Кумарин	-7,2	VAL509(2), LEU338(2), SER339(2), LEU338(2), LEU338, ALA502*	—
Умбеліферон	-7,2	VAL509(2), LEU338 (2), SER339(2), LEU338, ALA502*	—
Галова кислота	-6,3	SER339, VAL509 (2)	TYR341, ARG499, HIS75*, SER339
Елагова кислота	-8,6	VAL335(3), VAL509(4), ALA513(3), LEU338 (3)	TYR341, SER516, LEU338
Кверцетин	-9,8	LEU338(2), PHE504, VAL509(2), VAL335	TYR341(2), PHE504, SER516
Галотанін	-8,6	VAL509(3), ALA513, PHE191*, LEU520*, LEU338	ARG106, TYR341(2), LEU338, ALA513, PHE195*
Уртицин А	-8,5	VAL335, LEU338, ALA513(2), VAL509, VAL335, LEU517	TYR341(3), HIS75, SER339, SER516*, GLN178*, SER516*
Уртицин В	-5,0	ALA513(2), TYR341, VAL335 LEU338, VAL509	ARG106, GLN178, TYR341
Ситостерин	-6,6	VAL335(3), VAL509(3), ALA513(6), LEU338(2), LEU517, LEU345, VAL74*, LEU78(2)*, VAL102(2)*, VAL102*, TYR101(2)*, TYR341(4), PHE504	—
Інулін	-6.2	—	HIS337*, ARG499, GLN178(3), SER339(2), ASP333*, GLY340*, LEU338*, PRO500*, ASP501*

Примітка: *Позначено амінокислотні залишки, які в експерименті не взаємодіють з АКВА; #В дужках вказана кількість зв'язків.

Значення енергії зв'язування усіх досліджуваних лігандів після докінгу в активний сайт інгібітора COX-2 виявилися значно вищими ніж референс ліганду: від -5,0 ккал/моль в уртицину Б до -9,8 ккал/моль у кверцетину.

Найліпша афінність кверцетину до сайту інгібітора COX-2 пояснюється при аналізі конформаційного розміщення в порожнині активного сайту (рис. 4.10а, б). Для кверцетину прогнозується повне занурення у гідрофобну кишеню та утворення міцних та коротких гідрофобних взаємодій з магістральними для прояву інгібуючої активності амінокислотами: хроменовий цикл фіксується взаємодією з фенільним кільцем фенілаланіну (PHE504), метильними радикалами валіну та лейцину (VAL509, LEU338), а дигідроксифенільний радикал кверцетину – з метильними групами валіну та лейцину (VAL335, LEU338). Утворені водневі зв'язки з амідною групою глутаміну (GLN178), аміногрупою фенілаланіну (PHE504), гідрокифенілом тирозину (TYR341) та карбонілом серину (SER516) сприяють додатковій стабілізації конформації ліганд-ензим. Деталізація сумісного розташування з целекоксибом (рис. 4.10б) демонструє абсолютну ідентичність положення в площині кишені та накладання усіх частин обох молекул, що доводить високу вірогідність прояву інгібуючої здатності кверцетину на ензим COX-2.

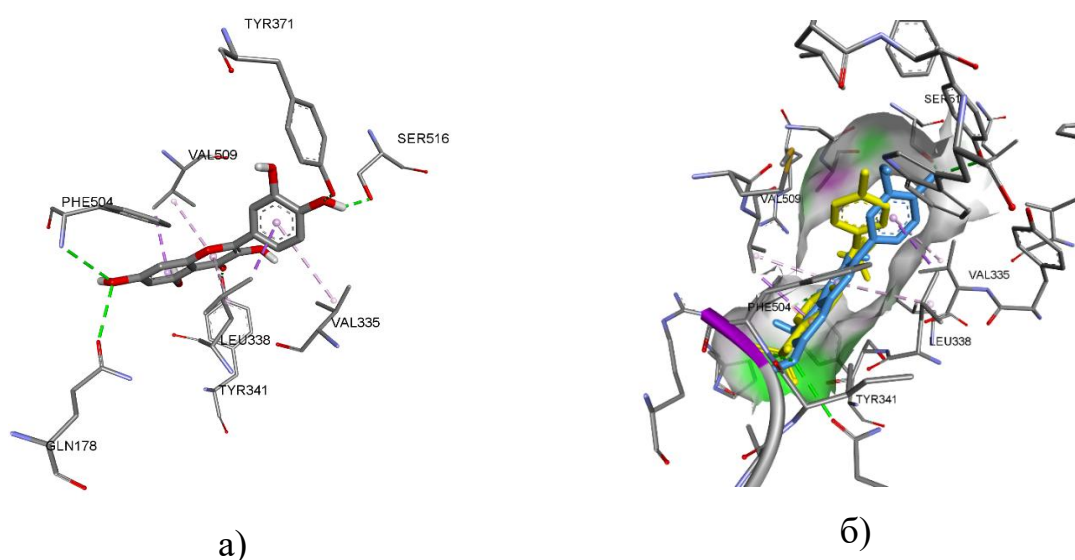


Рис. 4.10 а) Візуалізація взаємодії кверцетину з амінокислотними залишками активного сайту інгібітора COX-2 та б) 3D візуалізація сумісної конформації нативного ліганду целекоксибу (жовта молекула) з кверцетином (блакитна молекула)

Значну здатність інгібувати фермент COX-2 спрогнозовано і для галотаніну із скоринговою функцією -8,6 ккал/моль (рис. 4.11, табл. 2). Сім гідрофобних взаємодій з амінокислотами активного сайту фіксують основну частину молекули галотаніну з додатковою стабілізацією водневими зв'язками з гуанідиновим фрагментом аргініну (ARG106), 4-гідроксифенільним фрагментом тирозину (TYR341) та карбонілом лейцину (LEU338). Лише залишок 3,4,5-тригідроксибензойної кислоти міцно фіксується поза межами експериментально встановленого активного сайту, однак розміщення його є глибоким, а розмір молекули галотаніну дозволяє повністю зайняти активний сайт целекоксибу та, відповідно, продемонструвати високу ймовірність інгібування COX-2.

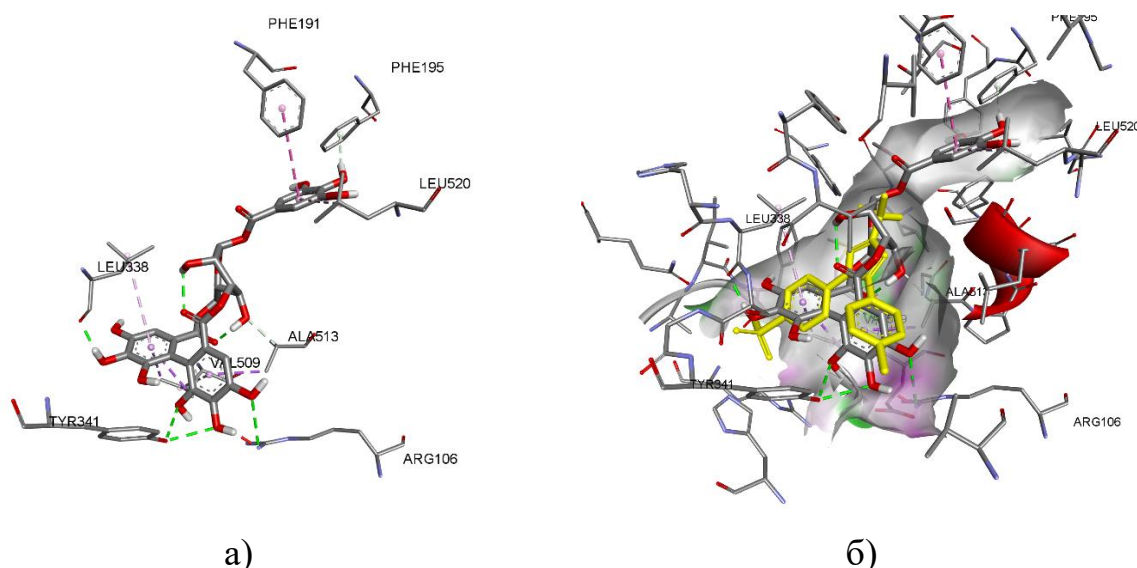


Рис. 4.11 3D візуалізація . а) взаємодії галотаніну з амінокислотними залишками активного сайту інгібітора COX-2 та б) сумісної конформації нативного ліганда целекоксибу (жовта молекула) з галотаніном (сіра молекула)

Фіксацію лише на вході до кишені зв'язування інгібітора, хоча із великою кількістю гідрофобних взаємодій, демонструють апіол та каврон (рис. 4.12 а). Таке розміщення та значення скорингових функцій, -7,5 та -6,8 ккал/моль, відповідно, демонструє низьку вірогідність здатності апіолу та каврону до інгібування COX-2.

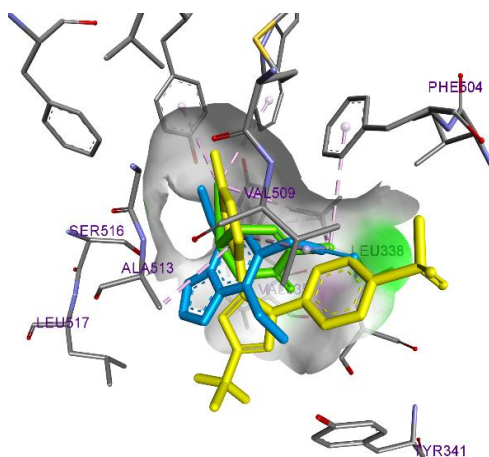


Рис. 4.12 Візуалізація сумісного розміщення целекоксибу з а) апіолом (блакитна молекула) та кавроном (зелена) в активном у сайті COX-2

Кумарин та умбеліферон фіксуються в просторі порожнини активного сайту ідентично, взаємодіючи з однаковими амінокислотними залишками та накладаючись при візуалізації бензопіраноновими циклами (рис. 4.13а). Для них прогнозується досить глибоке занурення у кишеню про що свідчить фіксація в районі бензолсульфонамідного фрагменту целекоксибу. Однак таке розміщення призводить до утворення «Unfavorable Acceptor-Acceptor» взаємодія між третинним атомом нітрогену імідазолу гістидину (HIS75) та карбонілом бензопіранону (рис. 4.13б, червоний зв'язок), тому існування такої конформації є маловірогідним.

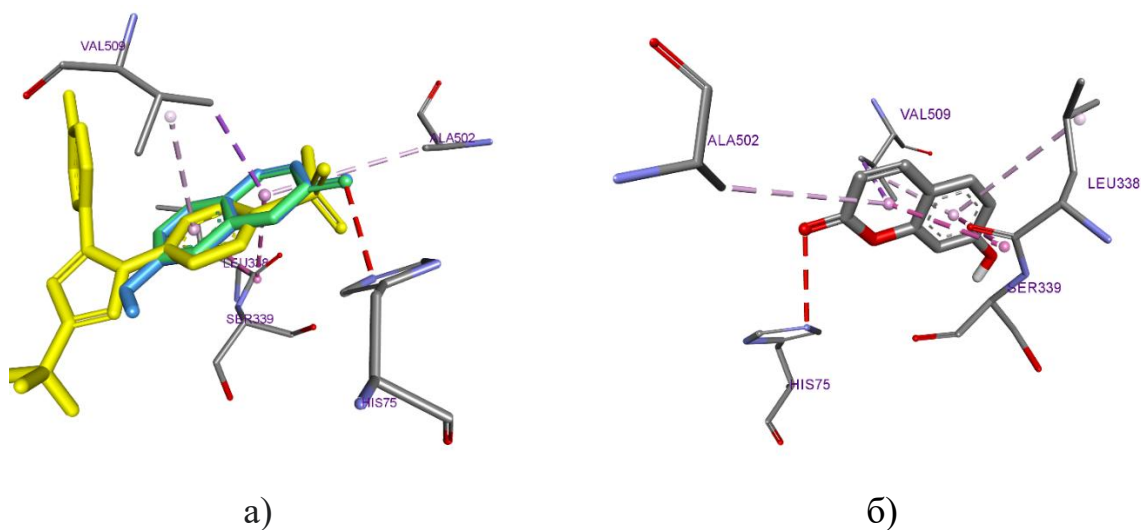


Рис. 4.13 Візуалізація сумісної конформації в активному сайті COX-2 целекоксибу з а) кумарином (блакитний) та умбеліфероном (зелений) та б) взаємодія умбеліферону з амінокислотними залишками

Для елагової кислоти розраховано значення скорингової функції -8,6 ккал/моль та можливість утворення розгалуженої сітки з 13 гідрофобних зв'язків з амінокислотами виключно активного сайту (рис. 4.14а): дилактонний цикл фіксується двома сітками тетраедричних зв'язків з залишками аланіну (ALA513) та валіну (VAL335), а також бідентантними зв'язками з ізопропільними фрагментами валіну (VAL509) та лейцину (LEU338).

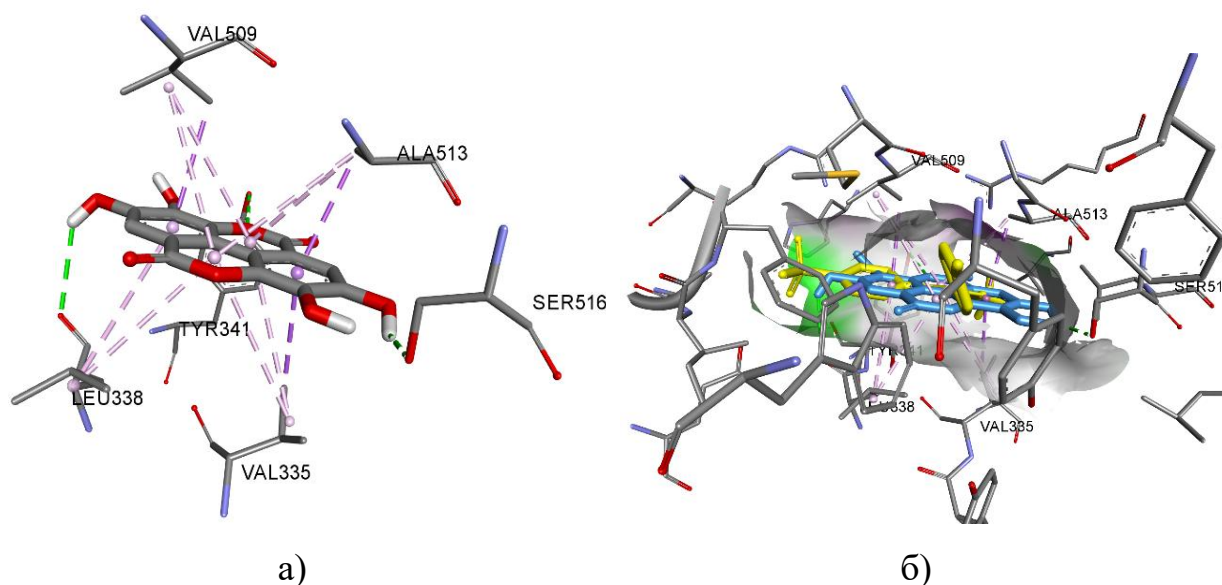


Рис. 4.14 3D візуалізація а) взаємодії елагової кислоти з амінокислотними залишками активного сайту інгібітора COX-2 та б) сумісної конформації целекоксибу (жовта молекула) та елагової кислоти (чорна молекула)

Чотири кінцеві гідроксили додатково стабілізують конформацію за рахунок водневих взаємодій, а сумісна конформація з целекоксибом свідчить про можливість фіксації елагової кислоти у правильній площині (рис. 14б). Одержані результати дозволяють передбачити високу вірогідність елагової кислоти інгібувати COX-2.

Для галої кислоти прогнозується значення енергії зв'язування -6,3 ккал/моль та лише 3 гідрофобні та 4 водневі взаємодії (рис. 4.15). Однак, як і у випадку з кумариновими похідними (рис. 4.13), занурення у гідрофобну кишеню молекули галої кислоти прогнозується досить глибоке, оскільки

фіксація відбувається в районі розміщення бензолсульфонамідного фрагменту целекоксибу. Тож можна припустити можливість помірної інгібувальної здатності галоїдної кислоти на COX-2.

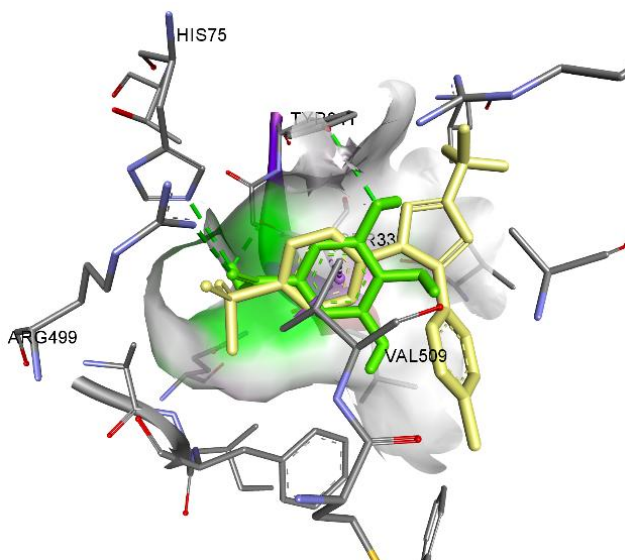


Рис. 4.15 Галоїдна кислота (зелена молекула) та целекоксиб (жовта) в активному сайті COX-2

Глікозиди уртицини А та В продемонстрували неоднозначні результати: наряду зі скоринговою функцією -8,5 ккал/моль уртицину А спрогнозовано -5,0 ккал/моль для уртицину В. Гідрофобна фіксація усіх фрагментів прогнозується для уртицину А з додатковою стабілізацією піранозидного фрагменту водневими зв'язками (рис. 4.16а) виключно з амінокислотними залишками активного сайту. Ліганд глибоко занурюється у кишеню, а його положення дозволяє зафіксувати у макромолекулі в місцях аналогічних целекоксибу (рис. 4.16б). Отже, можливість інгібувальної активності уртицину А на COX-2 очевидно є можливою.

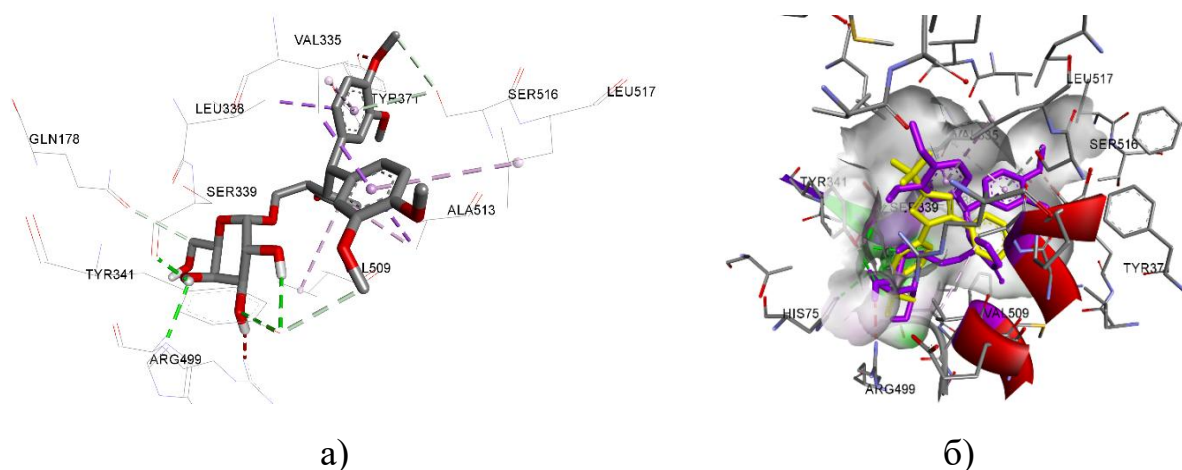


Рис. 4.16. 3D візуалізація а) взаємодії уртицину А з амінокислотними залишками активного сайту інгібітора COX-2 та б) сумісної конформації це-лекоксибу (жовта молекула) та уртицину А (фіолетова молекула)

Незначний рівень афінитету спрогнозовано до сайту інгібітора COX-2 у ситостерину – енергія зв'язування склала -6,6 ккал/моль незважаючи на очевидну розгалужену сітку з 26 гідрофобних взаємодій (рис. 4.17а). Аналіз амінокислотних залишків та сумісна конформація з нативним лігандом демонструє, що 5-етил-6-метилгептановий фрагмент ситостерину фіксується поза межами активного сайту, що і пояснює низьку афінність до COX-2.

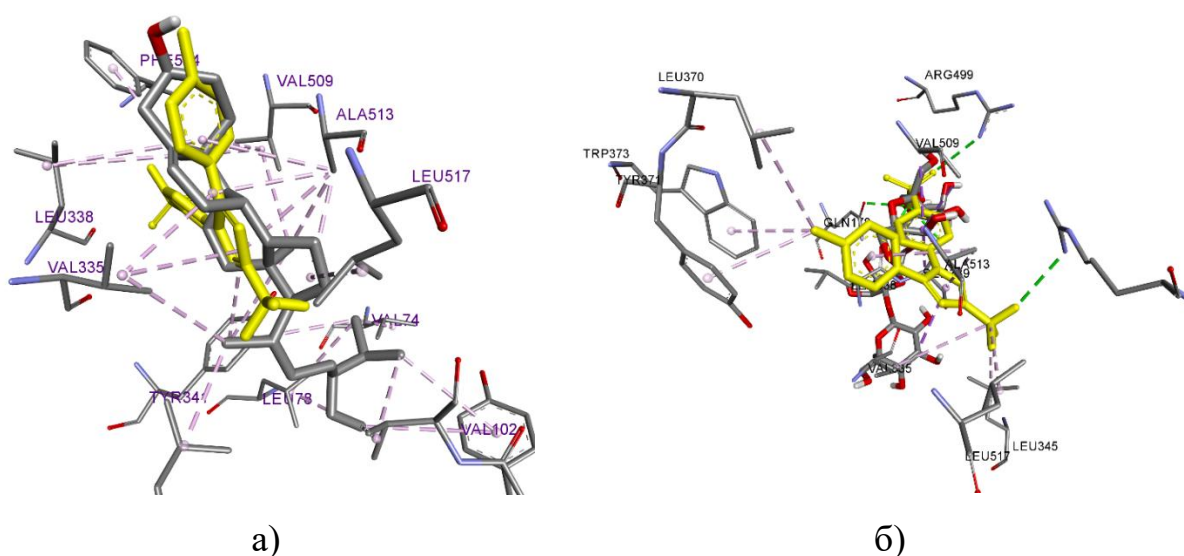


Рис. 4.17 Візуалізація розміщення в активному сайті COX-2 це-лекоксибу (жовта молекула); а) ситостерину (сіра молекула); б) інуліну

Виключно водневі зв'язки і лише з трьома залишками активного сайту прогнозується при розміщенні в активному сайті COX-2 інуліну. Таке конформаційне розміщення (17b) та низький рівень афінитету (-6.2 ккал/моль) свідчать про малу вірогідність інгібування ензиму.

Також за результатами докінгу очевидним є неспроможність анетолу та петроселінової кислот чинити інгібувальну дію на COX-2 як за значеннями скорингових функцій, так і за характером взаємодій з амінокислотними залишками та розміщенням в активному сайті.

Таким чином, за результатами *in silico* досліджень спрогнозовано значний протизапальний потенціал за мультифакторним механізмом таких лікарських рослин, як оман високий, цикорій дикий, грицики звичайні, фенхель звичайний, хвощ польовий та вероніка лікарська, що може бути ефективним при лікуванні запальних процесів у кишечнику.

Висновки до розділу 4

1. Одержані результати молекулярного докінгу вказують на високий рівень афінності до активного сайту інгібітора ензиму LOX-5 та, відповідно, можливий прояв протизапального ефекту таких біологічно активних речовин: галотаніну, кверцетину інуліну, ситостерину. Помірну вірогідність прояву за даним механізмом має елагова кислота. Можливість протизапального ефекту за механізмом інгібування ензиму COX-2 спрогнозовано для інуліну, кверцетину, галотаніну, елагової кислоти та уртицину А, помірну активність може виявити галова кислота.

2. За результатами *in silico* досліджень спрогнозовано значний протизапальний потенціал за мультифакторним механізмом таких лікарських рослин, як оман високий, цикорій дикий, грицики звичайні, фенхель звичайний, хвощ польовий та вероніка лікарська, що може бути ефективним при лікуванні запальних процесів у кишечнику.

Результати досліджень за розділом наведено у таких публікаціях:

1. Vyshnevskaya L, Severina NI, Prokopenko Y, Shmalko A (2022). Molecular docking investigation of anti-inflammatory herbal compounds as potential LOX-5 and COX-2 inhibitors. *Pharmacia*. 69(3): 733-744. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.69.e89400> (*Skopus*). (Особистий внесок: планування експерименту, участь у проведенні досліджень та узагальненні одержаних даних, формулювання висновків та перспектив, написання статті).

2. Шмалько О. О., Вишневська Л. І. Прогноз фітотерапевтичного ефекту залежно від складу багатокомпонентного екстракту комплексної дії. *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження*: матеріали V Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Харків, 14 квіт. 2023 р.). Х. : НФаУ. 2023. С. 176.

3. Шмалько О. О., Вишневська Л. І. Рациональний підхід у розробленні лікарських препаратів на основі рослинної сировини. *Сучасні досягнення експериментальної, клінічної, екологічної біохімії та молекулярної біології*: збірник публікацій I Міжнар. наук.-практ. online конф., присвяченої 85-річчю з дня заснування кафедри біохімії (м. Харків, 07 березня 2024 р.) Х. : НФаУ, 2024. С. 564-565.

РОЗДІЛ 5

ДОСЛІДЖЕННЯ З ОБҐРУНТУВАННЯ ПАРАМЕТРІВ ЕКСТРАКЦІЇ БАГАТОКОМПОНЕНТНОГО ЗБОРУ ДЛЯ ОТРИМАННЯ ПОЛЕКСТРАКТУ СУХОГО

На основі використання логічного підходу, даних наукової літератури та результатів молекулярного докінгу з метою отримання екстракту сухого для використання у комплексній терапії ХНБК ми обрали ЛРС: оману високого кореневище, цикорію дикого корені, грициків звичайних трава, фенхелю звичайного плоди, хвоща польового трава, вероніки лікарської трава [136, 449]. За результатами попередніх власних та досліджень інших науковців ми обрали ще ЛРС петрушки кучерявої плоди, нагідок лікарських квітки, кропиви дводомної листя, вовчого тіла болотяного кореневища з метою посилення кровоспинної, ранозагоювальної, спазмолітичної, анальгезувальної, вітрогінної, андрогенної, регенераційної, десенсибілізувальної дії, що сприятиме кращій фармакотерапії ХНБК [71, 98, 163, 227, 381].

До складу багатокомпонентного збору ми вводили ЛРС також і із однією і тією ж терапевтичною дією, оскільки ускладнення комплексу БАР приводить до потенціювання фармакологічних ефектів. Компоненти однойменної дії мають різні точки впливу та підвищують надійність очікуваного лікувального ефекту [69, 98, 163, 227]. З огляду на це, до рецептури багатокомпонентного збору обрана ЛРС увійшла у рівному співвідношенні (по 10,0).

Подальші дослідження полягали в обґрунтуванні технології отримання і визначенні параметрів екстракції багатокомпонентного збору для оптимізації процесу вилучення комплексу БАР.

5.1 Обґрунтування параметрів екстракції багатокомпонентного збору для отримання екстракту рідкого

Екстрагент повинен мати здатність проникати крізь стінки клітини, вибірково розчиняти БАР, а також сприяти їх виходу за межі рослинного матеріалу,

тому підбирається відповідно до природи діючих речовин у сировині й залежить від ступеня їх гідрофільності. До традиційних екстрагентів у фармацевтичній промисловості належать вода та водно-спиртові розчини. Важливим завданням є визначення оптимальних умов процесу екстрагування для одержання максимальної кількості цільових компонентів. Одним з методів для визначення цих параметрів є експериментальне дослідження кінетики екстрагування.

Ми обрали метод фільтраційної екстракції [121, 139, 143, 146], перевагою якого є підтримка постійної різниці концентрацій БАР в екстрагенті та екстрагованій сировині, що забезпечується безперервним надходженням свіжих порцій екстрагенту в екстракційне середовище та рівномірне його проходження крізь шар ЛРС. Метод фільтраційної екстракції здатен забезпечити максимальне вилучення БАР із сировини у поєднанні з високою швидкістю процесу.

Оскільки основними за фармакологічною дією є водорозчинні БАР, як екстрагент ми використовували 20 % водний розчин етанолу. Фільтраційну екстракцію проводили в лабораторних умовах. Суміш ЛРС, попередньо подрібненої та знепиленої, з розміром частинок 2-7 мм, завантажували в екстрактор, заливали 20 % етанолом до отримання «дзеркала» і настоювали протягом 24 год. Після настоювання проводили екстрагування зі швидкістю подачі екстрагента 2-3 мл/хв. Зразки витяжок збирали окремо з кроком DER 1 : 1. Враховуючи поліфлорність складу сировини, процес екстракції проводили до отримання сумарного екстракту з DER 1 : 15.

Вивчення умов екстрагування полягало в установленні оптимального показника DER шляхом оцінки характеру зміни вмісту сухого залишку, екстрактивних речовин, концентрації груп БАР в окремих та загальних порціях екстрактів. Для кожного окремо зібраного зразка рідкого екстракту було визначено сухий залишок [30, 146, 147, 353] (табл. 5.1).

Ефективність екстракції залежно від показника DER

Номер зразка	DER	Вміст сухого залишку, %	Вміст сухого залишку, Cn, %	Вихід екстрактивних речовин, Dn, %
1	1 : 1	5,36	5,36	5,36
2	1 : 2	4,42	4,89	9,78
3	1 : 3	3,75	4,51	13,53
4	1 : 4	3,43	4,24	16,96
5	1 : 5	2,77	3,95	19,73
6	1 : 6	2,05	3,63	21,78
7	1 : 7	1,69	3,35	23,47
8	1 : 8	1,27	3,09	24,74
9	1 : 9	1,03	2,86	25,77
10	1 : 10	0,91	2,67	26,68
11	1 : 11	0,73	2,49	27,41
12	1 : 12	0,65	2,34	28,06
13	1 : 13	0,51	2,20	28,57
14	1 : 14	0,47	2,07	29,04
15	1 : 15	0,45	1,96	29,49

Як видно з даних табл. 5.1, загальний вихід сухого залишку об'єднаних окремо зібраних зразків рідкого екстракту (Cn) поступово зменшується зі збільшенням співвідношення сировина : екстракт. Вихід екстрактивних речовин при DER 1 : 12 і більше набуває сталого вигляду, сухий залишок в окремих порціях екстракту не перевищує 0,5 %.

Для визначення оптимальних умов екстракції з сировини маркерних груп БАР було побудовано діаграми залежності виходу фенолкарбонових кислот, флавоноїдів і полісахаридів від кратності процесу екстракції (рис. 5.1-5.3).

Як видно з рис. 5.1, перші порції екстракту мають максимальний вміст поліфенольних сполук, який поступово зменшується і за DER 1 : 10 концентрація фенолкарбонових кислот майже не змінюється, водночас їх вміст у сумарному екстракті має тенденцію до зниження.

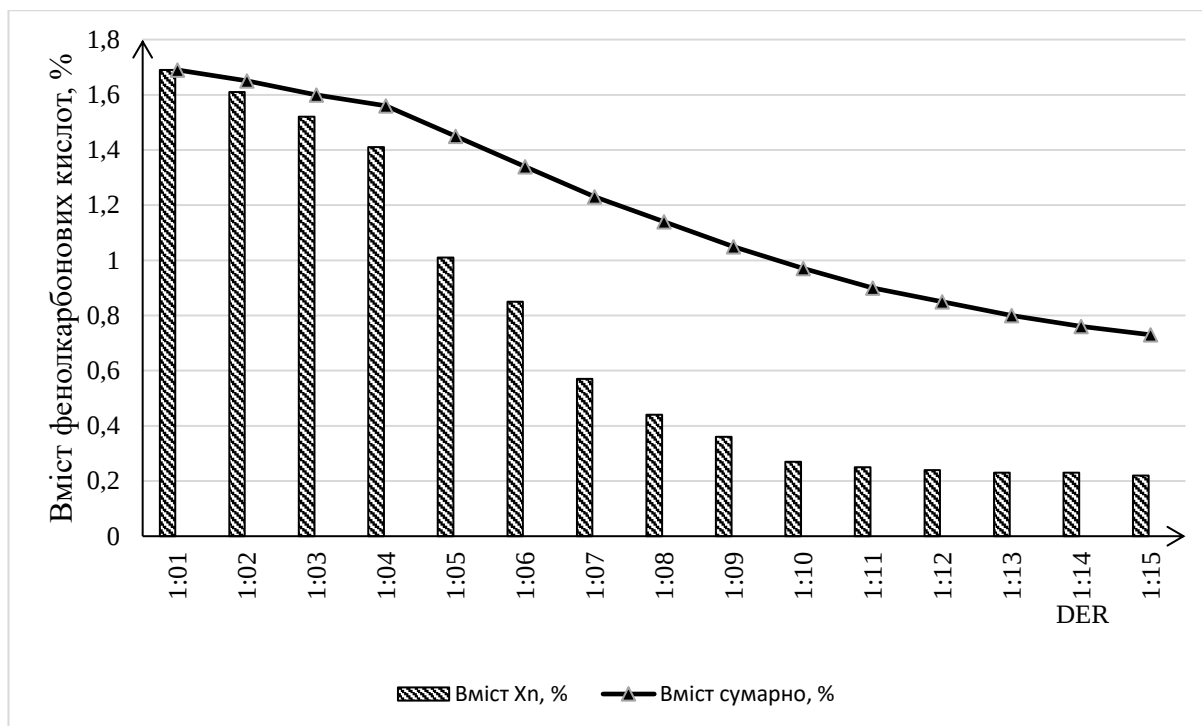


Рис. 5.1 Залежність виходу фенолкарбонових кислот від кратності процесу екстракції (DER)

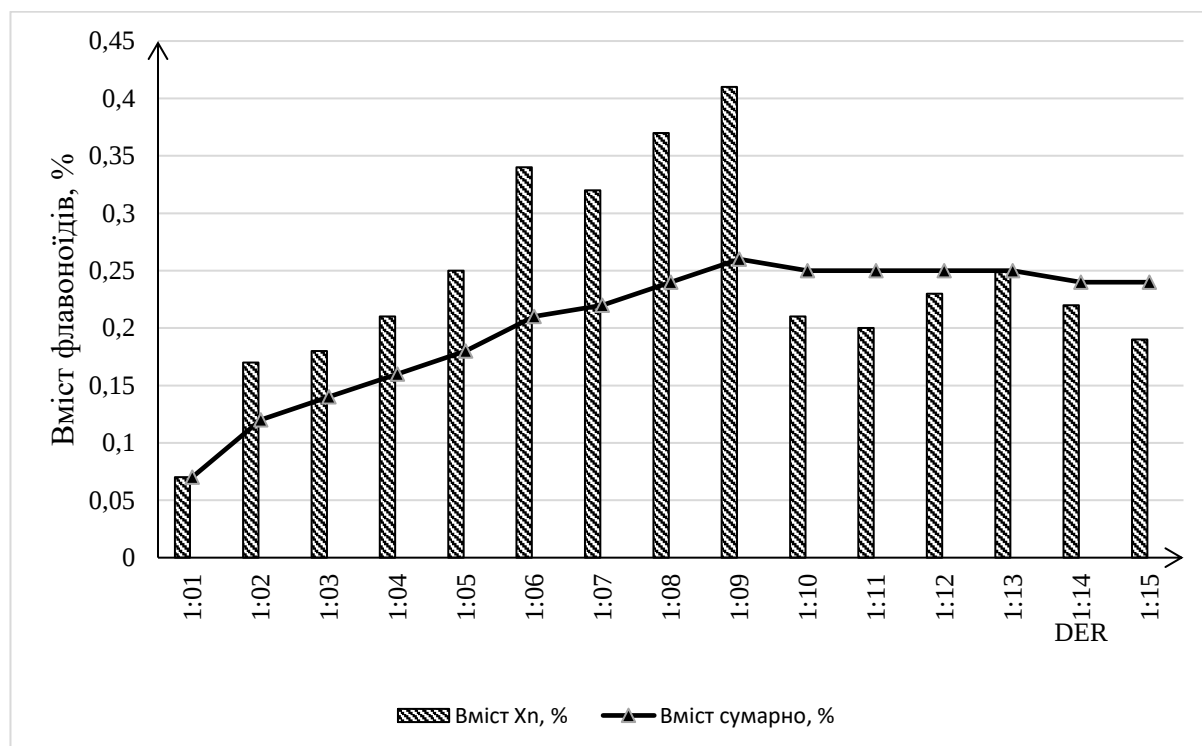


Рис. 5.2 Залежність виходу флавоноїдів від кратності процесу екстракції (DER)

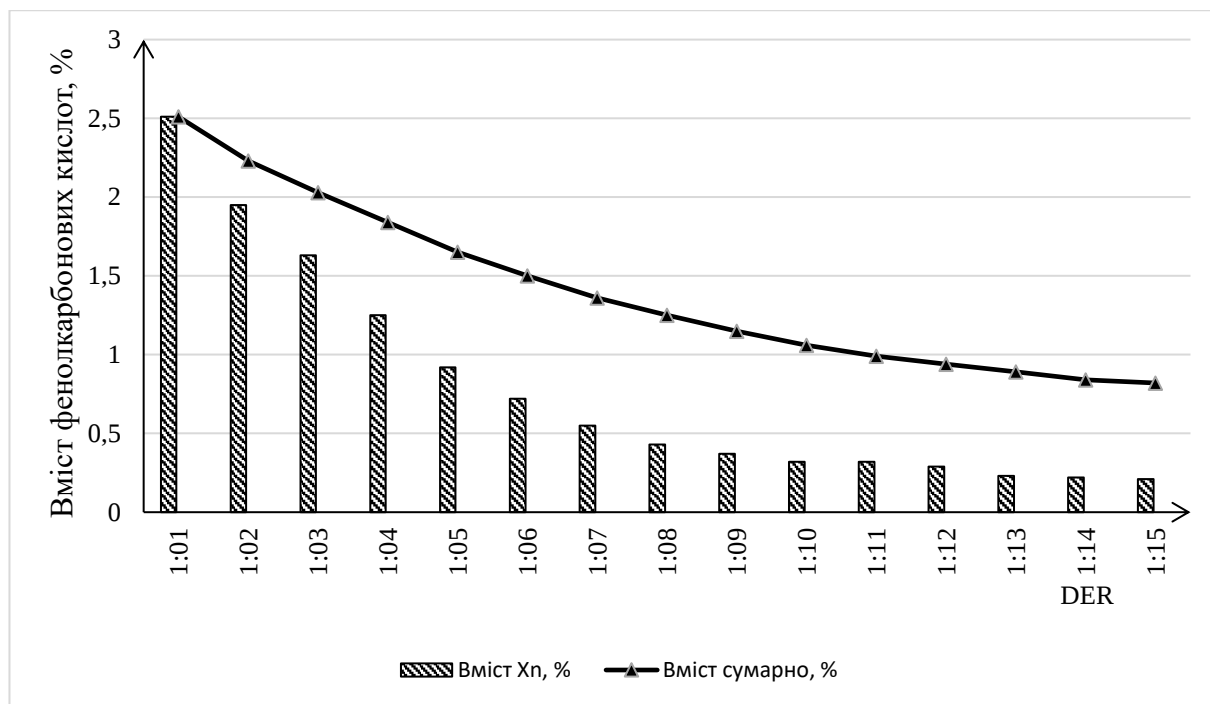


Рис. 5.3 Залежність виходу полісахаридів від кратності процесу екстракції (DER)

Динаміка виходу флавоноїдів (рис. 5.2) має оригінальний тренд, оскільки відбувається поступове стійке зростання концентрації фенольних сполук в інтервалі DER 1 : 1 до 1 : 9, яка після DER 1 : 10 практично не змінюється і графік має вигляд прямої лінії.

Як видно з рис. 5.3, кількісний вміст полісахаридів в екстракті різко зменшується за DER від 1 : 1 до 1 : 7, коли DER становить 1 : 9 їх концентрація в наступних порціях екстракту майже не змінюється і знаходиться в межах 0,3-0,2 %. Вміст полісахаридів у сумарному екстракті після DER 1 : 10 і більше змінюється не суттєво.

Отримані результати вмісту сухого залишку та БАР демонструють характерні зміни цих показників залежно від співвідношення сировина : екстракт. У разі збільшення співвідношення з 1 : 1 до 1 : 15 відбувається поступове зменшення вмісту сухого залишку в окремих порціях екстракту, динаміка зниження концентрації окремих груп БАР (фенолкарбонових кислот, флавоноїдів, полісахаридів) також є однозначною, але не завжди корелює зі змінами вмісту екстрактивних речовин.

Враховуючи отримані результати, екстрагування фітокомпозиції 20 % етанолом за співвідношення DER 1 : 10 забезпечує ефективне і раціональне проведення екстракції з огляду на вміст маркерних груп БАР [147].

Подальша робота полягала у проведенні експериментальних досліджень з розроблення методик аналізу БАР у рідкому поліекстракті.

5.2 Дослідження з розроблення методик аналізу біологічно активних речовин у рідкому поліекстракті

Для ідентифікації БАР у досліджуваному поліекстракті використовували метод ТШХ як нерухому фазу використовували тонкошарові пластинки Silica gel 60 фірми «Merk».

Досліджуваний екстракт складається з 10 рослин, які у великій кількості містять БАР флавоноїдної будови, з-поміж яких нагідок лікарських квітки та хвою польового трава [30, 361], оману високого кореневища [200, 334, 385] та вероники лікарської трава [299, 358], цикорію дикого корені [232, 357] та петрушки посівної плоди [356]. Кореневища вовчого тіла болотяного багаті на вміст танінів, плоди фенхелю звичайного містять ефірну олію [30, 356], грицики звичайні – сполуки поліфенольної будови [258, 354]. Для ідентифікації БАР, схожих за будовою з полісахаридами і дубильними речовинами, використовували методику монографії «Дуба кора» ДФУ [30]. Екстракт розчиняли у метанолі, рухомою фазою служила суміш розчинників вода – мурашина кислота – етилацетат (5 : 10 : 85). Маркерами обрані фруктоза і катехін. Коли фронт розчинників пройшов 10 см, хроматограми сушили на повітрі, обробляли розчином анісового альдегіду, нагрівали за температури 100-105 °C 15 хв і переглядали у денному світлі.

Методика проведення випробування наведена в розд. 2.

Результати: нижче наведено послідовність зон на хроматограмах випробовуваного розчину та розчину порівняння. На хроматограмі випробовуваного розчину можуть виявлятися й інші зони (рис. 5.4).

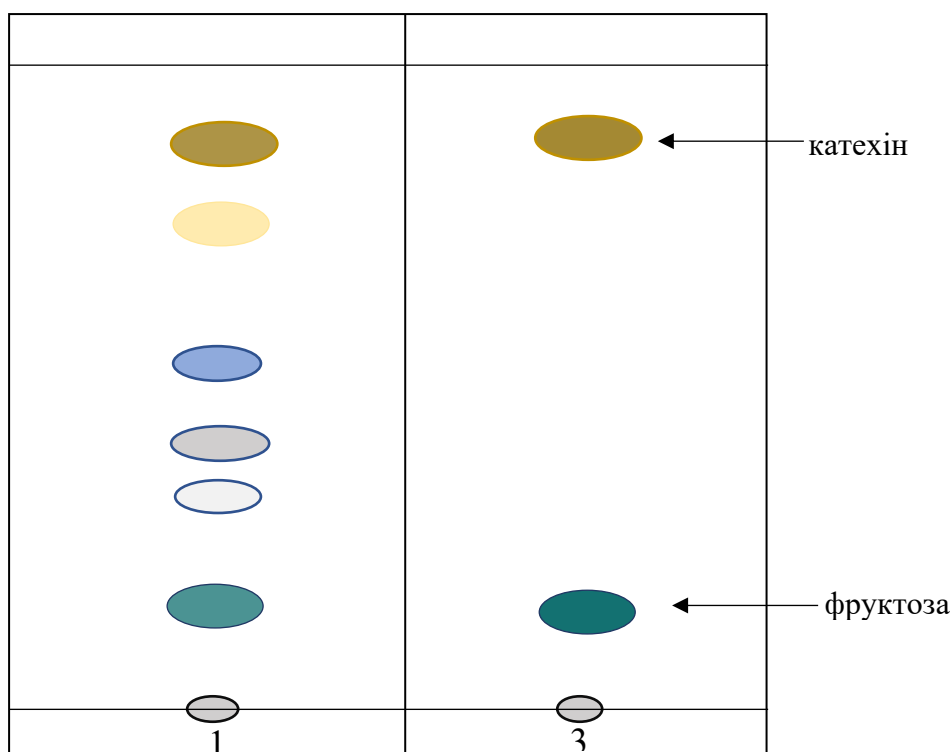


Рис. 5.4 Типова тонкошарова хроматограма визначення речовин, схожих за будовою з дубильними речовинами і полісахаридами: 1 – експериментальний зразок екстракту рідкого; 2 – експериментальний зразок поліекстракту сухого; 3 – стандартні зразки фруктози і катехіну

Отримані результати свідчать про наявність у досліджуваному екстракті речовин, схожих за будовою з дубильними речовинами (R_f речовин схожих катехіну 0,79) і полісахаридами (R_f речовин схожих з фруктозою 0,23).

Визначення флавоноїдів і гідроксикоричних кислот проводили методом ТШХ у системі розчинників бутанол – кислота оцтова льодяна – вода (4 : 1 : 2) з подальшим детектуванням 5 % розчином алюмінію хлориду в метанолі. Хроматограми переглядали в УФ-світлі до і після проявлення реактивом.

Результати: нижче наведено послідовність зон на хроматограмах випробовуваного розчину та розчину порівняння. На хроматограмі випробовуваного розчину можуть виявлятися й інші зони (рис. 5.5).

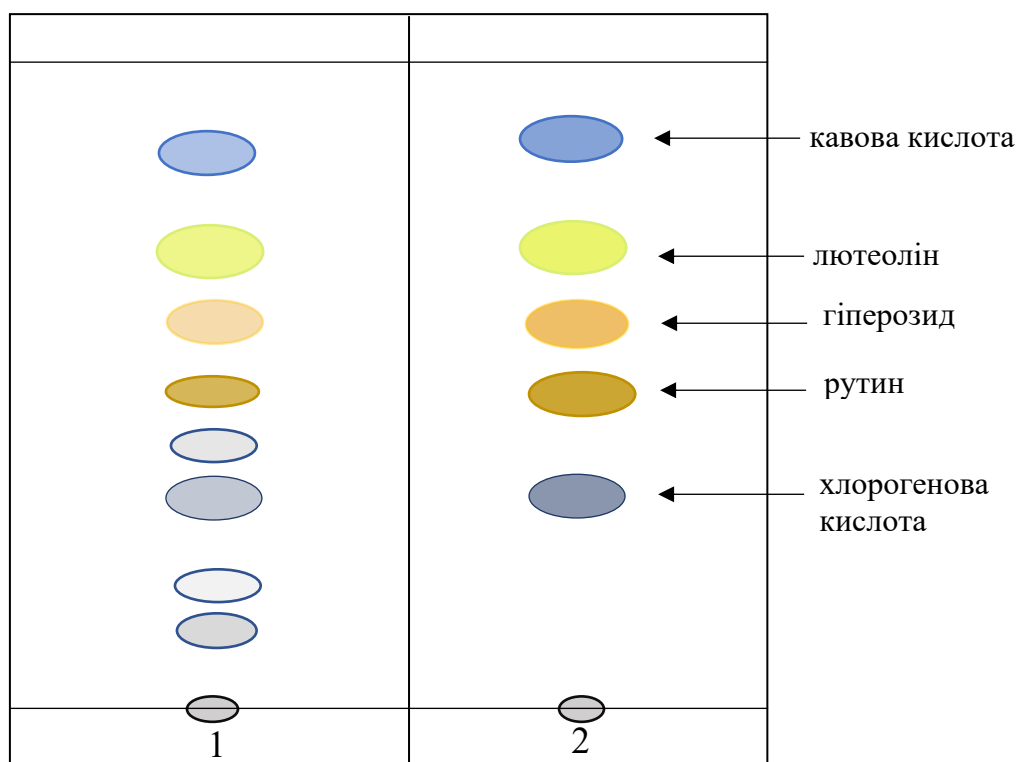


Рис. 5.5 Типова тонкошарова хроматограма визначення флавоноїдів і гідроксикоричних кислот: 1 – експериментальний зразок екстракту рідкого; 2 – експериментальний зразок поліекстракту сухого; 3 – стандартні зразки хлорогенової кислоти, рутину, гіперозиду, лютеоліну, кавової кислоти

На хроматограмі досліджуваного екстракту проявляються такі зони: світло-блакитна флуоресційна зона на рівні зони розташування кавової кислоти (R_f 0,81), жовтаво-зеленкувата флуоресційна зона на рівні зони розташування лютеоліну (R_f 0,55), жовтаво-помаранчова флуоресційна зона на рівні зони розташування гіперозиду (R_f 0,46), жовтаво-брунатна флуоресційна зона на рівні зони розташування рутину (R_f 0,30), блакитна флуоресційна зона на рівні зони розташування хлорогенової кислоти (R_f 0,23). У досліджуваному екстракті проявляються додаткові зони вище і нижче рівня зон розчину порівняння [124, 129].

Кількісний вміст основних БАР в екстракті визначали методом абсорбційної спектрофотометрії за допомогою спектрофотометра UV-2600 (Японія).

Методики проведення випробувань наведено у розд. 2. Для визначення БАР рідкого екстракту вивчали характер абсорбційного спектра поглинання в ділянці довжин хвиль від 220 до 400 нм (рис. 5.6).

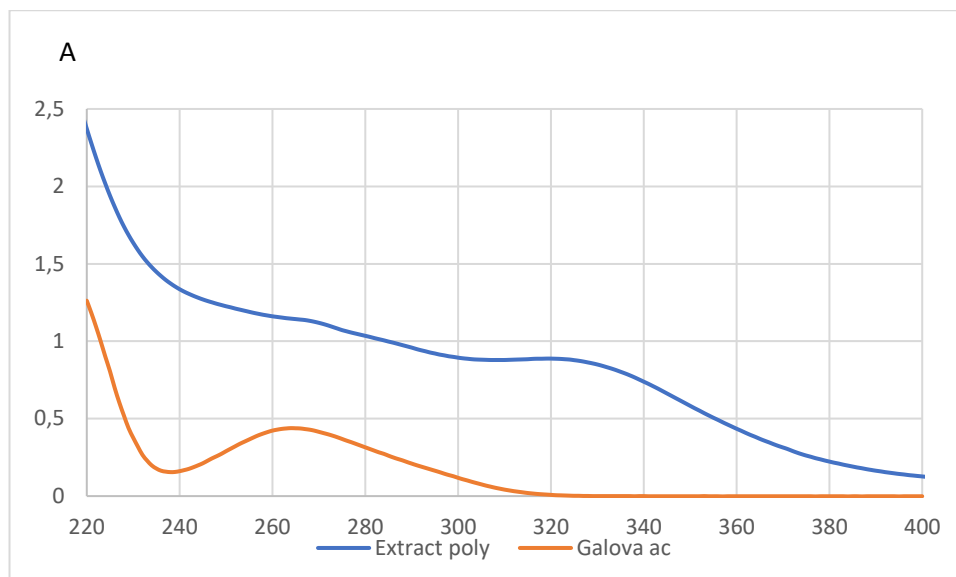


Рис. 5.6 Абсорбційний спектр поглинання спиртового розчину досліджуваного поліекстракту: 1 – експериментальний зразок поліекстракту; 2 – стандартний зразок кислоти галової

Установили, що абсорбційний спектр поглинання розчину досліджуваного екстракту в спирті етиловому характеризується наявністю плеча в ділянці 263–266 нм і максимуму за довжини хвилі 320 нм (рис. 5.6). Наявність плеча може свідчити про вміст у зразку речовин поліфенольної структури, схожих за будовою з галовою кислотою (рис. 5.7), максимум якої в цих умовах спостерігається за 264 нм. Максимум поглинання за 320 нм може бути обумовлений наявністю в досліджуваному поліекстракті гідроксикоричних кислот.

Вміст суми поліфенольних сполук (X, %) у перерахунку на кислоту галову обчислюють за формулою:

$$X = \frac{A \cdot m_0 \cdot 25,0 \cdot 1 \cdot 100}{A_0 \cdot m_H \cdot 25,0 \cdot 100,0} = \frac{A \cdot m_0}{A_0 \cdot m_H},$$

де A – оптична густина випробовуваного розчину;

A_0 – оптична густина розчину стандартного зразка галової кислоти;

m_0 – маса наважки стандартного зразка галової кислоти, г;

m_H – маса наважки поліекстракту, взята для аналізу, мл.

Отримані метрологічні характеристики методики наведено в табл. 5.2.

**Метрологічні характеристики кількісного визначення поліфенольних
сполук у рідкому поліекстракті у перерахунку на галову кислоту,**

$$P(t, v) = 2,5706$$

Кількість знайдених БАР у перерахунку на галову кислоту, %	$\bar{x}$	S^2	S	$S_{\bar{x}}$	Δx	$\varepsilon, \%$
1,024	1,041	$1,36 \cdot 10^{-4}$	0,011645	0,004754	0,0299	2,87
1,033						
1,039						
1,055						
1,043						
1,052						

Отже, кількість речовин поліфенольної будови у перерахунку на галову кислоту становить 1,04 %.

Після проведених попередніх хімічних і фізико-хімічних досліджень і ґрунтуючись на результатах молекулярного докінгу, склад БАР рідкого поліекстракту досліджували з використанням фармакопейних методик з метою подальшого їх застосування для розробки специфікацій на сухий екстракт і готовий продукт [30, 159].

Вміст суми поліфенолів, у перерахунку на пірогалол, у міліграмах, обчислюють за формулою:

$$x, \text{мг} = \frac{62,5 \cdot A_1 \cdot m_2}{A_2 \cdot V_{\text{д/ан}}}$$

де $V_{\text{д/ан}}$ – об'єм для кількісного визначення рідкого поліекстракту, мл;

m_2 – маса наважки пірогалолу, мг.

Вміст суми поліфенолів у рідкому поліекстракті у перерахунку на пірогалол у 1,0 г має бути не менше 10 мг.

Для оцінки запропонованої методики кількісного аналізу суми поліфенолів проведена низка паралельних вимірювань та отримані метрологічно атестовані результати (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Метрологічна характеристика спектрофотометричного у видимій ділянці методу визначення суми поліфенолів у рідкому поліекстракті

Вміст суми поліфенолів, мг	ν	Середнє значення ($\bar{x}$ сер.)	Дисперсія, S^2	Стандартне відхилення середнього результату S_x	Відносна величина статистичної похибки окремого визначення Δx	Відносна невизначеність середнього результату, $\bar{\epsilon}$, %
12,27	5	11,81	0,3158	0,2294	1,4445	4,99
11,22						
11,09						
11,75						
12,48						
12,03						

Відносна невизначеність середнього результату із довірчою вірогідністю 0,95 складає 4,99 %. Проведені дослідження показали відсутність систематичної похибки запропонованої методики і її відтворюваність.

Кількісне визначення речовин флавоноїдної будови проводили за фармакопейною методикою, яка базується на утворенні комплексних сполук з розчином алюмінію хлориду після гідролізу глікозидів до аглікону. Методика використовується для визначення флавоноїдів у таких складових поліекстракту, як нагідок квіти, хвоща стебла [30] і цмину піскового квіти [30].

Вміст флавоноїдів, у перерахунку на гіперозид, у міліграмах, обчислюють за формулою:

$$x, \text{мг} = \frac{A \cdot 12,5}{m}$$

де A – оптична густина випробовуваного розчину за довжини хвилі 425 нм,

m – маса наважки випробовуваного екстракту, г.

Використовують питомий показник поглинання гіперозиду, що дорівнює 500.

Вміст суми флавоноїдів у перерахунку на гіперозид у 1,0 г рідкого поліекстракту має бути не менше 6,5 мг.

Для оцінки запропонованої методики кількісного аналізу суми речовин флавоноїдної будови у перерахунку на гіперозид проведена низка паралельних вимірювань та отримані результати метрологічно атестовані (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Метрологічна характеристика спектрофотометричного у видимій ділянці методу визначення суми флавоноїдів у рідкому поліекстракті у перерахунку на гіперозид

Вміст суми флавоноїдів, мг	ν	Середнє значення ($\bar{x}$ сер.)	Дисперсія, S^2	Стандартне відхилення середнього результату S_x	Відносна величина статистичної похибки окремого визначення Δx	Відносна невизначеність середнього результату, $\bar{\epsilon}$, %
6,71	5	7,03	0,0979	0,1277	0,8044	4,67
7,19						
7,45						
6,69						
6,87						
7,24						

Відносна невизначеність середнього результату із довірчою вірогідністю 0,95 складає 4,67 %. Проведені дослідження показали відсутність систематичної похибки запропонованої методики і її відтворюваність [144, 145].

5.3 Викладення технології отримання поліекстракту сухого, трансфер та валідація технологічного процесу

Технологічний процес екстрагування в лабораторних умовах складався з таких операцій: завантаження в лабораторний екстрактор подрібненого рослинного збору до розміру частинок 0,2-7 мм залежно від органу ЛРС; отримання водно-спиртового розчину; заповнення екстрактора водно-спиртовим

розчином із верхньої частини екстрактора до утворення «дзеркала» над рослиною сировиною; набухання сировини, проведення деаерації та відновлення «дзеркала», мацерація рослинного збору протягом 24 год; екстрагування за допомогою лабораторного екстрактора методом фільтраційної екстракції зі швидкістю подавання екстрагента 2-3 мл/хв до отримання рідкого екстракту з DER 1 : 15. Час процесу екстрагування склав 8 год.

Отриманий рідкий екстракт за встановленими у попередніх дослідження параметрами [391, 147] упарювали на лабораторному ротаційному вакуумному випарнику за температури $(55 \pm 5) ^\circ\text{C}$ до залишкової вологості 20-25 %. Згущений екстракт розливали в лотки з товщиною шару 2-3 мм та сушили у вакуум-сушильній шафі за температури $(55 \pm 5) ^\circ\text{C}$ і залишковому тиску 0,10 атм протягом 24 год [17, 134, 135, 391]. Отримували суху спінену масу коричневого кольору зі специфічним запахом, втрата в масі під час висушування становила 3,83 %. Висушений екстракт знімали зі сталевого листка шпателем, подрібнювали на лабораторному подрібнювачі, просіювали (рис. 5.7).



Рис. 5.7 Світлина рослинного поліекстракту сухого після подрібнення

Отриманий поліекстракт є сипкою масою коричневого кольору зі слабким специфічним запахом.

Одним з етапів розроблення технології є її апробація (трансфер) в умовах промислового виробництва та розроблення дослідно-промислового регламенту,

що базується на результатах експериментальних досліджень. Технологічна схема (рис. 5.8), опис процесу та контроль параметрів на стадіях (табл. 5.6), які входять до складу регламенту, наведені нижче.

Підготовка виробництва

Відповідно до затверджених стандартних операційних процедур проводять підготовку персоналу, повітряного середовища, виробничих приміщень, технологічного обладнання, комплектів технологічного одягу для задіяного персоналу, а також приготування дезінфекційних розчинів.

Стадія 1. Підготовка сировини

Сировина, яку використовують у виробництві поліекстракту, має пройти попередній контроль відділу контролю якості, відповідати всім показникам специфікації та дозвіл на застосування у виробництві. Пакувальні матеріали і друківана продукція також дозволені для використання лише після позитивного результату відділу контролю якості (ВКЯ). Розтарювання, подрібнення та зважування сировини проводять згідно із СОП. Подрібнення сировини проводять на подрібнювачі ударно-різальної дії з розміром отворів решітки 3 мм. Подрібнену сировину зважують на вагах та передають на стадію 2.

Як екстрагенти використовують 20 % етанол, який одержують шляхом змішування етанолу 96 % з водою очищеною. Зазначений екстрагент передають на стадію 3.

Стадія 2. Приготування суміші рослинної сировини

У змішувач вручну завантажують фенхелю і петрушки плоди, подрібнені нагідок квітки, кропиви листя, грициків, вероніки і хвоща трава, перстачу і оману кореневища, цикорію корені зі стадії 1. Перемішують сировину протягом 15-20 хв. Приготовлену суміш самопливом вивантажують зі змішувача у збірну ємність. Підготовлену суміш для екстрагування за допомогою совка рівномірно розсипають у підготовлені екстракційні мішки, заповнення мішків не має перевищувати 2/3 їх місткості. На вагах перевіряють масу суміші для екстрагування, яка має складати 30,0 кг, не враховуючи вагу екстракційних мішків. Мішки із сировиною передають на стадію 3.

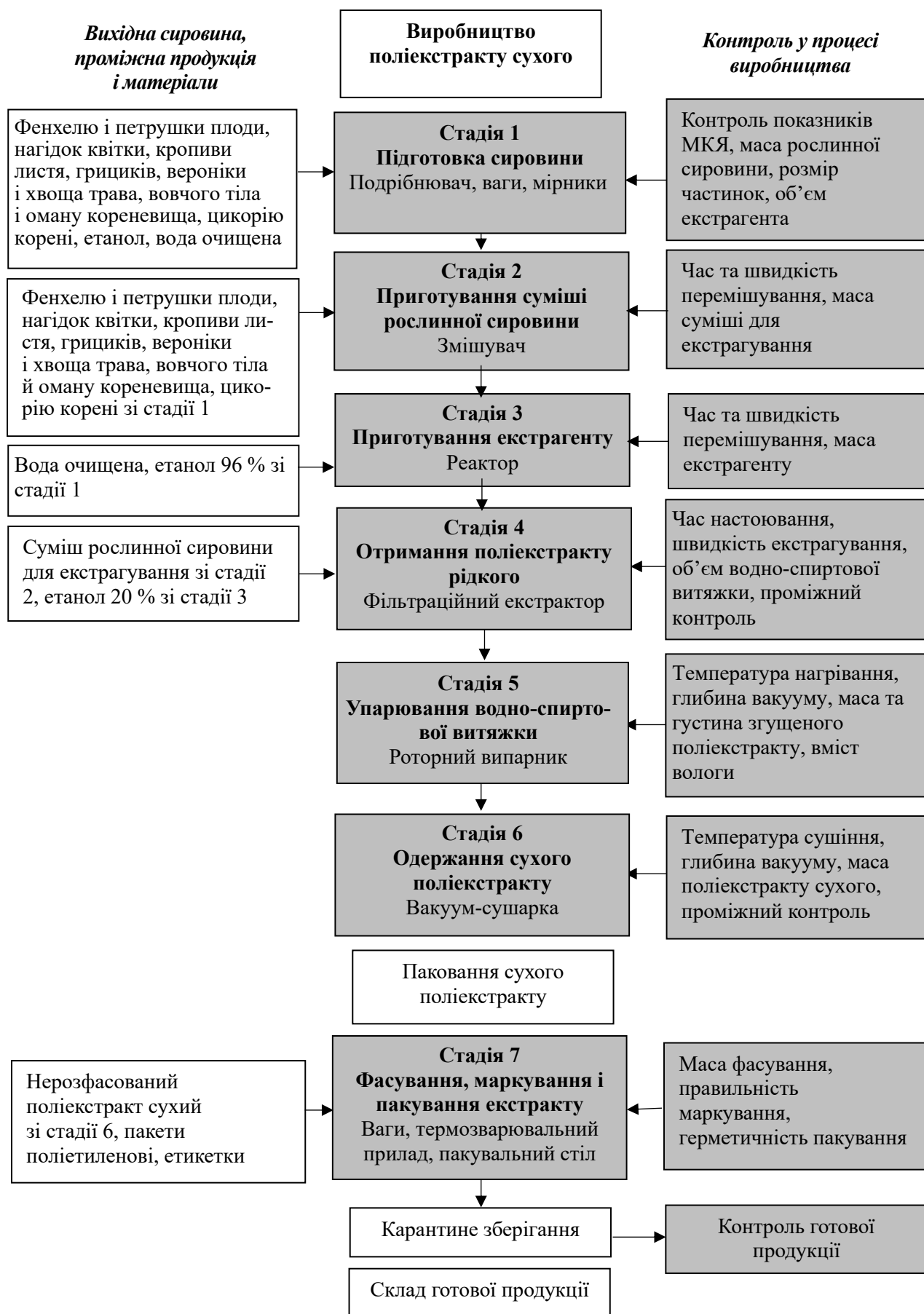


Рис. 5.8 Технологічна схема виробництва сухого поліекстракту

Стадія 3. Приготування екстрагенту

Спирт етиловий 96 % та воду очищену завантажують у реактор з мішалкою та перемішують протягом 30 хв для отримання екстрагенту. Екстрагент за допомогою насоса перекачують у мірник.

Стадія 4. Отримання поліекстракту рідкого

У фільтраційний екстрактор з оболонкою завантажують суміш рослинної сировини для екстрагування, одержану зі стадії 2. Для екстрагування суміші рослинної сировини використовують 20 % етанол, одержаний зі стадії 3.

В екстрактор з рослинною сировиною подають за допомогою вакууму екстрагент до встановлення «дзеркала». Після встановлення дзеркала припиняють подачу екстрагенту в екстрактор та проводять самопливну деаерацію сировини продовж 1,5-2,0 год. Після видалення повітря вмикають подачу екстрагенту в екстрактор та відкривають випускний кран відбору витяжки з екстрактора. Екстрагування сировини проводять фільтраційним методом за кімнатної температури та атмосферного тиску до загального DER 1:10.

Після завершення екстрагування залишки екстрагента максимально видаляють за допомогою вакууму за кімнатної температури.

Одержану водно-спиртову витяжку передають на стадію 3.

Шрот вивантажують з екстрактора, вручну фасують у пакети поліетилєнові, зважують та передають на переробку відповідно до СОП.

Стадія 5. Упарювання водно-спиртової витяжки

Упарювання водно-спиртової витяжки зі стадії 2 проводять у роторному випарнику у вакуумі, у попередньо зваженій випарній колбі за температури водяної бані у межах (55 ± 5) °C, діапазон вакууму – 100-65 мБар, швидкість обертання колби 60–65 об/хв.

Після завершення концентрування визначають масу концентрату, шляхом зважування колби роторного випарника.

З отриманого концентрату відбирають середню пробу та вимірюють її відносну густин. Упарювання проводять до одержання концентрату із густиною у межах 1,045-1,050 г/см.

Одержаний концентрат передають на стадію 4.

Стадія 6. Одержання сухого поліекстракту

Одержання сухого поліекстракту здійснюють шляхом висушування згущеного концентрату зі стадії 3.

У вакуум-сушильній шафі згущений концентрат розливають у лотки з товщиною шару 2-3 мм та сушать за температури $(55 \pm 5) ^\circ\text{C}$ і залишковому тиску 100 мБар протягом 24 год. Одержаний сухий поліекстракт, що має вигляд спіненої маси коричневого кольору зі специфічним запахом, передають на стадію 6.

Стадія 7. Фасування, маркування та пакування поліекстракту

Операції фасування та пакування сухого поліекстракту виконують на столі на вагах. Сухий поліекстракт фасують вручну в подвійні пакети поліетиленові. Між пакетами вкладають етикетку затвердженого зразка. Внутрішній і зовнішній пакети термозварюють. На зовнішній пакет наклеюють етикетку затвердженого зразка. Відібрані зразки готової продукції передають у лабораторію відділу контролю якості де проводять контроль якості сухого поліекстракту згідно з МКЯ. Після отримання позитивних результатів аналізу препарат передають на склад для зберігання і подальшого використання.

Розроблення схеми валідації процесу одержання сухого поліекстракту.

Валідація технологічного процесу є частиною системи забезпечення якості готової продукції. Результатом є документальне свідчення, що виробничий процес керується належним чином (знаходиться під контролем), відповідно розробленого дослідно-промислового регламенту та дотримання персоналом контрольних параметрів виробництва, і гарантує випуск продукції належної якості, яка заявлена в реєстраційному досьє.

Контрольовані параметри та критерії прийнятності для проведення валідації технологічного процесу виробництва сухого поліекстракту наведені в табл. 5.5.

Таблиця 5.5

Контрольні параметри стадій технологічного процесу

Стадія	Контрольований параметр	Критерій прийнятності	Метод вимірювання
1	2	3	4
1	Специфікація з якості вихідної сировини (фенхелю і петрушки плоди, нагідок квітки, кропиви листя, грициків, вероніки і хвоща трава, вовчого тіла і оману кореневища, цикорію корені етанол 96%, вода очищена)	Відповідність Специфікації	Наявність протоколів контролю якості вихідної сировини
	Діаметр отворів сітки подрібнювача	3 мм	Візуальний контроль, маркування сітки
	Кількість одержаного екстрагенту	360 л	Вимірювання об'єму 20% етанолу
	Концентрація одержаного екстрагенту за температури 20 °С	20 %	Вимірювання об'ємної концентрації за допомогою спиртометра
2	Маса плодів фенхелю	3,0 кг	Зважування сировини
	Маса плодів петрушки	3,0 кг	Зважування сировини
	Маса квіток нагідок	3,0 кг	Зважування сировини
	Маса листя кропиви	3,0 кг	Зважування сировини
	Маса трави грициків	3,0 кг	Зважування сировини
	Маса трави вероніки	3,0 кг	Зважування сировини
	Маса трави хвоща	3,0 кг	Зважування сировини
	Маса кореневищ вовчого тіла	3,0 кг	Зважування сировини
	Маса кореневищ оману	3,0 кг	Зважування сировини
	Маса коренів цикорію	3,0 кг	Зважування сировини
	Тривалість перемішування	15-20 хв	Хронометрично
3	Маса етанолу 96 %	91,8 кг	Зважування сировини
	Маса води очищеної	268,2	Зважування сировини
	Маса екстрагенту	360,0 кг	Зважування екстрагенту
	Тривалість перемішування	30 хв	Хронометрично
4	Маса завантаженої суміші рослинної сировини	30,0 кг	Зважування рослинної Сировини
	Тривалість настоювання	1,5-2,0 год	Хронометрично
	Швидкість екстрагування	0,2-0,3 л/хв	Хронометрично
	Кількість водно-спиртової витяжки	300 л	Вимірювання об'єму водно-спиртової витяжки
5	Температура водяної бані під час упарювання	(55 ± 5) °С	Візуальний контроль індикатора температури
	Швидкість обертів колби випарника	60-65 об/хв	Візуальний контроль індикатора обертів
	Величина вакууму під час упарювання	100-65 мБар	Візуальний контроль індикатора вакууму
	Кількість згущеного екстракту	35,0-40,0 кг	Зважування концентрату
	Густина екстракту-концентрату	1,045-1,050 г/см ³	Вимірювання густини за допомогою ареометра
	Кількість спирту-відгону	250-260 л	Вимірювання об'єму

Продовження табл. 5.5

1	2	3	4
6	Температура сушіння	$(55 \pm 5) ^\circ\text{C}$	Візуальний контроль індикатора температури
	Величина вакууму при сушінні	100 мБар	Візуальний контроль індикатора вакууму
	Кількість сухого поліекстракту нерозфасованого	6,0-8,5 кг	Зважування сухого поліекстракту
7	Кількість сухого поліекстракту розфасованого	5,7-8,2 кг	Зважування сухого поліекстракту
	Маркування	Відповідність етикетки затвердженому зразку, номер серії, термін придатності, маса поліекстракту	Візуальний контроль
	Герметичність зварювання пакетів	Рівномірність запайки шва	Візуальний контроль

Об'єм валідації становить три послідовні серії рослинного препарату зі стандартним розміром серії.

Проведення валідації технологічного процесу можливо за виконання певних попередніх умов та виконання вимог (рекомендацій) національних, міжнародних та внутрішньозаводських нормативних документів:

- мають бути кваліфікованими чисті приміщення, все критичне технологічне обладнання та системи;
- сировина та пакувальні матеріали, що використовуються у виробничому процесі, мають пройти вхідний контроль, відповідати вимогам специфікації та дозволені до використання у виробництві;
- аналітичні методики, які використовуються в поточному контролі та контролі готової продукції мають бути провалідовані.

Результати валідації вважаються позитивними, якщо дані валідації відповідатимуть критеріям прийнятності, для випуску трьох стандартних послідовних серій рослинного препарату.

Відповідно до розробленої технології, викладеній у межах дослідно-промислового регламенту, в умовах виробництва було напрацьовано дослідно-промислову серію сухого поліекстракту «Поліекс».

Отже, у результаті проведеної роботи наведено експериментальне обґрунтування технології отримання поліекстракту сухого для використання у комплексній терапії ХНБК. Визначено низку оптимальних технологічних прийомів у процесі його отримання: кратність екстракції, тривалість екстракції,

співвідношення сировина : екстрагент. За результатами фізико-хімічних досліджень було доведено наявність в отриманому сухому поліекстракті полісахаридів, фенолкарбонових кислот, флавоноїдів.

Складено специфікацію на проміжний продукт – рослинний поліекстракт сухий під умовною назвою «Поліекс».

5.4 Розроблення методик аналізу поліекстракту сухого

5.4.1 Розроблення методик ідентифікації поліекстракту сухого

Визначення суми флавоноїдів проводили методом ТШХ (ДФУ, 2.2.27), використовуючи *ТШХ пластинки із шаром силікагелю Р*, розміром 7.5×15 см.

Методика досліджень наведена у розд. 2.

Результати: послідовність зон на хроматограмах випробовуваного розчину і розчину порівняння мають відповідати зонам, наведеним на рис. 5.9.

Верхня частина пластинки	
Ізокверцитрин: жовто-брунатна флуоресційна зона	Слабка зона блакитної флуоресценції Жовто-брунатна флуоресційна зона
Хлорогенова кислота: блакитна флуоресційна зона	Блакитна флуоресційна зона
Гіперозид: жовтаво-помаранчова флуоресційна зона	Жовтаво-помаранчова флуоресційна зона
Рутин: жовтаво-брунатна флуоресційна зона	Жовтувата флуоресційна зона
Кавова кислота: світло-блакитна флуоресційна зона	Світло-блакитна флуоресційна зона
Лютеолін: жовтаво-зеленкувата флуоресційна зона	Жовтаво-зелена флуоресційна зона
Розчин порівняння	Випробовуваний розчин

Рис. 5.9 Типова тонкошарова хроматограма визначення флавоноїдів і гідроксикоричних кислот: 1 – стандартні зразки ізокверцитрину, хлорогенової кислоти, рутину, гіперозиду, лютеоліну, кавової кислоти; 2 – експериментальний зразок поліекстракту сухого

На хроматограмі досліджуваного розчину можуть бути присутні інші, менш помітні зони.

1. Суміш розчинників для ТШХ використовують 1 добу.
2. Приготування борно-цитратного реактиву: 2,5 г борної кислоти *P* та 2,5 г лимонної кислоти *P* розчиняють у 100 мл метанолу *P*.

Для ідентифікації БАР схожих за будовою з полісахаридами і дубильними речовинами використовували методику ТШХ. Поліекстракт сухий розчиняли у водному метанолі, як нерухому фазу використовували тонкошарові пластинки Silica gel 60 фірми «Merk», рухомою фазою служила суміш розчинників вода – мурашина кислота – етилацетат (5 : 10 : 85). Маркерами обрані фруктоза і катехін. Коли фронт розчинників пройшов 10 см, хроматограми сушили на повітрі, обробляли розчином анісового альдегіду, нагрівали за температури 100-105 °С протягом 15 хв і переглядали у денному світлі.

Результати: послідовність зон на хроматограмах випробуваного розчину та розчину порівняння наведено на рис. 5.10. На хроматограмі випробуваного розчину можуть виявлятися й інші зони.

Верхня частина пластинки	
Коричнева зона (катехін)	Катехін: коричнева зона
Зеленувато-синя зона (фруктоза)	Фруктоза: зеленувато-синя зона
Випробуваний розчин (зразок 1)	Розчин порівняння (зразок 2)

Рис. 5.10 Типова тонкошарова хроматограма визначення речовин, схожих за будовою з дубильними речовинами і полісахаридами: 1 – експериментальний зразок поліекстракту сухого; 2 – стандартні зразки фруктози і катехіну

Отримані результати свідчать про наявність у досліджуваному поліекстракті речовин, схожих за будовою з дубильними речовинами і полісахаридами.

5.4.2 Розроблення методик кількісного визначення рослинного поліекстракту сухого

Методики випробовувань наведено у розд. 2.

Суму речовин поліфенольної будови визначали за методикою ДФУ [30] після реакції з фосфорно-молібденово-вольфрамовим реактивом у середовищі насиченого розчину натрію карбонату. Забарвлений у синій колір продукт реакції характеризується наявністю досить похилого максимуму поглинання за довжини хвилі 760 нм, що відповідає максимуму поглинання розчину пірогалолу в цих умовах (рис. 5.11).

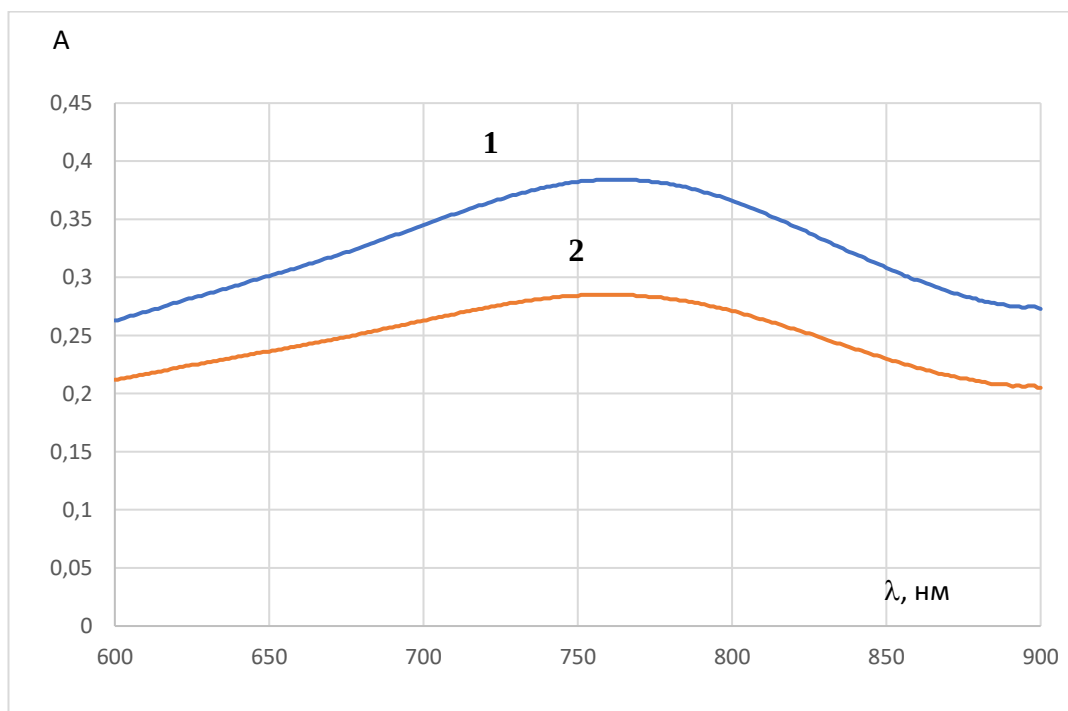


Рис. 5.11 Абсорбційний спектр водних розчинів 1 – пірогалолу; 2 – досліджуваного поліекстракту після реакції з фосфорно-молібденово-вольфрамовим реактивом

Вміст суми поліфенолів, у перерахунку на пірогалол, у міліграмах, у перерахунку на суху речовину обчислюють за формулою:

$$x, \text{мг} = \frac{625 \cdot A_1 \cdot m_2 \cdot 100}{A_2 \cdot m_1 \cdot (100 - \% \text{вол})}$$

де m_1 – маса наважки сухого поліекстракту, г;

m_2 – маса пірогалолу, г.

Вміст суми поліфенолів у перерахунку на пірогалол у 1,0 г сухого поліекстракту має бути не менше 50 мг.

Для оцінки запропонованої методики кількісного аналізу суми поліфенолів проведена низка паралельних вимірювань та отримані результати метрологічно атестовані (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Метрологічна характеристика спектрофотометричного методу визначення суми поліфенолів у сухому поліекстракті

Вміст суми поліфенолів, мг	ν	Середнє значення ($\bar{x}$ сер.)	Дисперсія, S^2	Стандартне відхилення середнього результату S_x	Відносна величина статистичної похибки окремого визначення Δx	Відносна невизначеність середнього результату, $\bar{\varepsilon}$, %
50,87	5	51,92	0,8196	0,3696	2,3272	1,83
51,80						
52,79						
50,92						
53,01						
52,11						

Відносна невизначеність середнього результату із довірчою вірогідністю 0,95 складає 1,83 %. Проведені дослідження показали відсутність систематичної похибки запропонованої методики і її відтворюваність.

Кількісне визначення речовин флавоноїдної будови проводили за фармакопейною методикою, яка базується на утворенні комплексних сполук з розчином алюмінію хлориду після гідролізу глікозидів до аглікону. Методика використовується для визначення флавоноїдів у таких складових поліекстракту сухого, як нагідок квіти, хвоща стебла [30] і цмину піскового квіти [30].

Після проведення випробувань, реєстрували електронний спектр поглинання отриманого забарвленого продукту в ділянці від 300 до 600 нм (рис. 5.12).

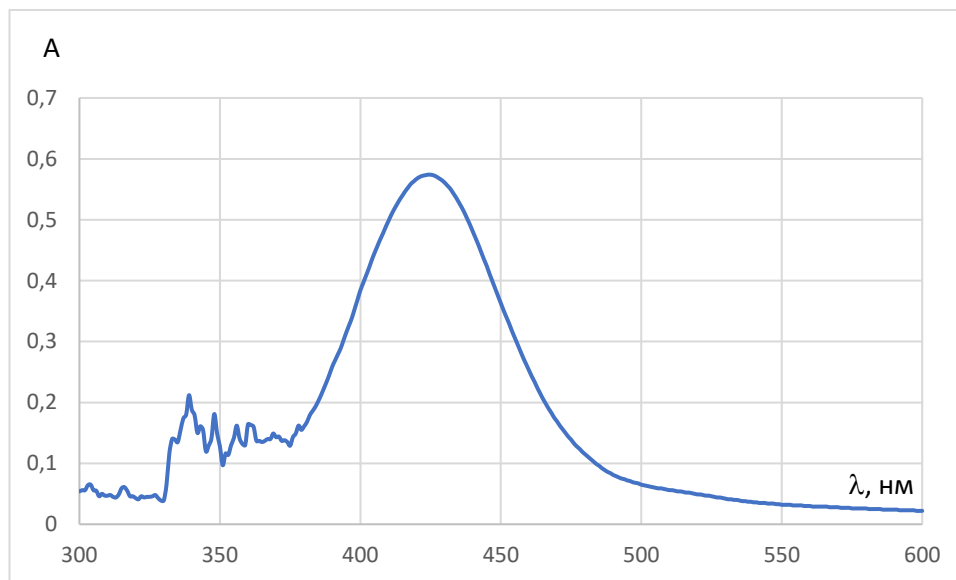


Рис. 5.12 Абсорбційний спектр поглинання сухого поліекстракту після гідролізу і реакції комплексоутворення з розчином алюмінію хлориду

Наявність максимуму поглинання за довжини хвилі 425 нм забарвленого продукту комплексоутворення флавоноїдів з розчином алюмінію хлориду обумовили використати для оцінки кількісного вмісту цих сполук спектрофотометричну методику з розрахунком суми флавоноїдів у перерахунку на гіперозид методом стандарту.

Вміст флавоноїдів у перерахунку на гіперозид обчислюють за формулою:

$$x, \text{мг} = \frac{A \cdot 12,5}{m}$$

де A – оптична густина випробовуваного розчину за довжини хвилі 425 нм,
 m – маса наважки випробовуваного екстракту, г.

Використовують питомий показник поглинання гіперозиду, що дорівнює 500.

Вміст суми флавоноїдів у перерахунку на гіперозид у 1,0 г сухого поліекстракту має бути не менше 35 мг.

Для оцінки запропонованої методики кількісного аналізу суми речовин флавоноїдної будови у перерахунку на гіперозид проведена низка паралельних вимірювань та отримані метрологічно атестовані результати (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

**Метрологічна характеристика спектрофотометричного методу
визначення суми флавоноїдів у сухому поліекстракті у перерахунку
на гіперозид**

Вміст суми флавоноїдів, мг	ν	Середнє значення ($\bar{x}$ сер.)	Дисперсія, S^2	Стандартне відхилення середнього результату S_x	Відносна величина статистичної похибки окремого визначення Δx	Відносна невизначеність середнього результату, $\bar{\epsilon}$, %
36,23	5	36,19	0,3437	0,2393	1,5069	1,70
37,06						
35,82						
36,71						
35,69						
35,64						

Відносна невизначеність середнього результату із довірчою вірогідністю 0,95 складає 1,70 %. Проведені дослідження показали відсутність систематичної похибки запропонованої методики і її відтворюваність.

5.5 Дослідження антимікробної активності та мікробіологічної чистоти поліекстракту сухого «Поліекс»

ХЗЗК залишаються однією з актуальних проблем гастроентерології. Це обумовлено поширеністю цієї патології в усьому світі, тенденцією до збільшення кількості випадків захворювань з-поміж як дорослого населення, так і дітей, модифікацією перебігу, відсутністю чітких уявлень про етіологію та патогенез, тяжкістю і різноманітністю клінічних проявів, часто малоефективним лікуванням [19, 137, 139, 259].

З-поміж ЗЗК слід звернути увагу на НВК, поширеність якого становить 40-117 хворих на 100 тис населення, піки розповсюдження хвороби припадають на вік від 20-40 та після 55 років, а середній вік на момент виникнення хвороби становить 29 років. Питання щодо причини виникнення і механізмів розвитку НВК все ще не визначене. З-поміж чинників слід зазначити генетичний фактор, порушення проникності кишкового бар'єра, вплив факторів навколишнього середовища, порушення імунної системи та мікробний фактор (бактеріальні та вірусні інфекції) [186, 395].

На сьогодні відомо, що у функціонуванні організму важливу роль відіграє мікробіота людини, від якої залежить забезпечення важливих функцій людського організму [222]. Тому порушення кількісного або якісного складу мікробіоценозу будь-якого біотопу (дисбіоз) часто ускладнює перебіг багатьох захворювань людей різного віку, а ХЗК становлять суттєву частку хронічної патології органів травлення. На сьогодні особливу увагу в етіогенезі НВК приділяють інфекційним факторам (ентеровіруси, цитомегаловірус, *Clostridioides difficile*, *Escherichia coli*, мікоплазми), а також порушенню нормальної мікробної біоти кишечника [229]. Згідно з дослідженням, у 10 % хворих на НВК під час обстеження виявляються збудники інфекційної патології, які спричиняють розвиток захворювання. Враховуючи значущу роль у розвитку НВК кишкового дисбіозу, слід зазначити, що у складі зміненої кишкової мікрофлори є мікроорганізми, що володіють здатністю виробляти токсичні продукти, «ферменти агресії» й ушкоджувати клітини кишечника. Останнє обумовлює зростання кількості та розширення спектра потенційно патогенних мікроорганізмів, збільшення їх транслокації крізь стінку кишечника, що може призводити до виникнення ендогенної інфекції або суперінфекції [42, 468].

За даними наукових досліджень, у пацієнтів із НВК спостерігаються зниження кількості *Faecalibacterium*, значуще переважання *Proteobacteria* і надлишкова контамінація товстої кишки видом *Fusobacterium*, а також *Escherichia coli*. У пацієнтів з ілеоцекальною локалізацією хронічного коліту (ХК) недостатньо представлені такі підвиди, як *Faecalibacterium* і *Roseburia*,

водночас зростає кількість представників родини *Enterobacteriaceae*, зокрема кишкової палички і штамів *Ruminococcus gnavus*. Відзначено, що пацієнти з НВК та ХК уразливі до інфекції, асоційованої з *Clostridioides difficile*, яка здатна ще більш ускладнювати перебіг захворювання, вимагає госпіталізації і призводить до підвищення летальності [103, 104, 198, 398].

Дослідження проводили шляхом дворазових розведень препарату в 2 мл м'ясо-пептонного бульйону (МПБ) (середовище № 1) (загалом 10 пробірок). Для кожного розведення використовували окрему піпетку. Після цього в кожну пробірку вносили по 0,2 мл мікробної зависі тест-штаму з відповідною кількістю мікробних клітин. Для цього однодобові культури мікроорганізмів, що використовувалися у дослідженні, змивали на скошеному агарі 0,9 % фізіологічним розчином, доводили до густини 5 ОД за стандартом каламутності з подальшим розведенням до необхідної кількості мікробних клітин у 2 мл і вносили в пробірки із серійно розведеним екстрактом та у контрольну пробірку. Оцінка результатів проводилася за ступенем пригнічення певним розведенням екстракту росту тієї чи іншої тест-культури мікроорганізмів.

У дослідах додатково проводили контроль росту культури в середовищі без дослідної речовини у розчиннику; контроль чистоти суспензії мікроорганізму (шляхом висіву на неселективні середовища) та стерильності середовища. Приготування суспензій мікроорганізмів із визначеною концентрацією мікробних клітин (оптична щільність) проводили за допомогою стандарту каламутності (0,5 од. за шкалою McFarland). Використовували прилад Densi-Lameter (виробництва «PLIVA-Lachema», Чехія); довжина хвилі 540 нм. Суспензію готували згідно з інструкцією до приладу та інформаційного листа про нововведення в системі охорони здоров'я № 163-2006 «Стандартизація приготування мікробних суспензій» (м. Київ). Синхронізацію культур проводили за допомогою низької температури (4 °C).

Посіви поміщали у термостат за температури 35 °C на 18-24 год. Після інкубації впродовж доби або 48–72 год для культур *Candida spp.*, пробірки з посівами переглядали у промінному світлі для визначення наявності росту

мікроорганізму. Мінімальна інгібувальна концентрація (МІК) визначалась за найменшою концентрацією дослідної речовини, яка пригнічувала видимий ріст культури. Для визначення мінімальної бактерицидної концентрації (МБЦК) виконували дозовані висіви на тверде поживне середовище (агар Мюллер – Хінтона) культуральної рідини з усіх пробірок, у яких не спостерігали росту мікроорганізму. За МБЦК вважали найнижчу концентрацію, яка викликала загибель не менше 99,9 % бактерій. У контролі росту тест-мікроорганізму має спостерігатися ріст мікроорганізмів; контроль середовища має бути стерильним. Отримані дані аналізували за методами варіаційної статистики. Прийнятий рівень значущості $p \leq 0,05$ [13].

Випробовування МБЧ проводили згідно з вимогами ДФУ 2.0; Т 1, п. 2.6.12, п. 2.6.31. і п. 5.1.8, категорія В [30].

10,0 г порошку поліекстракту поміщали в стерильний мірний контейнер, енергійно перемішуючи. Доводили об'єм до 100 мл стерильним буферним розчином із натрію хлоридом та пептоном рН 7.0.

Для визначення загального числа мікроорганізмів по 1 мл підготовленого зразка висівали двошаровим методом на соєво-казеїновий агар. Для визначення загального числа грибів по 1 мл підготовленого зразка висівали двошаровим методом на Сабуро-декстрозний агар.

Численні повідомлення про формування резистентності у патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів до різних груп протимікробних засобів спонукають до всебічного вивчення антимікробних властивостей речовин, зокрема рослинного походження. Вивчення антимікробної активності поліекстракту показало, що він виявляє протимікробну дію за рахунок інгібіції росту кокоподібної мікрофлори та дріжджоподібних грибів [5, 141].

За результатами проведених досліджень виявлено, що зразок сухого поліекстракту виявляє антибактеріальну активність як по відношенню до грам-позитивних бактерій (*S. aureus*), так і до грибів роду *Candida*. Одночасно досліджуваний тест-зразок у зазначеній концентрації не виявив антибактеріальної активності відносно ентеробактерій (табл. 5.8).

**Результати досліджень антимікробної активності
поліекстракту сухого ($M \pm m$) ($p \leq 0,05$), $n = 6$**

Препарат	Антимікробна активність, мкг/мл				
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>
Поліекстракт	46,8 $\pm$ 3,9	Не виявлено	Не виявлено	Не виявлено	52,1 $\pm$ 4,2

За результатами, наведеними у табл. 5.8, можна обґрунтовано дійти висновку про те, що експериментальний тест-зразок сухого поліекстракту виявив антимікробну активність відносно *S. aureus* та *C. albicans* в на рівні (46,8 $\pm$ 17,1) та (52,1 $\pm$ 16,1) мкг/мл відповідно. Водночас *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* не виявили чутливості до дії тест-зразка сухого поліекстракту.

Враховуючи те, що стафілококи, зокрема і найбільш поширений представник цього роду – *S. aureus*, здатні уражати шкіру, внутрішні органи, разом з кишечником, особливо внаслідок застосування антибіотиків широкого спектра дії [19], застосування поліекстракту можна рекомендувати вивчати, передусім для лікування кишкової інфекційної патології.

За даними літератури, дріжджоподібні гриби роду *Candida*, зокрема *C. albicans*, викликають цілу низку інфекційних захворювань під загальною назвою кандидамікози [42]. Ці гриби, поряд із золотистими стафілококами, визнані одними з найбільш поширених збудників внутрішньолікарняних інфекцій. В експерименті було встановлено антифунгальну активність досліджуваного екстракту, що відкриває перспективу подальших досліджень у цьому напрямі.

Враховуючи те, що прокаріотам притаманна здатність продукувати модифіковані та конститутивні ферменти, які відрізняються кислими показниками рН, а також застосування поліекстракту в пероральній ЛФ, стало доцільно вивчити вплив мікробних культур на зсув залежності прояву антимікробної активності досліджуваного зразка залежно від показників кислотно-лужної рівноваги. З цією метою було досліджено наявності змін рН у відповідно інфікованих *S. aureus* та *C. albicans* зразках поживного середовища з нейтральними та лужними характеристиками. Результати оцінювали через 48 год після відповідного росту обраних для скринінгу мікробних культур (табл. 5.9).

Таблиця 5.9

Вплив мікробних культур на зміну рН поживного середовища

Заданий рН поживного середовища	Зміна рН зразків МПБ у результаті інфікування	
	<i>S. aureus</i>	<i>C. albicans</i>
7,0	3,6 ± 0,42 (49 %)	3,2 ± 0,35 (54 %)
7,5	4,2 ± 0,50 (44 %)	3,8 ± 0,56 (49 %)
8,0	5,4 ± 0,75 (32 %)	4,6 ± 0,92 (42 %)
8,5	5,8 ± 0,93 (31 %)	5,4 ± 1,12 (31 %)

Примітка. У дужках (у %) наведено мікробнозалежний зсув у показниках рН порівнюваних зразків МПБ.

Відомо, що в умовах розвитку неспецифічного та специфічного запалення простежуються послідовні стадії патологічного процесу: ексудація, альтерація і проліферація. Установлено, що на стадії ексудації закономірно простежується ацидоз, на стадії альтерації – лужний зсув і, нарешті, на стадії проліферації з ефектами репарації – відновлення фізіологічно значущих показників рН. Останнє обумовлює доцільність вивчення залежності прояву антимікробних властивостей фітоекстракту від показників кислотно-лужної рівноваги (табл. 5.10).

Таблиця 5.10

**Результати впливу показників рН на реалізацію
протимікробного потенціалу поліекстракту**

рН середовища	Антимікробна активність, МІК, мкг/мл	
	<i>S. aureus</i>	<i>C. albicans</i>
5,0	Не виявлено	Не виявлено
5,5	Не виявлено	Не виявлено
6,0	Не виявлено	Не виявлено
6,5	Не виявлено	Не виявлено
6,8	57,3 ± 2,23	62,5 ± 1,84
7,0	52,8 ± 1,65	56,4 ± 2,47
7,5	46,6 ± 2,60	52,5 ± 1,65
7,8	43,6 ± 2,25	50,5 ± 1,86
8,0	42,3 ± 1,75	46,8 ± 1,45
8,2	38,5 ± 2,17	34,5 ± 1,28
8,5	28,2 ± 1,38	29,5 ± 1,46

Підтверджено, що наявність поліекстракту в забуферених зразках МПБ з рН від 5,0 до 6,5 не впливала на фізіологічні властивості мікроорганізмів. Одночасно, починаючи з рН 6,8 до 8,5, реєструється посилення протимікробної дії. Отримані результати доводять, що у порівнянні зразків МПБ з рН 6,8 та 8,5 бактеріостатична антистафілококова активність досліджуваного зразка посилилась у 2,03 рази, а відносно кишкової палички – у 2,1 рази.

Отже, проведеним експериментом доведено, що у кислих і слабокислих розчинах поліекстракт у досліджуваній концентрації характеризується відсутністю антимікробних властивостей. У нейтральних розчинах спостерігаються фонові або слабовиражені антимікробні властивості досліджуваного екстракту, а за послідовного зростання лужності реєструється посилення притаманних антимікробних властивостей.

Для вивчення поліекстракту було доцільно дослідити мікробіологічну чистоту досліджуваного тест-зразка, враховуючи, що цей показник є одним з найважливіших показників якості ЛП.

У ДФУ 2 вид., розд. 5.1.4, зазначені чіткі вимоги до кожної ЛФ. Поліекстракт належать до категорії 3 (5.1.4 N), тобто загальна кількість життєздатних аеробних мікроорганізмів не має перевищувати 10^3 КУО/г і дріжджових та пліснявих грибів – 10^2 КУО/г. Бактерії роду *E. coli* мають бути відсутні.

Досліджувані зразки поліекстракту зберігали у звичайних умовах (15-25) °С. Усі дослідження виконували в асептичних умовах з використанням ламінарного боксу ШЛВО2а-02. Результати визначення мікробіологічної чистоти тест-зразка поліекстракту наведені у табл. 5.11.

Таблиця 5.11

**Результати дослідження тест-зразка поліекстракту сухого
за показником «Мікробіологічна чистота»**

Зразки	Метод двошарового висівання		Мікроорганізми
	Кількість КУО / г		<i>E. coli</i>
	аеробних мікроорганізмів (ТАМС)	дріжджових і пліснявих грибів (ТУМС)	
Поліекстракт	55	10	Відсутні

Примітка. КУО / г – колонієутворювальні одиниці в 1,0 мл зразків.

Інкубація підготовлених зразків поліекстракту (розведення 1 : 10) на агарі Мак-Конкі (температура 30-35 °С – 72 год) показала відсутність колоній *E. coli*, що відповідає результату «відсутність бактерій *E. coli* в 1 г досліджуваних зразків». Тобто результати, наведені у табл. 5.11, свідчать про те, що в аналізованих зразках поліекстракту не виявлено бактерій *E. coli*.

Визначення мікробіологічної чистоти зразка поліекстракту методом двошарового висівання показало, що загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів (ТАМС) складає 55 КУО/г і загальне число дріжджових та пліснявих грибів (ТУМС) – до 10 КУО/г [140].

Отримані експериментальні результати свідчать про те, що поліекстракт відповідає вимогам ДФУ за показником «Мікробіологічна чистота».

5.6 Дослідження з визначення умовно терапевтичної дози поліекстракту сухого «Поліекс»

Дослідження з визначення умовно терапевтичної дози поліекстракту сухого «Поліекс» (у дозах 100, 160 і 180 мг / кг) проводили у порівнянні з препаратом, який є аналогом за клінічним застосуванням при колітах – Салазопіридазином (у дозі 120 мг / кг). Дослідження проводили шляхом вивчення перебігу експериментального виразкового оцтовокислого коліту у щурів за методом Fitzpatrick et. al. [179]. Методику дослідження наведено у розд. 2.

Дослідження терапевтичної активності препаратів «Поліекс» та референсного Салазопіридазину проводили з використанням 48 голів білих щурів однакової маси $\pm 0,5$ г, розподілених на 7 груп по 8 голів у кожній: 1 – Інтактний контроль (ІК); 2 – Контрольна патологія (КП); 3, 4, 5 – КП + «Поліекс» та 6 – КП + Салазопіридазин.

Параметри для оцінки загального стану тварин, ураження слизової оболонки товстої кишки і впливу досліджуваних препаратів на протікання патології були обрані з урахуванням патогенезу і клінічних проявів захворювання, а також динаміки лабораторних показників у людини [79]. В якості інтегрального

показника загального стану дослідних щурів використовували динаміку маси тіла, що свідчить про стан загальнотрофічних процесів в їх організмі (табл. 5.12).

Таблиця 5.12

Оцінка стану загальнотрофічних процесів в організмі дослідних тварин за динамікою маси тіла щурів в умовах експериментального виразкового оцтовокислого коліту

№ з/п	Групи тварин	Доза, мг / кг	Зниження маси тіла, %
1.	Інтактний контроль (ІК)	—	0,00 ± 0,00
2.	Контрольна патологія (КП)	—	19,86 ± 0,42*
3.	КП + «Поліекс»	100	11,12 ± 0,40*/**
4.	КП + «Поліекс»	160	10,02 ± 0,38*/**
5.	КП + «Поліекс»	200	12,01 ± 0,34*/**
6.	КП + Салазопіридазин	120	12,13 ± 0,32*/**

Примітки: * – відхилення достовірне по відношенню до інтактного контролю, $p \leq 0,05$;
 ** – відхилення достовірне по відношенню до контрольної патології, $p \leq 0,05$.

Про покращення загальнотрофічних процесів (табл. 5.12) в організмі щурів з виразковим колітом, що отримували препарати поліекстракт «Поліекс» у дозі 160 мг / кг та референсний Салазопіридазин в дозі 120 мг / кг, свідчить достовірна відносно групи КП майже в 2 рази повільніша втрата маси тіла дослідних тварин.

Відомо, що коліт є системною патологією за участю запального процесу в кишечнику, що може проявитися змінами гематологічних показників, таких як: швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), рівень гемоглобіну, лейкоцитів, еритроцитів і лейкоцитарна формула. Тому зазначені показники вивчали загальноприйнятими в лабораторній практиці методами (табл. 5.13-5.14).

За результатами, наведеними в табл. 5.13, препарати «Поліекс» у дозі 160 мг / кг та референсний Салазопіридазин у дозі 120 мг / кг проявили значні протизапальні, репаративні та противиразкові властивості, сприяючи достовірному відносно групи КП зменшенню площі виразок і значуще покращували стан слизової оболонки товстої кишки за показниками набряку і гіперемії в порівнянні з групою КП.

Таблиця 5.13

**Вплив препаратів «Полієкс» та референсного Салазопіридазину
на стан слизової оболонки товстого кишечника щурів в умовах
експериментального виразкового оцтовокислого коліту**

№ з/п	Групи тварин	Площа виразок, мм ²	Ураження слизової, бали
1.	Інтактний контроль (ІК)	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
2.	Контрольна патологія (КП)	224,37 ± 28,42*	7,2 ± 0,61*
3.	КП + «Полієкс», 100 мг/кг	91,53 ± 20,63*/**	2,22 ± 0,43*/**
4.	КП + «Полієкс», 160 мг/кг	89,56 ± 20,03*/**	1,92 ± 0,53*/**
5.	КП + «Полієкс», 200 мг/кг	93,54 ± 21,23*/**	2,42 ± 0,41*/**
6.	КП + Салазопіридазин, 120 мг/кг	112,73 ± 22,44*/**	2,93 ± 0,32*/**

Примітки: * – відхилення достовірне по відношенню до інтактного контролю, $p \leq 0,05$; ** – відхилення достовірне по відношенню до контрольної патології, $p \leq 0,05$.

Таблиця 5.14

**Результати визначення гематологічних показників щурів в умовах
експериментального виразкового оцтовокислого коліту**

Показник	Групи тварин			
	Інтактний контроль	Контрольна патологія	КП + «Полієкс», 160 мг/кг	КП + Салазопіридазин, 120 мг/кг
ШОЕ, мм/год	2,38±0,33	1,96,0±0,41	1,88±0,40	2,14±0,43
Гемоглобін, г/л	131,33±4,52	129,44±3,68	124,38±2,38	126,48±3,94
Еритроцити, 10 ¹² /л	5,58±0,22	4,65±0,28*	5,56±0,20**	5,78±0,22**
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	13,11±1,34	19,26±2,20*	13,21±1,6**	13,28±1,40**
Лейкоцитарна формула, %				
Базофіли	0,19±0,19	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00
Еозинофіли	2,00±0,68	0,86±0,42	2,00±0,58	1,20±0,50
Нейтрофіли п/я	5,14±0,48	4,54±0,58	5,30±0,50	4,61±0,51
Нейтрофіли с/я	8,06±0,56	7,84±0,42	7,52±0,46	7,12±0,62
Лімфоцити	78,87±2,38	76,63±2,18	89,25±2,22	81,39±2,45
Моноцити	1,59±0,38	4,27±0,58*	1,39±0,36**	1,22±0,52**

Примітки: * – відхилення достовірне по відношенню до інтактного контролю, $p \leq 0,05$; ** – відхилення достовірне по відношенню до контрольної патології, $p \leq 0,05$.

Таким чином, проведені дослідження дозволили встановити виражену терапевтичну дію поліекстракту «Поліекс» у дозі 160 мг / кг на моделі виразкового оцтового коліту у щурів, яка в порівнянні з референсним Салазопіридазином у дозі 120 мг / кг не поступається за вираженістю протизапальної дії та має перевагу за здатністю відновлювати загальнотрофічні процеси та стан слизової оболонки прямої кишки.

Отже, поліекстракт «Поліекс» є перспективними для створення нових препаратів для лікування хронічних виразкових колітів.

5.7 Дослідження стабільності, умов і терміну зберігання поліекстракту сухого «Поліекс»

Одним із важливих показників якості ЛП, є їх здатність не втрачати свої властивості у процесі зберігання, не реагувати з носієм, матеріалом упаковки, зберігати хімічні властивості та мікробіологічну чистоту [60, 61, 62].

На підставі проведених досліджень нами було складено проєкт МКЯ на поліекстракт сухий «Поліекс». Якість розробленого екстракту сухого регламентується за такими показниками (табл. 5.15).

Таблиця 5.15

Специфікація на поліекстракт сухий «Поліекс»

Показник	Характеристика показника якості
1	2
Опис	Сипка маса коричневого кольору зі слабким специфічним запахом. Допускається наявність агломератів частинок
Ідентифікація <i>Флавоноїди і гідроксикоричні кислоти</i>	На хроматограмі досліджуваного розчину мають проявитися зони: — жовтаво-зеленкуватого кольору на рівні відповідної плями такого самого кольору хроматограми розчину порівняння (лютеолін); блакитного кольору (хлорогенова кислота); жовтаво-помаранчового кольору (гіперозид); світло-блакитного кольору (кавова кислота); жовтаво-брунатного кольору (рутин);

1	2
Полісахариди і дубильні речовини	— зеленого кольору (фруктоза); світло-коричневого кольору (катехін) на рівні відповідних зон такого самого кольору хроматограми розчинів порівняння
Втрата в масі під час висушування	Не більше 5,0 %
Важкі метали	Не більше 0,01 %
Маса вмісту контейнера	Від 97,0 до 103,0 г у разі пакування по 100,0 г
Мікробіологічна чистота	Загальне число аеробних мікроорганізмів, ТАМС. Критерій прийнятності: не більше 10^5 КУО/г. Загальне число дріжджових та пліснявих грибів, ТУМС. Критерій прийнятності: не більше 10^4 КУО/г. Відсутність <i>Salmonella</i> в 25 г, <i>E. coli</i> в 1,0 г препарату
Кількісне визначення	Вміст суми флавоноїдів у 1,0 поліекстракту сухого, у перерахунку на гіперозид має бути не менше 35 мг (абсорбційна спектрофотометрія у видимій ділянці)
	Вміст суми поліфенольних сполук у 1,0 поліекстракту сухого, у перерахунку на пірогалол, має бути не менше 50 мг (абсорбційна спектрофотометрія у видимій ділянці)
	Вміст суми поліфенольних сполук, у перерахунку на кислоту галову, має бути не менше 0,90 % (абсорбційна спектрофотометрія у видимій ділянці)

Висновки до розділу 5

1. Методом фільтраційної екстракції в лабораторних умовах отримано сухий поліекстракт: маса завантаженої сировини – 100,0 г; екстрагент – 20 % етанол; швидкість екстракції – 2-3 мл / хв; співвідношення сировина : екстрагент (DER) – 1 : 10.

2. Методом тонкошарової хроматографії, порівняно з речовинами маркерами, доведено наявність у рідкому поліекстракті кислот поліфенольної природи, схожих за будовою з хлорогеновою та галовою кислотою; речовин флавоноїдної будови, схожих за будовою з рутином, лютеоліном та гіперози-

дом; речовин, схожих за будовою з дубильними речовинами (катехін) і полісахаридами (фруктоза). Розроблено методики для визначення кількісного вмісту речовин поліфенольної будови, у перерахунку на галову кислоту; речовин флавоноїдної будови, у перерахунку на лютеолін та гіперозид; вміст фенольних сполук, у перерахунку на пірогалол – спектрофотометричним методом.

3. Розроблено технологію поліекстракту сухого та складено технологічну схеми його виробництва та валідації процесу одержання. Розроблено проєкт технологічного регламенту на поліекстракт сухий «Поліекс».

4. Методом тонкошарової хроматографії, порівняно з речовинами маркерами, доведено наявність у сухому поліекстракті кислот поліфенольної будови, схожих за будовою з хлорогеновою та галовою кислотою; речовин флавоноїдної будови, схожих за будовою з рутином і гіперозидом; речовин, схожих за будовою з дубильними речовинами (катехін) і полісахаридами (фруктоза). Розроблено методики для визначення кількісного вмісту речовин поліфенольної будови, у перерахунку на галову кислоту (не менше 0,9 %); речовин флавоноїдної будови, у перерахунку на гіперозид (не менше 35 мг у 1,0 поліекстракту сухого); вміст поліфенольних сполук, у перерахунку на пірогалол (не менше 35 мг у 1,0 поліекстракту сухого) – спектрофотометричним методом.

5. За результатами антимікробних досліджень, експериментальний тест-зразок сухого фітоекстракту виявляє антимікробну активність відносно дріжджоподібних грибів роду *S. aureus* та *C. albicans*, які викликають цілу низку інфекційних захворювань під загальною назвою кандидамікози, на рівні $(46,8 \pm 17,1)$ та $(52,1 \pm 16,1)$ мкг/мл відповідно. В експерименті було встановлено антифунгальну активність досліджуваного екстракту, що відкриває перспективу подальших досліджень у цьому напрямі.

6. На основі досліджень мікробіологічної чистоти встановлено, що отриманий екстракт сухий повністю відповідає вимогам ДФУ, які висувають до готових нестерильних лікарських рослинних засобів для орального застосування (група С) стосовно вмісту загального числа життєздатних аеробних

мезофільних бактерій (ТАМС, не більше 10^5 КУО/г) і грибів (ТУМС, не більше 10^4 КУО/г) та відсутність *Salmonella* в 25 г, *E. coli* в 1,0 г препарату.

7. Доклінічними дослідженнями (скринінгом) доведено протизапальну, репаративну, антиоксидантну та противиразкову активність розробленого поліекстракту сухого під умовною назвою «Поліекс» у дозі 160 мг.

8. На підставі комплексу експериментальних досліджень складено специфікацію та розроблено проєкт методів контролю якості на поліекстракт сухий «Поліекс».

Результати експериментальних досліджень розділу наведено в таких публікаціях:

1. Шмалько О. О., Яковенко В. К. Обґрунтування складу та технології отримання у лабораторних умовах екстракту сухого комплексної дії. *Вісник фармації*. 2023. № 2 (106). С. 43–50. <https://doi.org/10.24959/nphj.23.124> (Особистий внесок: планування експерименту, проведення досліджень, узагальнення одержаних даних, написання статті).

2. Шмалько О. О., Яковенко В. К. Експериментальні дослідження з розроблення методик аналізу біологічно активних речовин у багатокомпонентному екстракті рідкому комплексної дії. *Медична та клінічна хімія*. 2023. № 4. С. 30–37. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2023.i4.14370> (Особистий внесок: планування експерименту, участь у проведенні досліджень, узагальнення одержаних даних, написання статті).

3. Шмалько О. О., Філімонова Н. І., Джораєва С. К., Вишневська Л. І. Вивчення антимікробної активності сухого фітоекстракту. *Аннали Інституту Мечникова*. 2024. № 2. С. 54–58. <https://doi.org/10.5281/zenodo.11636381> (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка зразків, узагальнення одержаних даних, формулювання висновків та перспектив, написання статті).

РОЗДІЛ 6

ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ, ТЕХНОЛОГІЇ ТА МЕТОДИК КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ТВЕРДИХ ЖЕЛАТИНОВИХ КАПСУЛ «ПОЛІМЕТ». ВИВЧЕННЯ ЇХ СТАБІЛЬНОСТІ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ БІОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

6.1 Експериментальні дослідження з розроблення складу капсул

Подальші дослідження полягали у розробленні твердих желатинових капсул з поліекстрактом сухим «Поліекс» з метою розширення асортименту оригінальних вітчизняних ЛП.

Саме капсульовані ЛФ набувають все більшого поширення за рахунок низки переваг: точність дозування, висока біодоступність, зручність застосування, оболонка капсул непроникна для летких рідин, газів, кисню повітря, що дозволяє зберігати стабільність АФІ; маскування неприємного смаку, запаху, захист АФІ від впливу вологи, світла, що особливо важливо у виготовленні препаратів на основі рослинних компонентів; вивільнення АФІ відбувається в запланованому відділі ШКТ [66, 91, 185, 278, 307, 321].

Наше завдання полягало у створенні оригінального препарату у формі капсул на основі отриманого поліекстракту сухого з полівалентною фармакологічною дією вітчизняного виробництва для терапії ХНВК.

6.1.1 Фізико-хімічні та фармакотехнологічні дослідження поліекстракту сухого

З метою отримання якісної маси для капсулювання, необхідно було провести низку фізико-хімічних і технологічних досліджень АФІ, які є визначальними для обґрунтування технології капсул (форма і дисперсність кристалів, насипна маса, питома поверхня, вологовміст, об'єм до та після усадки, плинність тощо) [15, 20, 21, 32, 130, 388].

Нами були вивчені кристалографічні, фізико-хімічні і технологічні властивості поліекстракту сухого, а також капсульних мас для розроблення препарату.

Вивчення кристалографічних характеристик (форми, розмірів кристалів, рельєф їх поверхні) проводили методом мікроскопії відповідно до ДФУ 2.9.37 за допомогою мікроскопа з фотоадаптером UNIKO (США) (рис. 6.1).

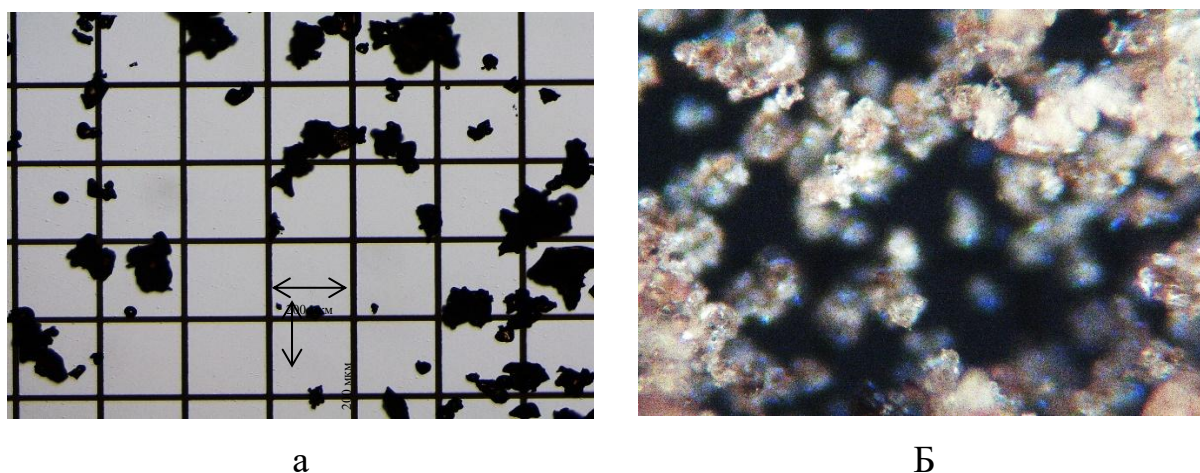


Рис. 6.1 Субстанція поліекстракту сухого: а – збільшення у 40 разів; б – збільшення у 40 разів

Згідно з проведеним аналізу за оптичною мікроскопією (рис. 6.1) було визначено, що частинки сухого поліекстракту є полідисперсною субстанцією з розміром 25-200 мкм. Вони мають ізодіаметричну форму, поверхня пориста з нерівними краями.

Під час проведення дослідження щодо розчинності екстракту [30] було визначено, що він розчинний у воді очищеній у співвідношенні 1 : 10.

Визначення фракційного складу поліекстракту із застосуванням ситового аналізу надало можливість дослідити розподіл частинок за розміром у його складі (рис. 6.2).

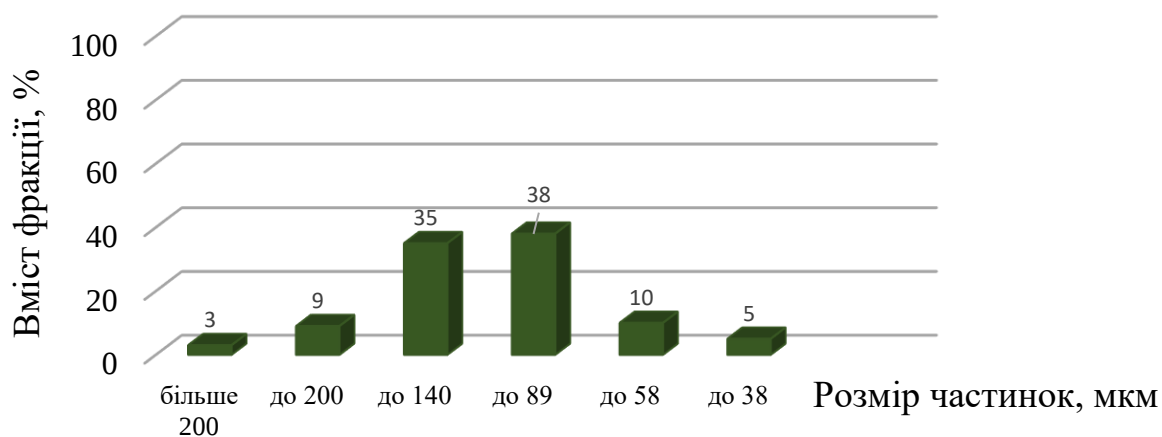


Рис. 6.2 Фракційний склад поліекстракту сухого «Поліекс»

За даними рис. 6.2, найбільшу (73 %) частку в складі екстракту мають частинки розміром від 58 до 140 мкм. Наявність частинок неоднакового розміру в суміші може в подальшому обумовлювати незадовільні фармакотехнологічні властивості.

Для отримання технологічної капсульної суміші нам необхідно було вивчити вихідні (насипна маса, насипний об'єм, плинність, насипна густина) технологічні параметри поліекстракту сухого (табл. 6.1) і допоміжних речовин, а також експериментальних капсульних сумішей (табл. 6.4). Дослідження проводили за стандартними фармакопейними методиками [30].

Таблиця 6.1

Фармакотехнологічні властивості поліекстракту сухого (100,00 г)

Параметри досліджень	Одиниці вимірювання	Результати досліджень
Об'єм до усадки, V_0	мл	$107,25 \pm 0,24$
Об'єм після усадки, V_{10}	мл	$99,68 \pm 0,19$
Об'єм після усадки, V_{500}	мл	$82,36 \pm 0,15$
Об'єм після усадки, V_{1250}	мл	$74,41 \pm 0,09$
Здатність до усадки, $V_{10} - V_{500}$	—	$17,32 \pm 0,06$
Насипна густина до усадки, m / V_0	г / мл	$0,93 \pm 0,03$
Насипна густина після усадки, m / V_{1250}	г / мл	$1,34 \pm 0,06$
Пресуємість	Н	$97,2 \pm 1,3$
Плинність	с / 100 г	$47,25 \pm 1,54$
Вологовміст	%	$2,97 \pm 0,02$

Примітка. $n = 5$, $P = 95 \%$.

Як видно з результатів табл. 6.1, досліджувана субстанція за вологовмістом відповідає вимогам ДФУ до сухих екстрактів. Слід відзначити низький показник плинності, що негативно впливатиме на інкапсулювання під час проведення технологічного процесу.

З метою визначення збереження стабільності вологовмісту поліекстракту сухого у процесі зберігання, його помістили у скляний контейнер, закрили пластиковою кришкою та досліджували гігроскопічність за відносної вологості повітря 45 і 75 % (рис. 6.3).

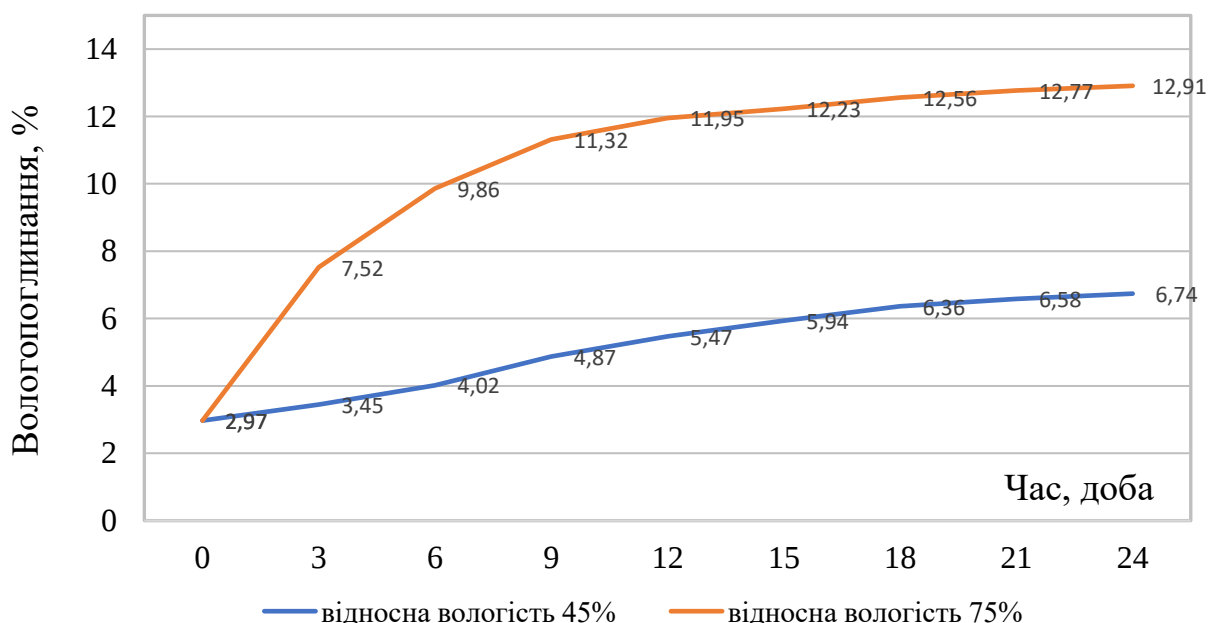


Рис. 6.3 Вплив відносної вологості повітря на вологопоглинання поліекстракту сухого

За даними рис. 6.3, у поліекстракті сухому вологовміст збільшується протягом 6 діб до близько 4,0 %, далі продовжував поступово збільшуватися і через 24 доби частинки повністю згрудкувалися. За відносної вологості повітря 75 % вологовміст субстанції протягом перших 3 діб зріс до 7,5 %, у суцільну масу його частинки злиплися на 7 добу.

Отже, показники плинності та гігроскопічності отриманого поліекстракту сухого є незадовільними і потребують коригування для отримання якісного ЛП у формі твердих желатинових капсул.

6.1.2 Фармакотехнологічні дослідження отримання капсульних сумішей із поліекстрактом сухим

Вибір допоміжних речовин проводили теоретично та експериментально з метою забезпечення оптимальних показників якості капсул (плинність і однорідність дозування капсульної маси, розпадання і розчинення капсул) і стабільної роботи технологічного обладнання під час проведення технологічного процесу, зокрема стадії їх наповнення [32, 47, 95, 110, 139].

Допоміжні речовини, використані в експериментальній роботі (МКЦ, тальк, аеросил, магнію стеарат, магнію оксид), входять до переліку дозволених до застосування у фармацевтичній промисловості речовин і описані в Європейській фармакопеї (PhEur), ДФУ, Американській фармакопеї (USP), а також уписані до Наказу МОЗ України від 19.06.2007 р. № 339 [30, 64, 68, 81, 263, 427, 436].

На підставі попередніх отриманих даних щодо незадовільних показників плинності поліекстракту сухого «Поліекс», нами було використано в якості антифрикційних речовин не лише окремі субстанції, але і їх комбінації. Отримання модельних зразків відбувалося за рахунок простого змішування ексципієнтів із сухим поліекстрактом у V-подібному змішувачі, без використання методу попередньої грануляції. Визначення компонентів проводили методом МПЕ [22]. В роботі були використані 3 групи допоміжних речовин (наповнювачі, розпушувачі та антифрикційні речовини (розділені на дві підгрупи). Характеристика, рівні факторів та їх відсоткове співвідношення наведено в табл. 6.2.

Наведені в табл. 6.2 групи допоміжних речовин досліджувалися на основі греко-латинського квадрату на рівні запропонованих факторів. Відгуками були такі показники суміші з поліекстрактом:

- y_1 та y_1' – вологість маси, %;
- y_2 та y_2' – Індекс Карра;
- y_3 та y_3' – плинність маси (с/100 г);
- y_4 та y_4' – органолептичні показники (од.).

**Фактори та їх рівні, які досліджувалися у процесі обґрунтування
допоміжних речовин із екстрактом «Поліекс»**

Фактори	Відсоткове співвідношення у складі грануляту	Рівні факторів
Наповнювач (А)	58,0 %	a ₁ – МКЦ (Emocel HD90) a ₂ – МКЦ 101 a ₃ – лактози моногідрат a ₄ – крохмаль картопляний
Розпушувач (В)	5,0 %	b ₁ –плаздон К-29/32 b ₂ – крохмаль кукурудзяний b ₃ – крохмаль прежелатинізований Lysatab С b ₄ – крохмаль картопляний
Антифрикційна речовина (1) (С)	1 %	c ₁ – аеросил c ₂ – тальк c ₃ – кальція стеарат c ₄ – магнія стеарат
Антифрикційна речовина (2) (D)	1 %	d ₁ –аеросил d ₂ – тальк d ₃ – стеаринова кислота d ₄ – каолін

Фармакотехнологічні показники суміші допоміжних речовин із поліекс-трактом визначали за допомогою методик ДФУ [30].

Визначення індексу Карра дозволяє визначити ефективне співвідношення насипної густини маси до та після ущільнення, а також спрогнозувати технологічні властивості капсульної маси.

$$\text{Індекс Карра} = \frac{\text{густина після усадки} - \text{насипна густина}}{\text{густина після усадки}} \times 100\%$$

Отримане значення індексу Карра в межах від 12 до 16 відповідає «хорошій» плинності, від 18 до 21 – «середній», від 23 до 35 – «поганій» (табл. 6.3).

Таблиця 6.3

Матриця планування експерименту отримання суміші із поліекстрактом

Фактори				Відгуки							
				Вологість маси, (%)		Індекс Карра		Плинність маси, (с/100г)		Органолептичні показники (бали)	
A	B	C	D	y ₁	y ₁ '	y ₂	y ₂ '	y ₃	y ₃ '	y ₄	y ₄ '
a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	3,8	3,89	12	13	18	20	4	5
a ₂	b ₁	c ₄	d ₄	4,9	4,91	14	13	11	9	5	5
a ₃	b ₁	c ₃	d ₃	6,25	6,14	26	27	25	24,5	1	2
a ₄	b ₁	c ₂	d ₂	4,21	4,36	14	15	18	18,5	2	3
a ₁	b ₂	c ₂	d ₃	4,25	4,35	18	17	24	24,5	3	3
a ₂	b ₂	c ₃	d ₂	4,02	3,98	15	16	11	10	5	4
a ₃	b ₂	c ₄	d ₄	6,29	6,31	28	27	25	26,5	2	2
a ₄	b ₂	c ₁	d ₁	4,02	4,03	15	16	15	16,5	3	3
a ₁	b ₃	c ₃	d ₄	5,23	5,21	18	19	22	23,5	3	3
a ₂	b ₃	c ₂	d ₁	4,15	4,17	15	16	9	8	5	4
a ₃	b ₃	c ₁	d ₂	3,87	3,95	14	15	26	24	3	2
a ₄	b ₃	c ₄	d ₃	5,25	5,15	19	19	18	16	3	3
a ₁	b ₄	c ₄	d ₃	3,25	3,24	34	33	27	28	2	2
a ₂	b ₄	c ₁	d ₂	4,24	4,29	19	18	15	13,5	4	5
a ₃	b ₄	c ₂	d ₁	4,11	4,02	17	18	16	15,5	5	4
a ₄	b ₄	c ₃	d ₄	4,6	4,65	14	13	42	41,5	2	2

Вплив допоміжних речовин на фармакотехнологічні показники поліекс-тракту наведено на рис. 6.4 та в табл. 6.4.

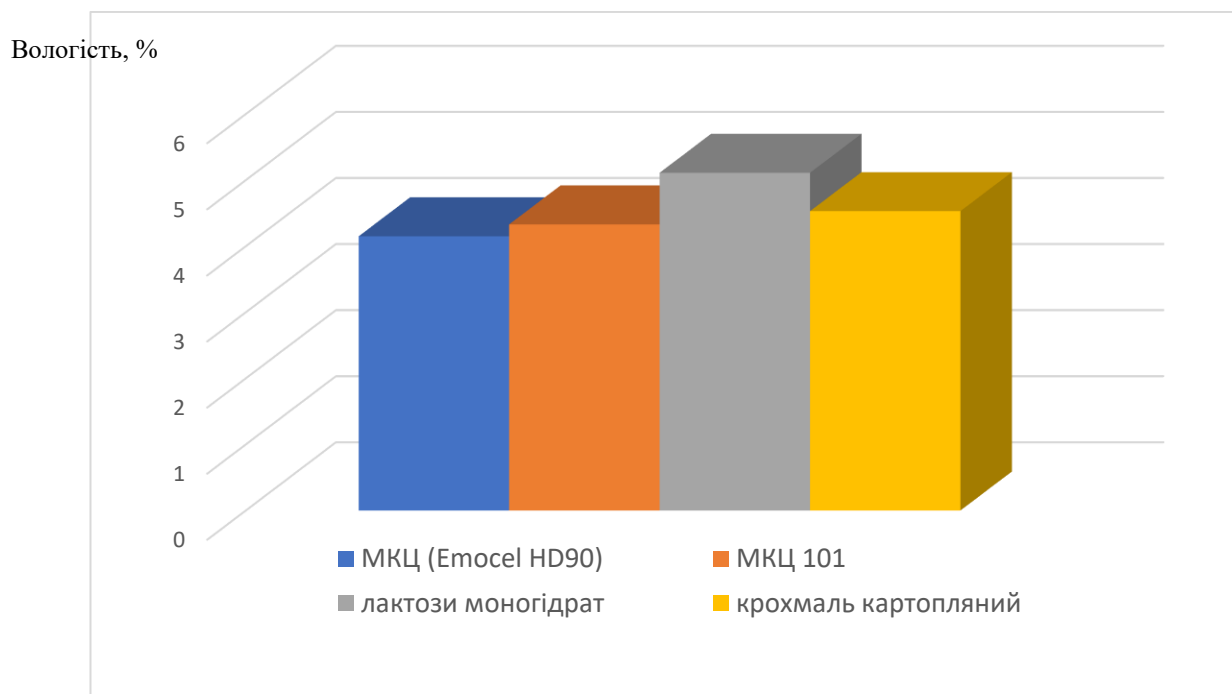


Рис. 6.4 Вплив наповнювачів на вологість капсульної маси

Згідно даних рис. 6.4, найвищу вологість має капсульна маса із вмістом в якості наповнювача лактози моногідрату (5,11 %). Уведення до складу маси МКЦ (Emocel HD90), МКЦ 101 та крохмалю картопляного дозволяє отримати масу із вологістю 4,15–4,53 %.

Використання розпушувачів не впливає на вологість отриманої капсульної маси. Згідно проведеним дослідженням вологість маси при додаванні плаздону К-29/32, крохмалю кукурудзяного та крохмалю прежелатинізованого Luscatab С склала відповідно 4,8, 4,65 та 4,62 %. Найменша волога була визначена при додаванні крохмалю картопляного – 4,05 %.

Натомість, додавання антифрикційних речовин показало вплив на вологопоглинання суміші. Значне зниження відбувається при додаванні аеросилу та тальку.

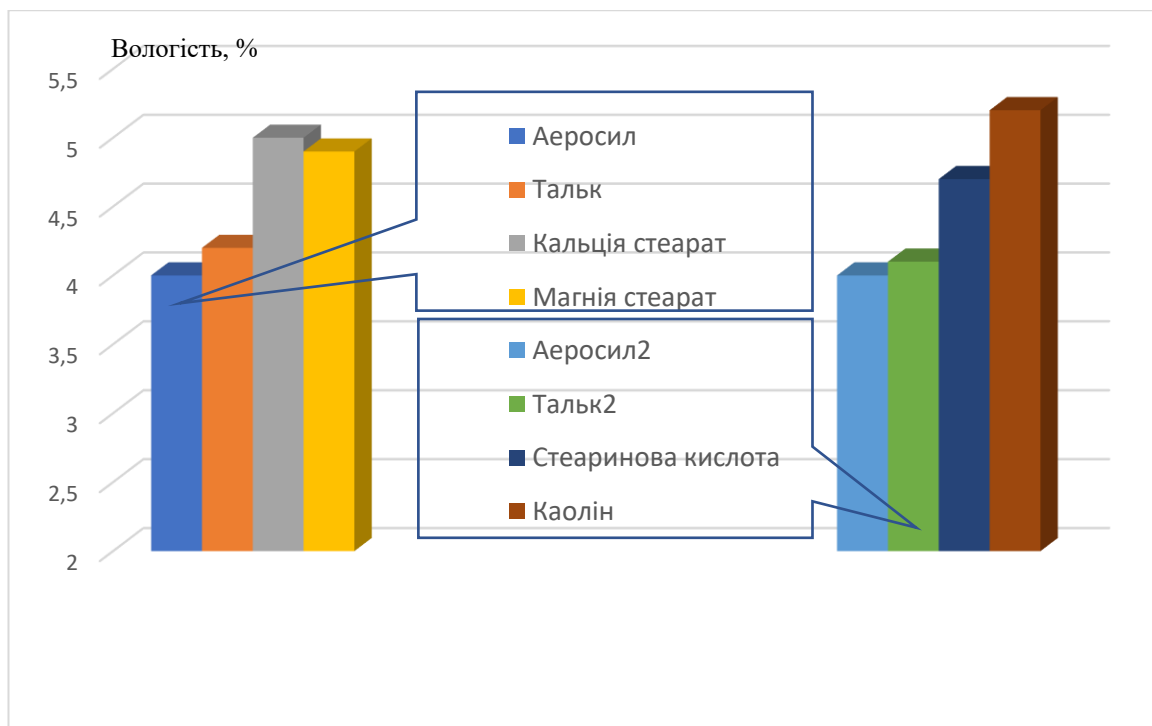


Рис. 6.5 Вплив антифрикційних речовин на вологість капсульної маси

Разом з тим, використання антифрикційних речовин (аеросилу та тальку) (рис. 6.5) зменшує вологість маси, у порівнянні із додаванням інших антифрикційних речовин на 20 %. Найвищі показники вологості маси спостерігаються при використанні каоліну (5,2 %), кальцію стеарату (5,0 %), магнію стеарату (4,9 %) та стеаринової кислоти (4,7 %).

У табл. 6.4 наведено рангований вплив факторів на вологість капсульної маси залежно від виду допоміжної речовини.

Таблиця 6.4

Вплив факторів на вологість капсульної маси із поліекстрактом

Фактор	Числовий показник, %	Пріоритети рівнів факторів (за показником вологості від більшої до меншої)
Наповнювач (А)	$5,11 > 4,53 = 4,33 = 4,15$	$a_3 > a_4 = a_2 = a_1$
Розпушувач (В)	$4,80 = 4,65 = 4,62 > 4,05$	$b_1 = b_2 = b_3 > b_4$
Антифрикційна речовина (С)	$5,01 = 4,91 > 4,20 = 4,01$	$c_3 = c_4 > c_2 = c_1$
Антифрикційна речовина (D)	$5,26 = 4,73 > 4,11 = 4,02$	$d_4 = d_3 > d_2 = d_1$

Як видно з даних табл. 6.4, найбільший вплив на вологість капсульної суміші проявляють наповнювачі та антифрикційні речовини.

Визначення індексу Карра, що визначає технологічність суміші з точки зору зміни насипної густини та плинності показало, що найбільший вплив на даний показник має використання відповідного наповнювача та антифрикційної речовини (рис. 6.6-6.7).

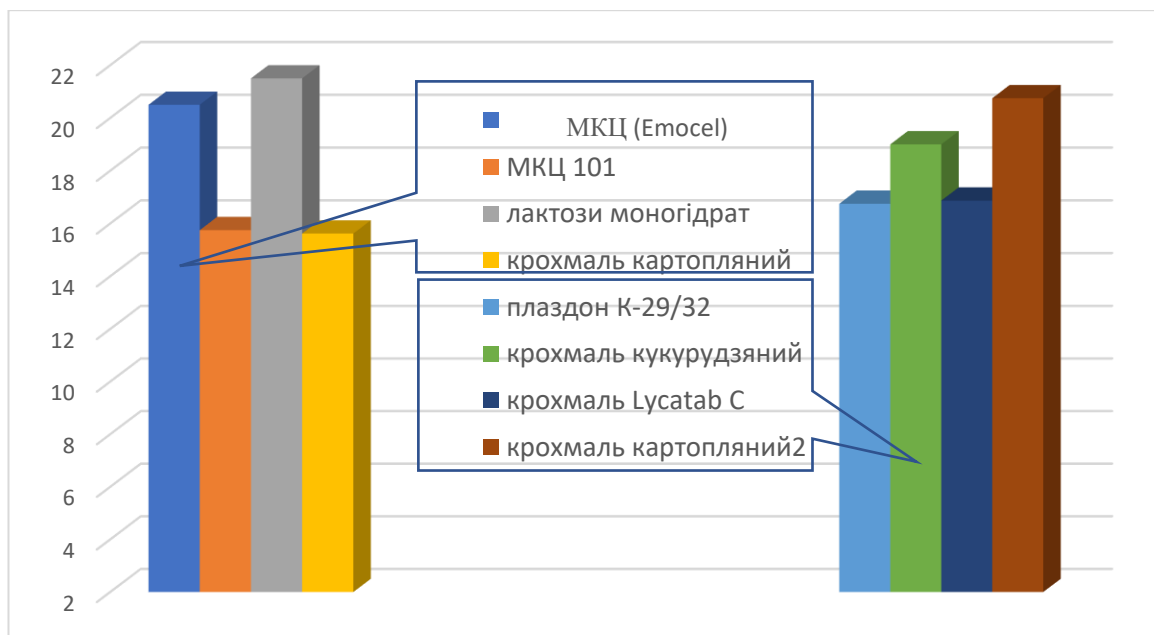


Рис. 6.6 Вплив наповнювачів та розпушувачів на показник індексу Карра

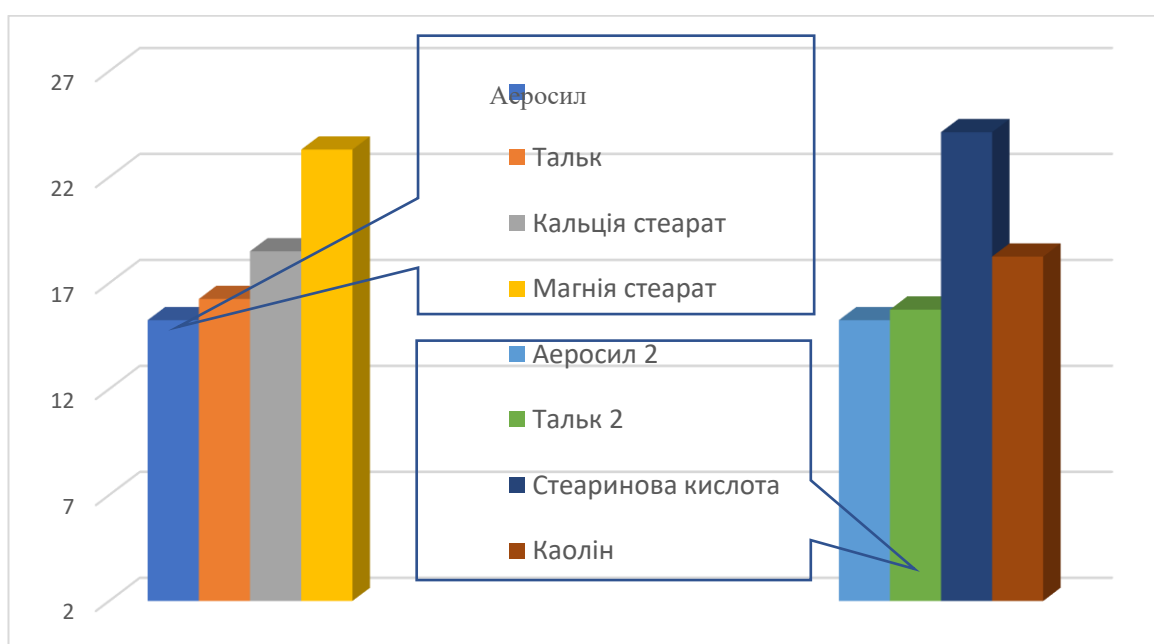


Рис. 6.7 Вплив антифрикційних речовин на показник індексу Карра

У табл. 6.5 наведено рангований вплив факторів на індекс Карра залежно від виду допоміжної речовини.

Таблиця 6.5

Вплив факторів на індекс Карра капсульної маси із поліекстрактом

Фактор	Числовий показник	Пріоритети рівнів факторів (за показником індекса Карра від більшої до меншої)
Наповнювач (А)	$21,5 = 20,5 > 15,75 = 15,62$	$a_3 = a_1 > a_2 = a_4$
Розпушувач (В)	$20,75 = 19 > 16,875 = 16,75$	$b_4 = b_2 > b_3 = b_1$
Антифрикційна речовина (С)	$23,37 > 18,5 > 16,25 = 15,25$	$c_4 > c_3 > c_2 = c_1$
Антифрикційна речовина (D)	$24,125 > 18,25 > 15,75 = 15,25$	$d_3 > d_4 > d_2 = d_1$

За даними, наведеними в табл. 6.5, оптимальним наповнювачем можна вважати МКЦ 101 (15,75) та крохмаль картопляний (15,62). Серед антифрикційних речовин ефективним є застосування тальку (15,75-16,25) та аеросилу (15,25). Серед розпушувачів можна відзначити плаздон K29/32, який має індекс Карра 16,25. У той самий час, цей показник знаходиться на межі прийнятних даних.

Відповідно до отриманих результатів проведених досліджень (рис. 6.8-6.9), встановлено, що найбільший вплив мають антифрикційні речовини та наповнювач. Це є природньо, оскільки антифрикційні речовини зменшують тертя між частинками, тим самим покращуючи плинність маси, а наповнювач є речовиною, що максимально впливає на неї завдяки загальній кількості в складі лікарського засобу. Завдяки їх застосуванню підвищується рівномірність дозування ЛФ, що є критично важливим для забезпечення точності дозування та стабільності технологічного процесу під час виробництва.

У табл. 6.6 наведено рангований вплив факторів допоміжних речовин на плинність капсульної маси з поліекстрактом.

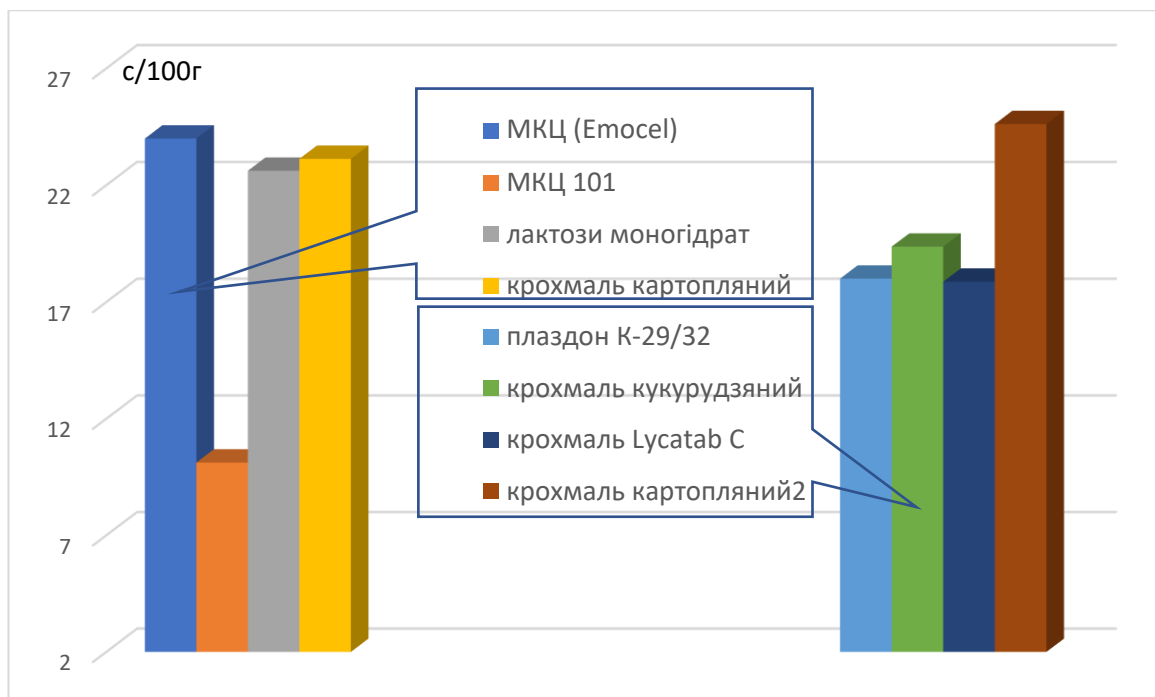


Рис. 6.8 Вплив наповнювачів та розпушувачів на плинність капсульної маси

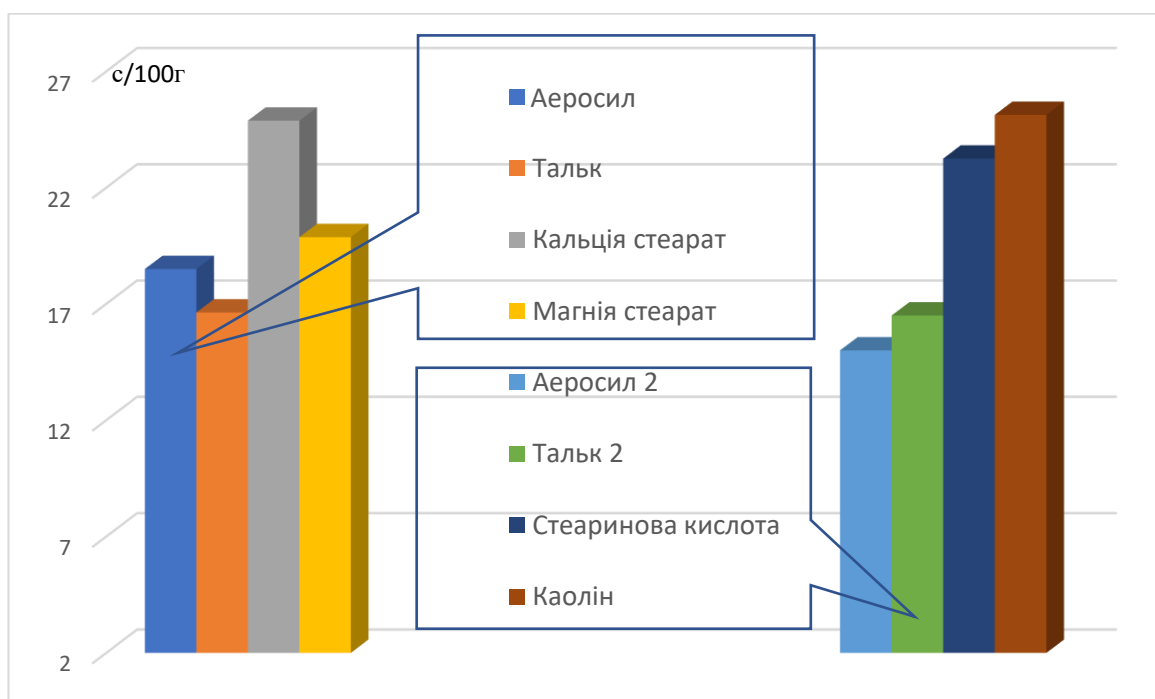


Рис. 6.9 Вплив антифрикційних речовин на плинність капсульної маси

Таблиця 6.6

Вплив факторів на плинність капсульної маси із поліекстрактом

Фактор	Числовий показник, с/100 г	Пріоритети рівнів факторів (за показником плинності від більшої до меншої)
Наповнювач (А)	$24 = 23,12 = 22,62 > 10,12$	$a1 = a4 = a3 > a2$
Розпушувач (В)	$24,625 > 19,37 = 18 = 17,87$	$b4 > b2 = b1 = b3$
Антифрикційна речовина (С)	$24,87 > 19,87 = 18,5 = 16,62$	$c3 > c4 = c1 = c2$
Антифрикційна речовина (D)	$25,12 = 23,25 > 16,5 = 15$	$d4 = d3 > d2 = d1$

Вплив факторів на органолептичні показники капсульної маси наведено в табл. 6.7.

Таблиця 6.7

**Вплив факторів на органолептичні показники капсульної маси
з поліекстрактом**

Фактор	Числовий показник, бали	Пріоритети рівнів факторів (за показником бальності). Найкращий результат із вищим балом
Наповнювач (А)	$4,62 > 3,12 = 2,62 = 2,62$	$a2 > a1 = a3 = a4$
Розпушувач (В)	$3,37 = 3,25 = 3,25 = 3,12$	$b1 = b3 = b4 = b2$
Антифрикційна речовина (С)	$3,62 = 3,62 > 3 = 2,75$	$c2 = c1 > c4 = c3$
Антифрикційна речовина (D)	$4,12 = 3,5 > 3 = 2,37$	$d1 = d2 > d4 = d3$

Згідно з результатами проведених досліджень із використанням математичної моделі на основі греко-латинського квадрату, можна прогнозувати найбільш ефективні ексципієнти, що забезпечать отримання капсульної маси з поліекстрактом: наповнювач МКЦ 101, а також антифрикційні речовини – аеросил і тальк. Застосування розпушувальних речовин не має значного впливу на фармакотехнологічні показники капсульної маси.

Склад модельних зразків капсульних сумішей з поліекстрактом сухим та допоміжними речовинами наведено у табл. 6.8.

Таблиця 6.8

Склад модельних зразків капсульних сумішей

Інгредієнти, г / 100,0	Модельні зразки					
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6
Поліекстракт сухий	17,40					
МКЦ 101	78,60	80,20	81,05	77,60	78,10	80,30
Магнію оксид	—	—	—	1,0	—	0,80
Магнію стеарат	—	—	—	—	1,0	—
Аеросил	3,0	1,50	0,75	4,0	3,50	1,50
Тальк	1,0	0,90	0,80	—	—	—
Разом	100,0					

З метою визначення оптимальної комбінації допоміжних речовин були проведені дослідження фармакотехнологічних характеристик отриманих капсульних сумішей (табл. 6.9).

Таблиця 6.9

**Фармакотехнологічні характеристики експериментальних зразків
капсульних сумішей**

Параметр, розмірність	Модельні зразки					
	1	2	3	4	5	6
Однорідність	Однорідний					
Плинність, с / 100 г	18,78 ± 0,04	15,24 ± 0,07	22,25 ± 0,07	28,36 ± 0,05	29,54 ± 0,06	32,48 ± 0,08
Насипна густина до усадки, г / мл	0,70 ± 0,03	0,65 ± 0,02	0,72 ± 0,03	0,71 ± 0,03	0,77 ± 0,03	0,82 ± 0,07
Насипна густина після усадки, г / мл	0,78 ± 0,03	0,75 ± 0,04	0,82 ± 0,04	0,81 ± 0,04	0,85 ± 0,04	0,89 ± 0,08

Примітка. n = 5, P = 95 %.

За результатами, наведеними у табл. 6.9, з-поміж досліджених складів оптимальним є склад капсульної суміші № 2, що має задовільні технологічні характеристики, які дозволяють проводити наповнення капсул відразу після змішування компонентів, без додаткових операцій, забезпечуватимуть точність

дозування та сталість оптимальної роботи капсулонаповнювальної машини. Мікросвітлина капсульної суміші № 2 наведено на рис. 6.10.

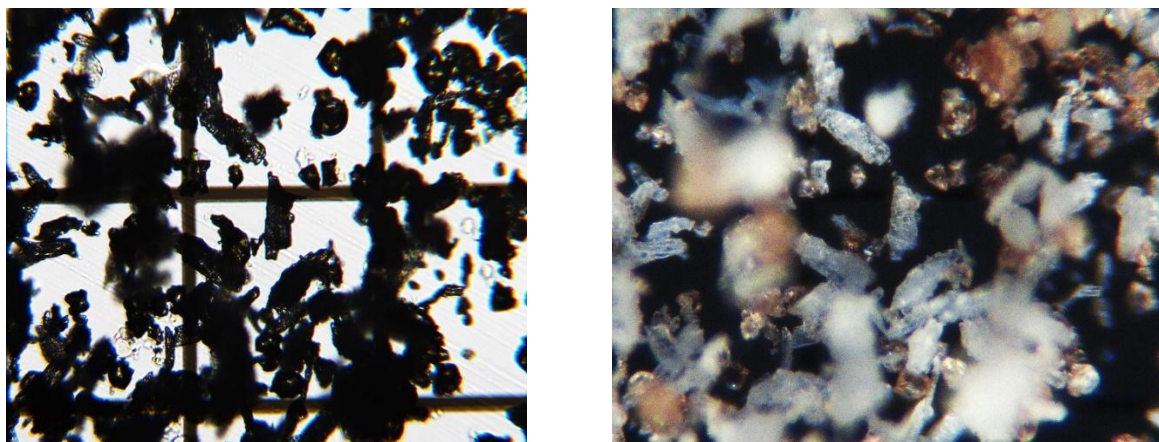


Рис. 6.10 Мікросвітлина капсульної маси (збільшення x40)

Аналізуючи форми і розмір частинок отриманої капсульної маси на мікросвітлинні (рис. 6.10), можна зробити висновок про її достатню монодисперсність, що сприятиме плинності та мінімальній пористості.

Відповідний об'єм для заповнення отриманої капсульної маси має капсула № 1 відповідно до ДФУ 2, с.1077 [30].

Розроблений нами склад капсул з поліекстрактом сухим має задовільні технологічні характеристики, які дозволяють обрати пряме змішування компонентів для їх наповнення.

Отже, на підставі аналізу отриманих результатів досліджень з вивчення властивостей АФІ – поліекстракту «Поліекс» та впливу допоміжних речовин на технологічні властивості капсульної суміші було визначено оптимальний склад для наповнення твердих желатинових капсул під умовною назвою «Полімет» (мг/одна капсула):

поліекстракт сухий «Поліекс»	80,0
МКЦ 101	145,0
тальк	2,0
аеросил	3,0
Разом	230,0

Склад розробленого ЛП із вмістом на 1 капсулу у мг та % (м/м) наведено у табл. 6.10.

Таблиця 6.10

Склад на одну капсулу «Полімет»

№ з/п	Інгредієнт	Посилання на НД	Склад на 1 капсулу	
			Мг	% (м/м)
Активний фармацевтичний інгредієнт				
1.	Поліекстракт сухий «Полімет»	Проект МКЯ	80,0	35,0
Допоміжні речовини				
2.	МКЦ 101	ДФУ 2.0	145,0	63,0
3.	Тальк	ЕPh	2,0	0,70
4.	Аеросил	ДФУ 2.0	3,0	1,30
Вміст капсули			230,0	100,00

Основні фізико-хімічні і технологічні показники розробленого препарату «Полімет» наведено у табл. 6.11.

Таблиця 6.11

Фізико-хімічні і технологічні показники препарату «Полімет»

Показники	Результат
Опис	Тверді желатинові капсули № 1 білого кольору, наповнені порошком коричневого кольору з видимими світлими та темними частками; допускається наявність агломератів частинок, які руйнуються під час натискання
Середня маса вмісту капсули, мг (від 207,0 до 253,0 мг)	230,0 ± 3,48
Однорідність маси	Із 20-ти капсул не більше 2-х відхиляються понад ± 7,5 % і жодна – понад ± 15 % від середньої маси вмісту капсул
Розпадання, хв (не більше 15 хв)	10,0 ± 1,0
Розчинення, % (не менше 75 %)	86,0 ± 1,0

Примітка. n = 5, P = 95 %.

Отже, за результатами проведених експериментальних досліджень (табл. 6.11) можна зробити висновок, що за усіма основними показниками розроблені капсули під умовною назвою «Полімет» відповідають вимогам ДФУ.

6.2 Викладення технології виготовлення твердих желатинових капсул з поліекстрактом сухим у промислових умовах

Технологічний процес виготовлення ЛП є важливим фармацевтичним чинником у їх виробництві.

Технологічний процес виробництва твердих желатинових капсул «Полімет» необхідно проводити після санітарного оброблення приміщень.

Сировина, матеріали для первинного упакування, допоміжні матеріали, друкована продукція мають зберігатися на складі і надходити у виробництво після проведення вхідного контролю якості на відповідність вимогам НД відповідно до специфікацій підприємства. До виробничих приміщень сировина надходить через санпропускник. Підготовка сировини проводиться за умови увімкненої вентиляції та використання індивідуальних засобів захисту. Усі компоненти на стадії підготовки сировини, матеріали для первинного упакування і друкована продукція мають супроводжуватися документами вхідного контролю та бути перевірені на МБЧ [60, 78].

Стадія 1. Підготовка сировини

Проводиться візуальна ідентифікація компонентів і матеріалу на відповідність замовленню, відбувається ідентифікація із зазначенням їх назви, номера партії та коду.

У виробничому приміщенні зважування (клас чистоти D) на вагах промислових та аналітичних зважують АФІ та допоміжні речовини на одну серію препарату відповідно до виробничої рецептури. Просіюють: поліекстракт сухий «Поліекс», МКЦ 101 – крізь сито з розміром отворів ($0,5 \pm 0,05$) мм; аеросил, тальк – крізь сито з розміром отворів ($0,2 \pm 0,03$) мм. На збірники наклеюють етикетку із зазначенням назви сировини, серії, дати, прізвища та підпису апаратника.

Стадія 2. Отримання маси для інкапсулювання

Технологічний процес отримання маси для інкапсулювання проводять у виробничому приміщенні (клас чистоти D). Усі компоненти (поліекстракт

сухий, МКЦ 101, аеросил, тальк) надходять у закритих промаркованих ємностях у кількості, необхідній на одну серію. Перевіряють чистоту барабанного змішувача, збірники і наявність етикеток на обладнанні, дати, номери серії, назви кінцевого продукту, наявність напису «Готове до роботи».

У барабанний змішувач, за постійного перемішування, поміщають компоненти: поліекстракт сухий, МКЦ-101, аеросил і тальк. Після закінчення процесу змішування капсульну масу вивантажують у промаркований збірник і зважують (проміжний продукт). Отриманий у результаті технологічного процесу проміжний продукт аналізують на відповідність вимогам проєкту МКЯ. Відбирають пробу контролю якості змішування маси для інкапсулювання. У разі отримання позитивних результатів аналізу масу для інкапсулювання разом з операційним листком передають на стадію 3 «Інкапсулювання».

Стадія 3. Інкапсулювання

Після проведення аналізу масу для інкапсулювання вручну за допомогою совка завантажують у приймальний бункер машини для наповнення твердих желатинових капсул. У бункер для капсул завантажують порожні тверді желатинові капсули. Налаштовують параметри капсулювання і пробне наповнення капсул відповідно до вимог проєкту МКЯ на препарат, за відповідності отриманих результатів вимогам якого проводять їх напруцювання. Кожні 30 хв відбирають проби для контролю однорідності дозування, зовнішнього вигляду, наповнення та маси вмісту капсул.

Готові капсули збирають у промаркований етикеткою «Виробництво» із зазначенням найменування напівпродукту, номери серії, порядкового номера збірника, маси (нетто) напівпродукту, загальної кількості збірників серії, дати і підпису оператора збірник, закривають кришкою, зважують. Заповнюють протокол виготовлення серії препарату капсул «Полімет».

Капсули зі стадії 3 у промаркованих ємностях передають на стадію 4 «Фасування капсул у блістери».

Стадія 4. Фасування капсул у блістери

Фасування препарату здійснюється в блістери згідно із СОП «Упакування в контурні чарункові упаковки». Перевіряють чистоту приміщення та обладнання, ідентифікують приміщення карткою «Виробництво» із зазначенням найменування ЛП, дати і підпису оператора. Записують на інформаційній дошці найменування препарату, який необхідно фасувати, реєстраційний номер, код, серію, термін придатності. Завантажують капсули зі збірника, після пробного формування блістерів фасують капсули у блістерне упаковання по 10 шт. Періодично відбирають проби для контролю якості фасування (зовнішній вигляд, кількість капсул, герметичність) відповідно до СОП «Міжопераційний контроль відділу контролю якості на стадії фасування та пакування».

Розфасовані у блістери капсули передають на стадію 5 «Пакування блістерів у пачки».

Стадія 5. Пакування блістерів у пачки

Пакування капсул у блістерах у пачки може проводитися або автоматично, або вручну.

У процесі виконання роботи необхідно контролювати комплектність упакування, а також правильність і чіткість нанесення маркування, кодування, серії, терміну придатності. З кожної партії упакованих пачок з блістерами відбираються проби упакованої продукції для контролю якості фасування відповідно до СОП «Міжопераційний контроль відділу контролю якості на стадії фасування та пакування».

Стадія 6. Пакування пачок у коробки

На паковальному столі вручну здійснюють групове пакування продукту в коробки з гофрованого картону; наклеюють етикетки для групової тари, маніпуляційні знаки, заклеюють коробки клейкою стрічкою, наносять контроль першого розкриття. Маркування транспортної тари проводиться згідно з ГОСТ 14192-96.

Відповідні записи роблять у протоколі виготовлення продукту кожної серії після виконання кожної технологічної операції. Кількість упаковок додатково вказують на етикетці групової тари. Для проведення фізико-хімічного аналізу контролер відділу контролю якості бере пробу препарату кожної серії згідно з проєктом МКЯ.

Отриману серію капсул відправляють на карантинне зберігання. Після отримання результатів аналізу на готову продукцію виписується паспорт, у якому зазначаються результати аналізу, кількість упаковок у серії, дата випуску.

Отже, технологічний процес отримання розроблених капсул «Полімет» складається із 6 стадій: стадія 1. Підготовка сировини; стадія 2. Отримання маси для інкапсулювання; стадія 3. Інкапсулювання; стадія 4. Фасування капсул у блістери; стадія 5. Пакування блістерів у пачки; стадія 6. Пакування пачок у коробки.

Технологічна схема виробництва твердих желатинових капсул «Полімет» наведена на рис. 6.11.

Отже, розроблений препарат у формі твердих желатинових капсул може бути одержаний в умовах стандартного фармацевтичного виробництва і не потребує додаткового обладнання [145].

На підставі проведених фармакотехнологічних, кристалографічних, фізико-хімічних і біофармацевтичних досліджень теоретично та експериментально обґрунтовано і розроблено оптимальний склад, раціональну технологію виробництва твердих желатинових капсул «Полімет» з поліекстрактом сухим, які можуть застосовуватися для лікування запальних захворювань системи травлення, зокрема і ХНВК.

Розроблено технологічну схему покладено в основу проєкту технологічного регламенту виробництва твердих желатинових капсул «Полімет».

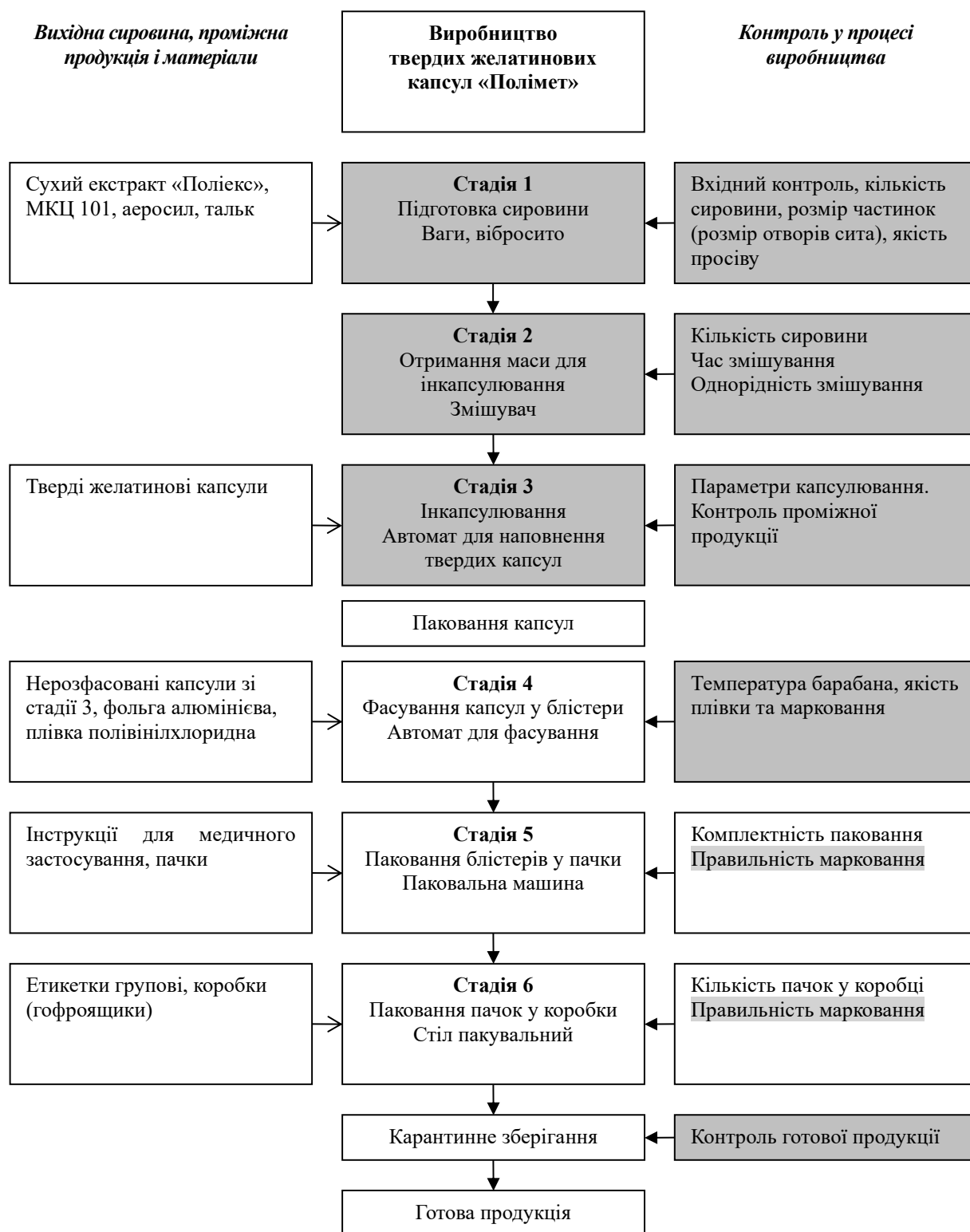


Рис. 6.11 Технологічна схема виробництва твердих желатинових капсул з поліекстрактом сухим «Поліекс»

6.3 Визначення ризиків у технології виготовлення твердих желатинових капсул «Полімет»

Забезпечення якості ЛЗ є критично важливим аспектом фармацевтичного розроблення, від чого залежать їх ефективність та безпека для пацієнтів. Забезпечення належної якості фітопрепаратів включає низку аспектів, ключовими серед яких є використання стандартизованої субстанції рослинного походження, використання високоякісної допоміжної сировини, контроль якості на всіх етапах виробництва [1, 6, 55, 295, 329, 375, 376, 394].

При розробленні капсул «Полімет», за вимогами Настанови СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка», нами було досліджено вплив та взаємозв'язок груп чинників, які впливають на якість ЛЗ на етапі його виробництва [63, 66, 67]. Для цього ми використовували методiku загального оцінювання ризиків, яка дозволяє визначити взаємозв'язки між параметрами процесу, характеристиками матеріалу та критичними показниками якості. Попередньо нами були встановлені критичні параметри якості ЛЗ, критичні показники якості матеріалів, також об'єктом досліджень були технологічна схема виробництва і критичні контрольні точки процесу виробництва ЛП. Для ідентифікації чинників ризику застосовували метод побудови причинно-наслідкової діаграми, відомої як діаграма Ісікави, яка дозволяє врахувати багаторівневість чинників, що впливають на якість продукту, й установити ключові зв'язки між ними. Загальне оцінювання ризиків виробництва препарату «Полімет» у формі твердих желатинових капсул проводили методом аналізу видів, наслідків та критичності відмов (FMECA).

Для оцінювання можливих ризиків якості використовували 10-бальну шкалу, де 0 – відсутність ризику, 1-4 – низький ризик, 5-6 – середній ступінь ризику, 7-9 – високий ризик, 10 – надвисокий ризик.

При проведенні загального оцінювання ризиків нами були визначені критичні показники якості розробленого ЛП та проаналізовано ступінь їх впливу на його безпеку і ефективність (табл. 6.12).

Таблиця 6.12

Критичні показники якості капсул «Поліекс»

Показник якості за специфікацією	Визначені параметри	Критичність наслідків порушення	Ступінь ризику
Опис	Тверді желатинові капсули № 1 білого кольору, наповнені порошком від білого до світло-коричневого кольору; допускається наявність агломератів частинок, які руйнуються під час надавлювання	Колір вмісту капсули характеризує однорідність суміші і залежить від забарвлення рослинного поліекстракту	3
Ідентифікація	Хлорогенова та кавава кислоти, лютеолін, гіперозид, ізокверцитрин, рутин, катехін, фруктоза	Наявність БАР поліекстракту забезпечує комплексну фармакологічну дію, впливає на безпеку і ефективність ЛЗ	8
Середня маса вмісту та однорідність	230 мг $\pm$ 10 %	Показник характеризує сталість технологічного процесу і роботи обладнання. Відхилення у масі вмісту має прямий вплив на терапевтичну дозу, безпеку і ефективність ЛЗ	6
Розпадання	Не більше 15 хв	Має опосередкований вплив на показник «Розчинення», пов'язаний з біодоступністю ЛП	7
Розчинення	Не менше 75 % за 45 хв	Час розчинення вмісту капсули впливає на швидкість і повноту всмоктування БАР у певних ділянках ШКТ, та має забезпечити терапевтичну концентрацію в плазмі крові	10
Однорідність дозованих одиниць	Приймальне число L1 не більше 15	Відхилення вмісту АФІ у дозованих одиницях впливає на терапевтичну ефективність ЛП	7
Мікробіологічна чистота	Загальне число аеробних мікроорганізмів не більше 10^5 КУО/г. Загальне число дріжджових та плісневих грибів не більше 10^4 КУО/г. Відсутність <i>Escherichia coli</i> в 1,0 г, <i>Salmonella</i> в 25,0 г препарату	Показник мікробіологічної чистоти впливає на безпеку пацієнта	7
Кількісний вміст БАР	На 1 капсулу: вміст суми поліфенолів у перерахунку на пірогалол не менше 3,6 мг; вміст кислоти галлової не менше 7,0 мг; вміст флавоноїдів у перерахунку на гіперозид не менше 2,5 мг	Для ЛЗ рослинного походження нормується нижня межа кількісного вмісту, порушення якої має критичний вплив на безпеку та ефективність застосування ЛП пацієнтом	10

Первинне оцінювання ризиків показало, що для капсул «Полімет» найбільш критичними є показники «Кількісний вміст», «Однорідність дозованих одиниць», «Розчинення», «Ідентифікація», від яких безпосередньо залежить безпека і ефективність застосування ЛЗ. Показники якості «Опис» і «Середня маса вмісту», хоч і мають низький та середній ступінь ризику, характеризують виробничий процес у цілому, його технологічність, відповідність обладнання розробленій технології та складу капсул, результативність проведення фармацевтичної розробки препарату.

Таким чином, показники якості капсул «Полімет», для яких визначено рівень критичності, як середній, критичний або надкритичний, мають контролюватися на всіх етапах життєвого циклу ЛП, що забезпечить безпеку та ефективність розробленого продукту.

Під час фармацевтичної розробки було проведено первинне оцінювання ризиків, пов'язаних з показниками якості субстанції та її фармакотехнологічними показниками. Було встановлено, що розмір частинок поліекстракту впливає на однорідність дозування, насипну масу, плинність і як наслідок, на кількісний вміст АФІ в капсулі. Вміст вологи для рослинних екстрактів також є фактором ризику, який впливає на фармакотехнологічні властивості і стабільність. Дослідження з вибору допоміжних речовин у складі капсул та технології приготування маси для інкапсулювання були направлені на зниження критичності цих факторів.

Ідентифікацію ризиків якості капсул «Полімет», які виникають у процесі виробництва, проводили методом побудови діаграми причино-наслідкового зв'язку. Діаграма Ісікави дозволяє комплексно оцінити вплив чинників різного рівня на технологічний процес, визначити його критичні точки та розробити план коригувальних і попереджувальних дій. Діаграму потенційних чинників ризику виробництва капсул «Полімет» наведено на рис. 6.12.

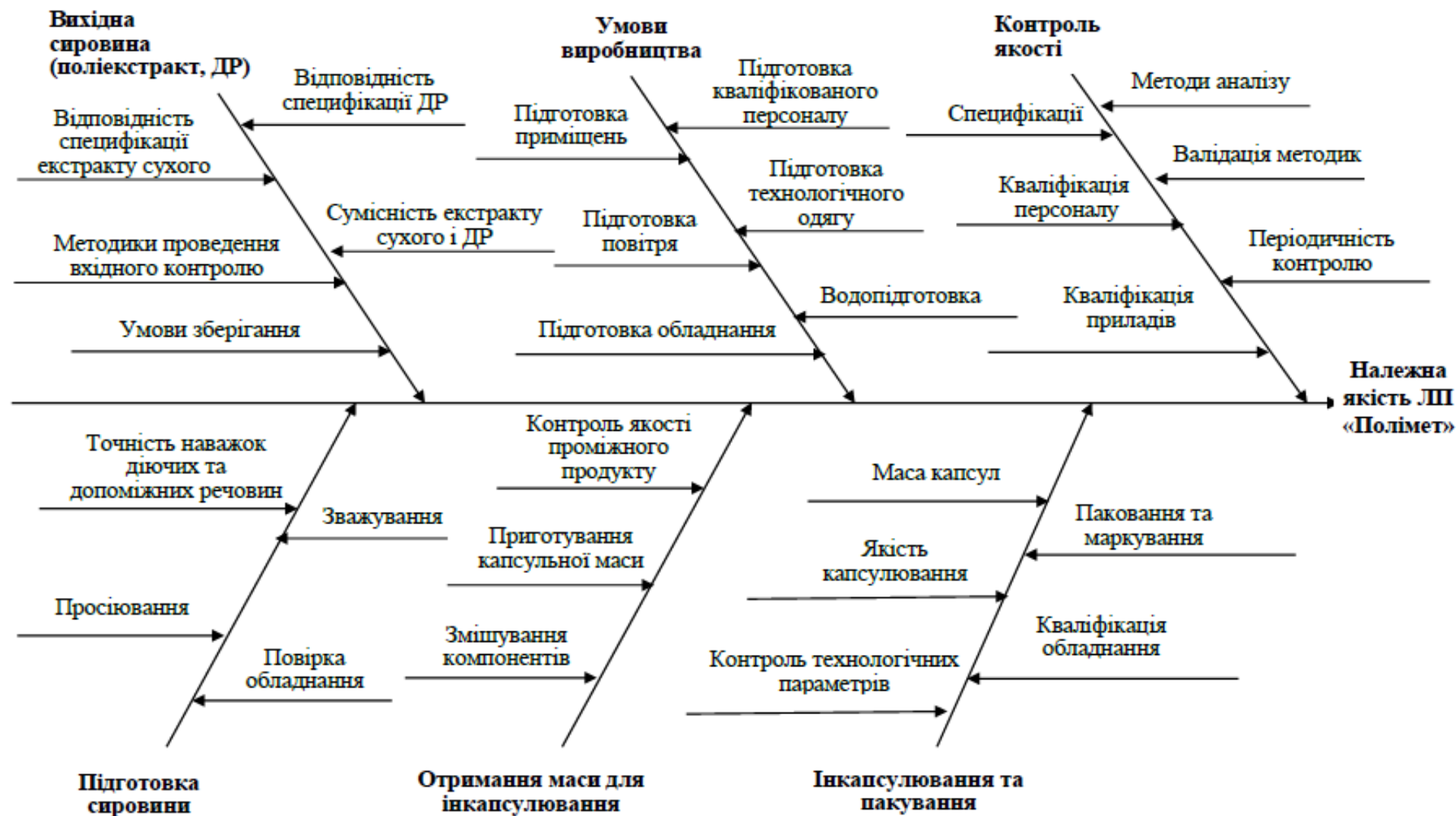


Рис. 6.12 Діаграма Ісікави для визначення критичних точок процесу виробництва капсул «Полімет»

Як видно з рис. 6.12, до основних чинників ризику якості ЛП «Полімет» у ЛФ капсул нами були віднесені умови виробництва, які поєднують відповідність приміщення, обладнання, персоналу вимогам стандарту «Належна виробнича практика». Якість АФІ та допоміжних речовин, контроль якості препарату, стадії технологічного процесу також входять до основних чинників, які деталізуються чинниками 2-го рівня.

Враховуючи особливості виробничих процесів і вплив на якість готового ЛП чинників, вказаних на рис. 6.12, їх можна поділити на специфічні та загальні.

До специфічних чинників, безпосередньо пов'язаних з ЛЗ та ЛФ, належать якість вихідної сировини, технологічний процес, контроль якості сировини, проміжного та готового продукту.

Оскільки АФІ капсул «Полімет» є сухий поліекстракт рослинного походження, необхідно зважати на те, що під час розроблення методів контролю якості ЛЗ на основі ЛРС велике значення має вибір активного маркера, тобто групи БАР або індивідуальної сполуки, що пов'язані з фармакологічною дією препарату. Усі параметри специфікації розробляються відповідно до загального керівництва щодо готових ЛП.

Основні дослідження було присвячено вхідній сировині, технологічному процесу, контролю якості та обладнанню, що є визначальними у процесі фармацевтичної розробки та упровадження нових оригінальних ЛЗ.

Контроль і керування технологічним процесом можливо, коли визначені його оптимальні режими, ідентифіковані критичні точки і розроблені методи їх контролю. Для критичних етапів виробництва капсул «Полімет» нами були визначені фактори ризику і їх контрольні параметри, які дозволяють провести якісну або кількісну оцінку ризиків для якості. Результати загального оцінювання ризиків при виробництві капсул «Полімет» методом FMECA наведено в табл. 6.13.

Таблиця 6.13

**Аналіз ризиків процесу виробництва капсул «Полімет»
(метод FMECA аналізу)**

Критична стадія	Чинники ризику	Наслідки невідповідності	Методи контролю або коригувальні заходи	Характеристики ризику			RPN
				S	O	D	
Санітарна підготовка виробництва	Невідповідність готової продукції вимогам специфікації	Мікробне забруднення приміщень, обладнання, одягу персоналу; механічне забруднення поверхні обладнання і готового ЛЗ	Мікробіологічний, фізичний	3	3	2	18
Підготовка сировини і допоміжних речовин	Невідповідність готової продукції вимогам специфікації	Безпечність і ефективність ЛЗ	Вхідний контроль, умови зберігання, цілісність пакування	4	3	3	36
	Маса сировини	Безпечність і ефективність ЛЗ	Фізичний контроль	4	3	2	24
	Розмір частинок сировини	Порушення технологічних показників суміші для інкапсулювання	Візуальний контроль цілісності сита, калібрування отворів ситового полотна	4	3	2	24
Приготування маси для інкапсулювання	Тривалість та швидкість перемішування	Неоднорідність маси для капсулювання, підвищена вологість маси	Візуальний контроль, фізичний контроль, кількісне визначення вмісту діючих речовин	4	3	4	48
Наповнення капсул	Відхилення в масі вмісту капсули більше 10 %	Безпечність і ефективність ЛЗ	Візуальний. Ваговий. Контроль параметрів налаштувань капсульної машини, перевірка плинності та вологості маси для капсулювання, перевірка герметичності капсул	4	4	3	48
Фасування, пакування і маркування	Некомплектність первинного пакування, невідповідність маркування на блістерах і пачках, відсутність інструкції про застосування	Бракування продукції, повернення та рекламаци від фірм-контрагентів	Візуальний контроль. Контроль налаштувань автоматичної лінії первинного та вторинного пакування	4	3	2	24
Готовий лікарський препарат	Невідповідність вимогам МКЯ	Бракування серії ЛПІ, утилізація продукції	Контроль якості готового лікарського препарату відповідно до МКЯ та специфікації	5	2	2	20

Примітка. S – тяжкість наслідку ризику, O – ймовірність виникнення ризику, D – можливість виявлення ризику.

Кількісне оцінювання ризиків проводили шляхом розрахунку пріоритетності рівня ризику (RPN) як похідне від тяжкості наслідків, ймовірності виникнення та можливості виявлення ризику. Для RPN були визначені відповідні категорії ризику: незначний ризик – RPN від 0 до 15; прийнятний ризик – RPN від 15 до 40; значний ризик – RPN від 41 до 70; неприйнятний ризик – RPN більше 70.

За результатами табл. 6.13, жодна зі стадій процесу виробництва капсул «Полімет» не має неприйнятних потенційних ризиків якості. Стадії підготовки сировини і допоміжних матеріалів, приготування маси для інкапсулювання, наповнення капсул мають значні ризики для якості ЛП і потребують постійного моніторингу. Проведена кількісна оцінка ризиків дозволяє прийняти обґрунтоване рішення щодо вживання заходів зі зниження ризику або його прийняття, розробити план коригувальних та попереджувальних заходів для всіх критичних ситуацій.

Таким чином, із застосуванням методології управління ризиками для якості були ідентифіковані чинники ризиків при виробництві капсул «Полімет». Визначено потенційно критичні показники якості розробленого ЛЗ та оцінено рівень їх критичності. Отримані результати дозволяють удосконалити систему контролінгу ризиків на виробництві, а саме розробити основні заходи з профілактики ризиків, алгоритми проведення контролю, точки посиленого контролю.

6.4 Визначення показників якості та розроблення проекту методів контролю якості на капсули «Полімет»

Чинне видання ДФУ та Настанова з якості СТ-Н МОЗУ 42-3.2:2004 «Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності» визначають основні показники якості і критерії прийнятності (фізико-хімічні, фармакотехнологічні та мікробіологічні) для ЛФ капсули, які є необхідними для обґрунтування їх цільового профілю якості [65].

За вимогами ДФУ, розроблений препарат – тверді желатинові капсули – має відповідати вимогам її загальної статті «Капсули» [30]. Тому до специфікації для проведення дослідження контролю їх якості внесено: опис, розчинення, розпадання, ідентифікація, кількісне визначення, середня маса капсули, однорідність дозованих одиниць, мікробіологічна чистота.

Опис. Тверді желатинові капсули № 1 білого кольору, наповнені порошком коричневого кольору з видимими світлими та темними частинками; допускається наявність агломератів частинок.

Ідентифікація. В отриманому сухому поліекстракті містяться БАР полісахаридної і поліфенольної будови. БАР поліфенольної будови представлені дубильними речовинами і сполуками флавоноїдної будови і гідроксикоричних кислот. Для ідентифікації цих БАР використовували метод ТШХ. Методики досліджень наведено у розд. 2.

Визначення флавоноїдів і гідроксикоричних кислот проводили методом ТШХ у системі розчинників бутанол – кислота оцтова льодяна – вода (4 : 1 : 2) з подальшим детектуванням 5 % розчином алюмінію хлориду в метанолі. Хроматограми переглядали в УФ-світлі до і після проявлення реактивом.

Результати: послідовність зон на хроматограмах випробовуваного розчину і розчину порівняння мають відповідати зонам, наведеним у табл. 6.14.

Для ідентифікації БАР, схожих за будовою з полісахаридами і дубильними речовинами методом ТШХ, вміст капсул розчиняли у метанолі, як нерухому фазу використовували тонкошарові пластинки Silica gel 60 фірми «Merk», рухомою фазою служила суміш розчинників вода – мурашина кислота – етилацетат (5 : 10 : 85). Маркерами обрані фруктоза і катехін. Коли фронт розчинників пройшов 10 см, хроматограми сушили на повітрі, обробляли розчином анісового альдегіду, нагрівали за температури 100-105 °С протягом 15 хв і переглядали у денному світлі.

Результати: нижче наведено послідовність зон на хроматограмах випробовуваного розчину та розчину порівняння. На хроматограмі випробовуваного розчину можуть проявлятися й інші зони (табл. 6.15).

**Послідовність зон на хроматограмах випробовуваного
розчину та розчину порівняння**

Верхня частина пластинки	
Ізокверцитрин: жовто-брунатна флуоресційна зона	Слабка зона блакитної флуоресценції Жовто-брунатна флуоресційна зона
Хлорогенова кислота: блакитна флуоресційна зона	Блакитна флуоресційна зона
Гіперозид: жовтаво-помаранчова флуоресційна зона	Жовтаво-помаранчова флуоресційна зона
Рутин: жовтаво-брунатна флуоресційна зона	Жовтувата флуоресційна зона
Кавова кислота: світло-блакитна флуоресційна зона	Світло-блакитна флуоресційна зона
Лютеолін: жовтаво-зеленкувата флуоресційна зона	Жовтаво-зелена флуоресційна зона
Розчин порівняння	Випробовуваний розчин

На хроматограмі досліджуваного розчину можуть бути присутні інші менш помітні зони.

Примітки:

1. Суміш розчинників для ТШХ використовують 1 добу.
2. Приготування борно-цитратного реактиву: 2.5 г борної кислоти *P* та 2.5 г лимонної кислоти *P* розчиняють у 100 мл метанолу *P*.

Отже, отримані в експерименті результати свідчать про наявність у досліджуваному поліекстракті речовин схожих за будовою з дубильними речовинами (R_f речовин схожих катехіну 0,79) і полісахаридами (R_f речовин схожих з фруктозою 0,23).

Обов'язковими фармакотехнологічними показниками для твердих капсул є визначення «Однорідності маси для одиниці дозованого лікарського

засобу» (ДФУ, 2.9.5), «Однорідності дозованих одиниць» (ДФУ 2.9.40) та «Розчинення» (ДФУ 2.9.3) [30].

Таблиця 6.15

Послідовність зон на хроматограмах випробовуваного розчину та розчину порівняння

Верхня частина пластинки	
Коричнева зона (катехін)	Катехін: коричнева зона
Зеленувато-синя зона (фруктоза)	Фруктоза: зеленувато-синя зона
Випробовуваний розчин	Розчин порівняння

Капсули витримують випробовування «Однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу», оскільки жодна з двох індивідуальних мас не відхиляється від середньої маси на величину, яка не перевищує $\pm 10,0$ %. Результати визначення середньої маси вмісту капсул наведені в табл. 6.16.

За результатами досліджень, наведеними у табл. 6.16, відхилення від середньої маси вмісту капсули для найменшої кількості складає 3,79 %, для найбільшої – 4,68 %, що менше допустимого відхилення за вимогами ДФУ (± 10 %, табл. 2.9.5-1).

Тест «Однорідність дозованих одиниць» виконується згідно з вимогами ДФУ, 2.9.40 і регулює межі вмісту діючої речовини у кожній дозованій одиниці серії. Цей вміст має бути в прийнятих межах від номінального вмісту (тобто вказаного в розділі «Склад») [30].

Результати визначення середньої маси вмісту капсул

№ з/п	Маса капсули, г	Маса порожньої капсули, г	Середня маса вмісту капсули, г
1	0,2958	0,0798	0,2160
2	0,3096	0,0806	0,2290
3	0,3075	0,0725	0,2350
4	0,3106	0,0806	0,2300
5	0,3011	0,0811	0,2200
6	0,3041	0,0813	0,2228
7	0,3152	0,0837	0,2315
8	0,3141	0,0837	0,2304
9	0,3019	0,0816	0,2203
10	0,2999	0,0812	0,2187
11	0,3054	0,0823	0,2231
12	0,3032	0,0793	0,2239
13	0,3021	0,0825	0,2196
14	0,3091	0,0802	0,2289
15	0,3069	0,0807	0,2262
16	0,2842	0,0778	0,2064
17	0,3078	0,0786	0,2292
18	0,3081	0,0780	0,2301
19	0,3048	0,0738	0,2310
20	0,2975	0,0792	0,2183
Середня маса вмісту капсули			0,2245

Випробовування «Однорідність дозованих одиниць» (ДФУ 2.9.40) проводили відповідно до вимог методом прямого визначення однорідності вмісту [30].

Метод прямого визначення заснований на кількісному визначенні вмісту діючої речовини в кожній із декількох одиниць дозованого ЛЗ і застосовується у всіх випадках. Вміст БАР АФІ визначали методом абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці спектра. Розрахунок умісту проводили методом стандарту, в якості якого використовували кислоту галову. Сухий

поліекстракт розчинний у воді. Електронний спектр поглинання 0,005 % водного розчину сухого поліекстракту в ділянці від 220 до 400 нм характеризується наявністю плеча в ділянці від 260 до 269 нм. В електронному спектрі водного вилучення з капсульної маси, що містить таку саму кількість сухого поліекстракту, спостерігається наявність такого самого плеча, що може свідчити про вміст у зразку речовин поліфенольної структури, схожих за будовою з галоювою кислотою, максимум якої в цих умовах спостерігається за 261 нм (рис. 6.13).

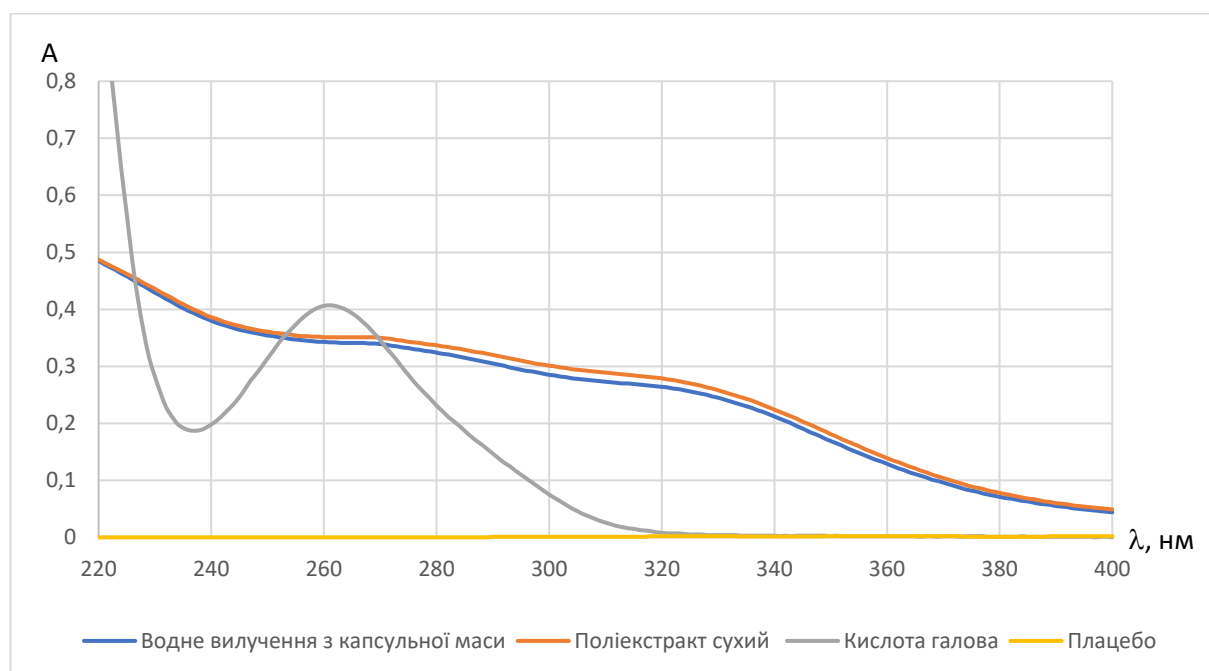


Рис. 6.13 Електронний спектр поглинання водного 0,005 % розчину досліджуваного сухого поліекстракту, водної витяжки з капсульної маси і 0,001 % водного розчину галоювої кислоти

Методика проведення випробовування.

Приготування випробовуваного розчину. Вміст кожної капсули поміщали в мірну колбу на 100 мл, ретельно збовтували з 50 мл води, доводили водою до мітки, перемішували і фільтрували, відкидаючи перші 30 мл фільтрату. 10 мл отриманого розчину доводили водою до 50 мл.

Приготування розчину порівняння. 0,0501 г (точна наважка) СЗ галоювої кислоти розчиняли в 50 мл води *P* за умови нагрівання на водяній бані,

охолоджували і доводили об'єм розчину тим же розчинником до 100 мл. 1 мл отриманого розчину доводили водою очищеною P до 50 мл.

Компенсаційний розчин. Вода очищена P .

Визначали оптичну густину випробовуваного розчину і розчину порівняння на спектрофотометрі Shimadzu UV-2600 (Японія) за довжині хвилі 261 нм.

Розраховували вміст діючої речовини в кожній капсулі, виходячи з витягнутої з капсули індивідуальної маси і результату кількісного визначення (табл. 6.17).

Таблиця 6.17

Результати визначення кількісного вмісту поліфенольних сполук у сухому поліекстракті капсул під час визначення однорідності дозованих одиниць

№ з/п	Маса вмісту капсули, г	Оптична густина	Кількість поліфенольних сполук у:	
			міліграмах	%
1	0,2160	0,538	7,05	103,68
2	0,2350	0,515	6,74	99,12
3	0,2228	0,532	6,97	102,50
4	0,2304	0,529	6,93	101,91
5	0,2231	0,546	7,15	105,15
6	0,2289	0,551	7,31	107,50
7	0,2064	0,504	6,60	97,06
8	0,2292	0,508	6,65	97,79
9	0,2301	0,517	6,77	99,56
10	0,2183	0,543	7,11	104,56

Приймальне число (AV) розраховували, отримуючи значення A , виражене у відсотках від номінального вмісту. За 100 % концентрацію поліфенольних сполук у 80 мг комбінованого сухого екстракту обирали 6,80 мг.

Розраховували приймальне число (AV), замінюючи індивідуальний вміст в одиницях на розрахунковий вміст, одержаний, як зазначено нижче.

$x_1, x_2, \dots, x_n$ – індивідуальний розрахунковий вміст у випробовуваних дозованих одиницях,

$$x_i = w_i \cdot \frac{A}{\bar{W}},$$

де $w_1, w_2, \dots, w_n$ – індивідуальні маси випробовуваних дозованих одиниць;

A – вміст діючої речовини (у відсотках до номінального значення), одержаний із використанням підхожої аналітичної методики;

$\bar{W}$ – середнє значення індивідуальних мас в одиницях, використаних у кількісному визначенні.

Таблиця 6.18

Результати розрахунку приймального числа і метрологічні характеристики

X_i	$X_i - X_{\text{ср.}}$	$(X_i - X_{\text{ср.}})^2$	k	S	RSD	M	AV
103,68	1,797	3,229209	2,4	3,4326	3,3692	101,8830	8,2383
99,12	-2,763	7,634169					
102,5	0,617	0,380689					
101,91	0,027	0,000729					
105,15	3,267	10,673289					
107,5	5,617	31,550689					
97,06	-4,823	23,261329					
97,79	-4,093	16,752649					
99,56	-2,323	5,396329					
104,56	2,677	7,166329					
$X_{\text{ср.}}$ 101,88	Sum	106,04541					

Отже, за результатами досліджень, наведеними в табл. 6.18, вимоги однорідності дозованих одиниць виконані, оскільки приймальне число (AV) для перших 10 одиниць складає 8,24, що менше $L1$ 15.

Проведення тесту «Розчинення» здійснювали на приладі Pharma Test DT 70 (Німеччина) згідно з вимогами ДФУ п. 2.9.3, кількість вивільнення БАР сухого поліекстракту визначали методом абсорбційної спектрофотометрії в

ультрафіолетовій ділянці спектра на спектрофотометрі SHIMADZU UV-2600 (Японія).

Для проведення тесту «Розчинення» капсул із сухим поліекстрактом вивчено електронний спектр у ділянці від 220 до 400 нм у воді. У спектрах поглинання водних розчинів вилучення з капсульної маси було наявне плече в діапазоні 260-269 нм.

Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій ділянці (2.2.25, метод стандарту).

Середовище розчинення: вода Р, 500 мл.

Обладнання: прилад з лопаттю, швидкість обертання 75 об/хв.

Час проведення тесту «Розчинення»: 60 хв.

Випробовуваний розчин: у середовище розчинення поміщають 1 капсулу; за необхідності використовують фільтрат.

Розчин порівняння: готують розчин ФСЗ галової кислоти у воді Р з концентрацією галової кислоти 0,001 %.

Компенсаційний розчин: вода Р.

Оптичну густину випробовуваного розчину та розчину порівняння вимірюють за довжини хвилі 263 нм відносно компенсаційного розчину.

Нормування: не менше 85 % від номінальної кількості суми поліфенольних сполук у перерахунку на галову кислоту.

Розчинення є одним з обов'язкових показників для твердих капсул. Згідно з вимогами ДФУ, загальної статті «Капсули», в методики випробувань якості твердої ЛФ капсули вводиться тест «Розчинення». Досліджувані капсули належать до твердих ЛФ з традиційним вивільненням.

Для визначення часу розчинення по 1 досліджуваній капсулі поміщали в 500 мл середовища розчинення, попередньо нагрітого до температури $(37 \pm 0,5) ^\circ\text{C}$ і проводили відбір проб кожні 10 хв. Час вивільнення поліфенольних сполук у перерахунку на галову кислоту наведено на рис. 6.14.

Результати, наведені на рис. 6.14, свідчать, що капсули в умовах проведення експерименту через 30 хв показали ступінь розчинення ≥ 85 % суми поліфенольних сполук у перерахунку на галову кислоту.

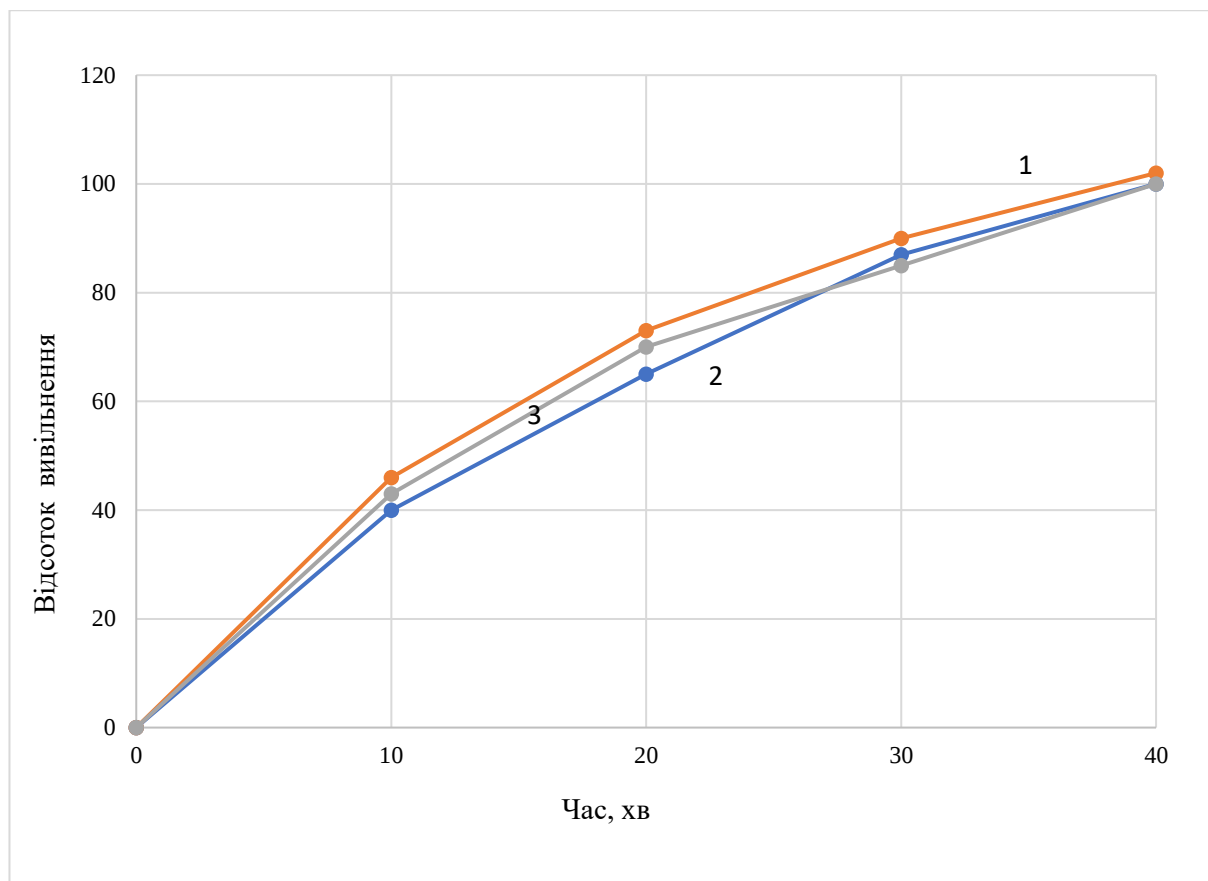


Рис. 6.14 Вивчення часу вивільнення поліфенольних сполук у перерахунку на галову кислоту з 1 – капсули 1; 2 – капсули 3; 3 – з капсули 2

Вивчення валідаційних характеристик методики кількісного визначення суми поліфенольних сполук під час проведення тестів «Однорідність дозованих одиниць» і «Розчинення»

Специфічність цієї аналітичної процедури доводилася шляхом порівняння положення максимумів поглинання та інтенсивності оптичної густини випробовуваного розчину і розчину порівняння під час визначення спектрофотометричним методом: плацебо (усі допоміжні речовини капсул); модельна суміш (досліджуваний сухий поліекстракт з усіма допоміжними речовинами капсул); досліджуваний сухий поліекстракт (рис. 6.15).

Вплив плацебо становить $\delta = 0,06 \%$, що свідчить про достатню специфічність методики.

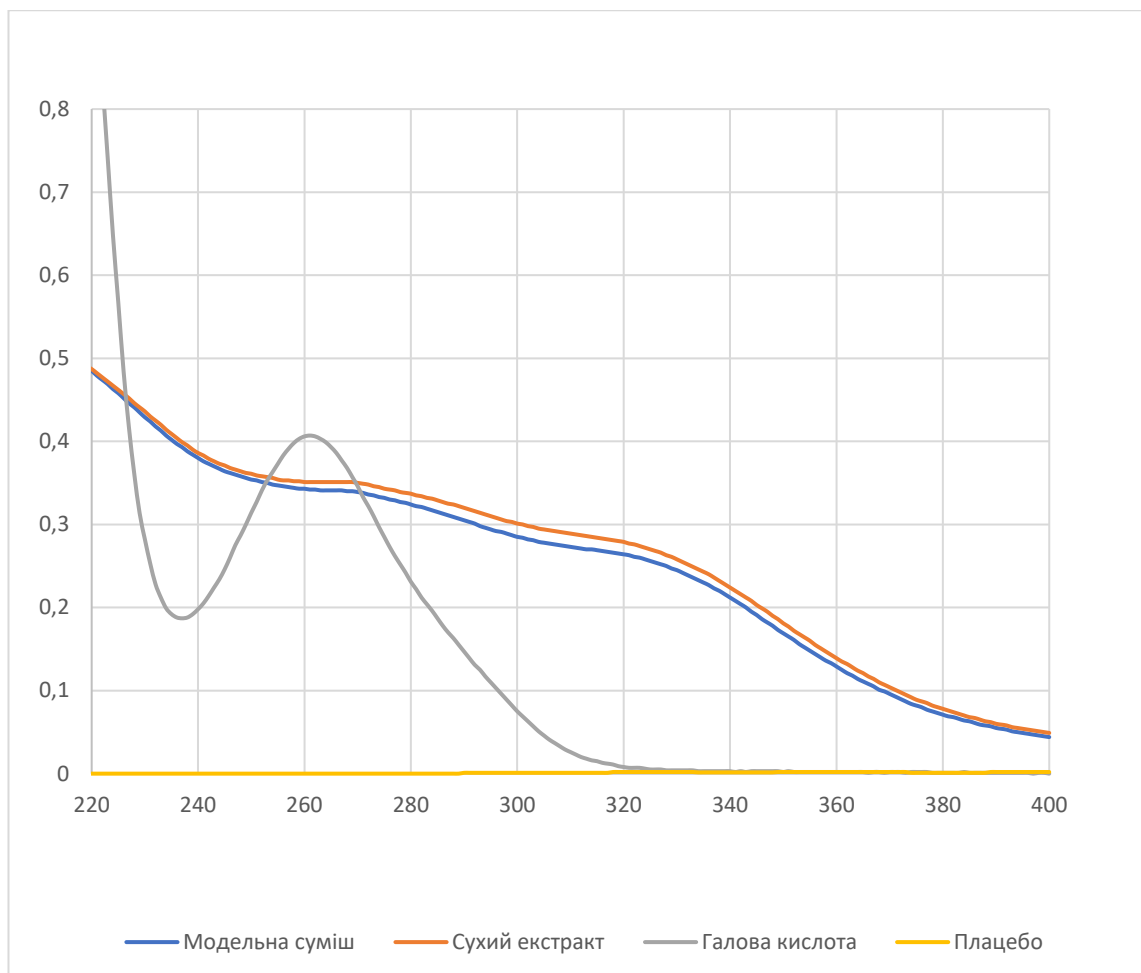


Рис. 6.15 УФ-спектри поглинання сухого поліекстракту, модельної суміші, 0,001 % розчину галової кислоти, плацебо

Лінійність

Визначення лінійності методики проводили за зразком, який обраний як маркер, і сухим поліекстрактом. Під час визначення лінійності проводили вимірювання оптичної густини (3 рази для кожного розчину з вийманням кювети) розчину СЗ галової кислоти у воді *P* у концентрації від 0,002 до 0,02 мг/мл і модельної суміші у воді *P* з концентрацією проміжного сухого екстракту від 80 до 120 % від обраної. Градувальні графіки залежності отриманих значень оптичної густини від концентрації галової кислоти в стандартних розчинах (рис. 6.16) і залежності отриманих значень оптичної густини від концентрації поліфенольних сполук у модельних розчинах (рис. 6.17) свідчать про лінійність методики.

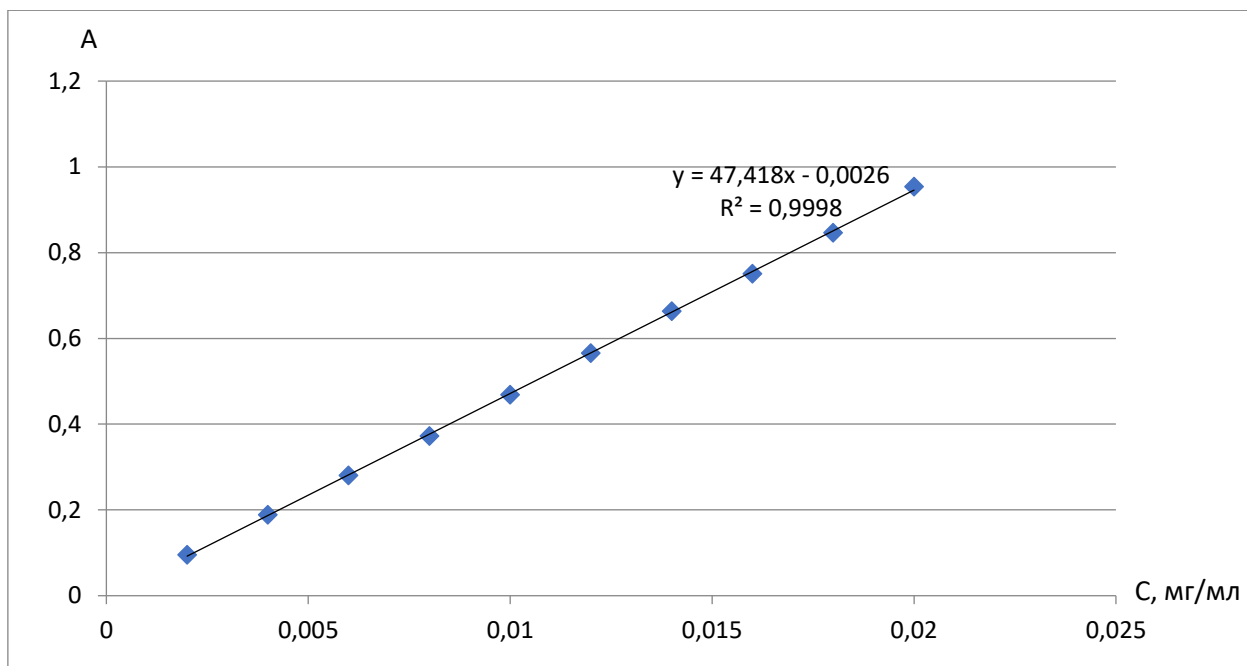


Рис. 6.16 Градуировальный график зависимости оптической густини від концентрації стандартних розчинів галлової кислоти

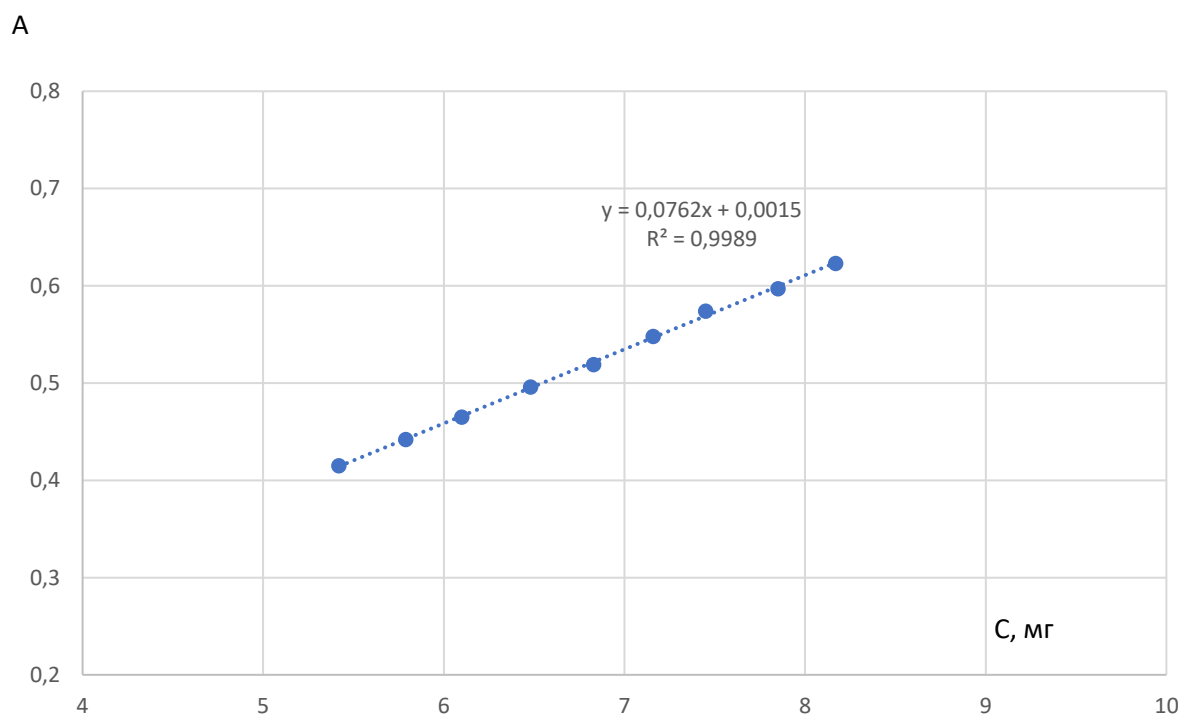


Рис. 6.17 Градуировальный график зависимости отриманих значень оптической густини від концентрації в модельних розчинах поліфенольних сполук сухого поліекстракту

Оптичну густину отриманих модельних розчинів визначали на спектрофотометрі за довжини хвилі 261 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм.

Лінійна залежність між вмістом поліфенольних сполук у модельних розчинах сухого поліекстракту й оптичною густиною спостерігається з коефіцієнтом кореляції 0,9989.

Вода (ДФУ, 2.5.12). Не більше 6,0 %.*

Враховуючи гігроскопічність рослинних екстрактів, доцільно було провести визначення вмісту води у розроблених капсулах.

Визначення проводили з 0,500 г вмісту капсул.

Масову частку води X , % обчислювали за формулою:

$$X = \frac{V \times T \times 100}{m \times 1000},$$

де V – об'єм реактиву Фішера, витрачений на титрування, мл;

T – титр реактиву Фішера, витрачений на титрування досліджуваного препарату, мг/мл;

m – маса наважки досліджуваного препарату.

Основною діючою речовиною препарату є сухий поліекстракт, а до складу допоміжних речовин входить аеросил, які у процесі зберігання можуть поглинати вологу з повітря, тобто володіють гігроскопічними властивостями.

Визначення проводили напівмікрометодом за методом К. Фішера відповідно до вимог ДФУ, 2.5.12 «Визначення води напівмікрометодом». Використовували титратор 870 KF Titrino plus фірми «Metrohm».

2-10 мл метанолу P поміщали у суху колбу для титрування, закривали пробкою зі вставленим кінцем бюретки і, перемішуючи, краплями додавали реактив Фішера до появи червоно-коричневого забарвлення. Потім до колби для титрування вносили наважку досліджуваного препарату (близько 0,500 г вмісту капсул) і титрували реактивом Фішера до того ж забарвлення. Для розрахунку враховували об'єм реактиву Фішера, який витрачається на титрування досліджуваного препарату.

Масову частку води X , % обчислювали за формулою:

$$X = \frac{V \times T \times 100}{m \times 1000},$$

де V – об'єм реактиву Фішера, витрачений на титрування, мл;

T – титр реактиву Фішера, витрачений на титрування досліджуваного препарату, мг/мл;

m – маса наважки досліджуваного препарату (табл. 6.19-6.21).

Кількість показника «Вода» на рівні не більше 6,0 % (за вимогою ДФУ) встановлено на підставі експериментальних даних, одержаних у дослідженні 3-х серій препарату (табл. 6.19-6.21).

Таблиця 6.19

Визначення титру реактиву Фішера (Hydranal-Composite 5)

№ серії	Маса стандартного розчину Hydranal-Standart 5.00, г	Об'єм реактиву, мл	Титр, мг/мл
1	0,9495	1,3970	4,0304
2	1,0720	1,5170	4,1905
3	0,9743	1,3730	4,2080
Середнє значення			4,1430

Таблиця 6.20

Результати визначення води в капсульній масі

№ серії	Маса капсульної наважки досліджуваного препарату, г	Об'єм реактиву, мл	Вміст води, %
1	0,4648	6,2500	5,57
2	0,5532	7,4180	5,56
3	0,5225	6,9720	5,53
Середнє значення			5,55

Таблиця 6.21

**Розрахунок невизначеності отриманих результатів визначення
вмісту води**

Визначення титру				
<i>V/m</i>	<i>Середнє</i>	<i>RSD</i>	<i>t(95%, v)</i>	<i>ΔTitr, %</i>
1,4713	1,4319	2,3933	2,92	4,03
1,4151				
1,4092				
Титрування				
<i>V/m</i>	<i>Середнє</i>	<i>RSD</i>	<i>t(95%, v)</i>	<i>ΔAssay, %</i>
13,4466	13,3998	0,390	2,92	0,66
13,4093				
13,3435				
Розрахунок невизначеності		<i>Δ</i>	<i>Δ²</i>	<i>ΔRS, %</i>
<i>Визначення титру</i>		4,03	16,280	0,227
<i>Титрування</i>		0,66	0,431	
<i>Вимоги</i>	<i>ΔRS</i> не більше 0,5 %			Виконується

Кількісне визначення танінів

До складу сухого поліекстракту входять кореневища вовчого тіла болотного, стандартизацію сировини і настоянки якого ДФУ регламентує проводити на вміст танінів у перерахунку на пірогалол [30]. Методика ґрунтується на визначення суми поліфенолів за реакцією з фосфорно-молібденово-вольфрамовим реактивом у середовищі насиченого розчину натрію карбонату. Забарвлений у синій колір продукт реакції характеризується наявністю доволі пологого максимуму поглинання за довжини хвилі 760 нм, що відповідає максимуму поглинання розчину пірогалолу в цих умовах (рис. 6.18).

Вміст суми поліфенолів, у перерахунку на пірогалол, у міліграмах обчислювали за формулою:

$$X, \text{мг} = \frac{625 \cdot A_1 \cdot m_2 \cdot m_3}{A_2 \cdot m_1},$$

де m_1 – маса випробовуваного вмісту капсул, г;

m_2 – маса пірогалолу, г;

m_3 – середня маса вмісту капсул, г.

Вміст суми поліфенолів у перерахунку на пірогалол у капсулі має бути від 3,6 до 4,4 мг.

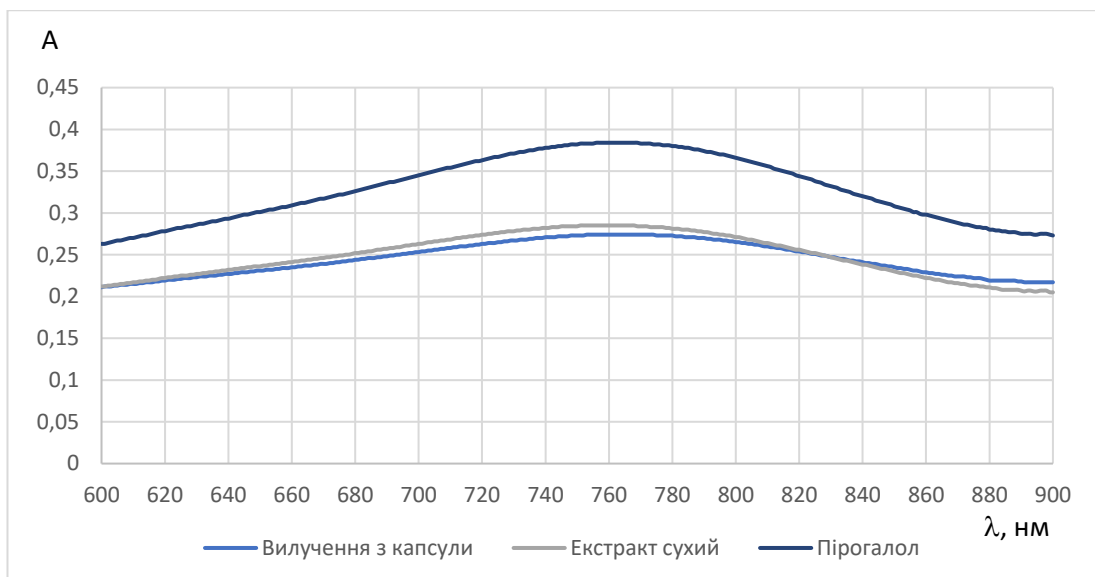


Рис. 6.18 Абсорбційний спектр водних розчинів досліджуваного сухого поліекстракту, витяжка з капсульної маси і пірогалолу після реакції з фосфорно-молібденово-вольфрамовим реактивом

Для оцінки запропонованої методики кількісного аналізу суми поліфенолів проведена низка паралельних вимірювань, отримані результати метрологічно атестовані (табл. 6.22).

Таблиця 6.22

Метрологічна характеристика спектрофотометричного у видимій ділянці методу визначення суми поліфенолів у капсулах

Вміст суми поліфенолів, мг	ν	Середнє значення ($\bar{x}$ сер.)	Дисперсія, S^2	Стандартне відхилення середнього результату S_x	Відносна величина статистичної похибки окремого визначення Δx	Відносна невизначеність середнього результату, $\bar{\varepsilon}$, %
3,87	5	3,96	0,0156	0,0509	0,3209	3,31
4,08						
3,79						
3,92						
4,01						
4,11						

Відносна невизначеність середнього результату з довірчою вірогідністю 0,95 складає 3,11 %. Проведені досліді показали відсутність систематичної похибки запропонованої методики та її відтворюваність.

Кількісне визначення суми флавоноїдів

Кількісне визначення речовин флавоноїдної будови проводили за фармакопейною методикою, яка базується на утворенні комплексних сполук з розчином алюмінію хлориду після гідролізу глікозидів до аглікону (цмин піщаний, нагідки лікарські, хвощ польовий) [30].

Вміст флавоноїдів у перерахунку на гіперозид і середню масу вмісту капсули обчислюють за формулою:

$$x, \text{мг} = \frac{A \cdot 12,5 \cdot m_1}{m}$$

де A – оптична густина випробовуваного розчину за довжини хвилі 425 нм;

m – маса наважки випробовуваної сировини, г;

m_1 – середня маса вмісту капсул, г.

Використовують питомий показник поглинання гіперозиду, що дорівнює 500.

Вміст флавоноїдів у перерахунку на гіперозид у капсулі має бути не менше 2,5 мг.

Специфічність методики доводили шляхом порівняння положення максимуму поглинання в електронному спектрі сухого поліекстракту і витягу з капсульній масі після проведення процедури кількісного визначення (рис. 6.19).

Селективність спектрофотометричного аналізу флавоноїдів у капсульній масі забезпечували виділенням аналітичного сигналу після реакції використання групового реактиву, а саме метанольного розчину алюмінію хлориду в присутності оцтової кислоти. Встановили, що максимуми поглинання спостерігаються за довжини хвилі 425 нм, що свідчить про специфічність методики (рис. 6.19).

При визначенні лінійності проводили вимірювання оптичної густини (3 рази для кожного розчину з вийманням кювети) розчину випробовуваного зразку капсульної маси в концентрації від 80 до 120 % від обраної за аналітичною методикою.

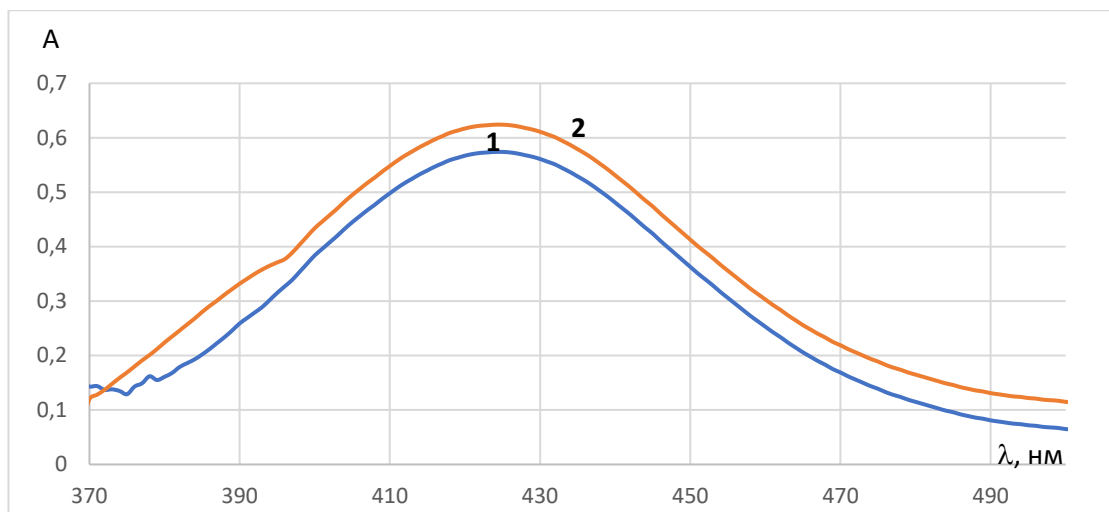


Рис. 6.19 Абсорбційний спектр поглинання після гідролізу і реакції комплексоутворення з розчином алюмінію хлориду 1 – сухого поліекстракту; 2 – капсульної маси

Оптичну густину досліджуваних розчинів вмісту капсул після гідролізу і реакції з алюмінію хлоридом, визначали на спектрофотометрі за довжини хвилі 425 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм. Отримані результати наведено в табл. 6.23 і на рис. 6.20 та свідчать про лінійну залежність між концентрацією флавоноїдів у капсульній масі і оптичною густиною з коефіцієнтом кореляції не менше 0,9999.

Таблиця 6.23

Результати визначення оптичної густини розчинів вмісту капсул

% від робочої концентрації	Маса наважки капсульної маси, г	Оптична густина
80	0,5838	0,470
85	0,6209	0,501
90	0,6572	0,527
95	0,6931	0,559
100	0,7305	0,588
105	0,7664	0,617
110	0,8036	0,648
115	0,8393	0,675
120	0,8757	0,707
Середнє = 100,05 %	RSD = 0,08 %	

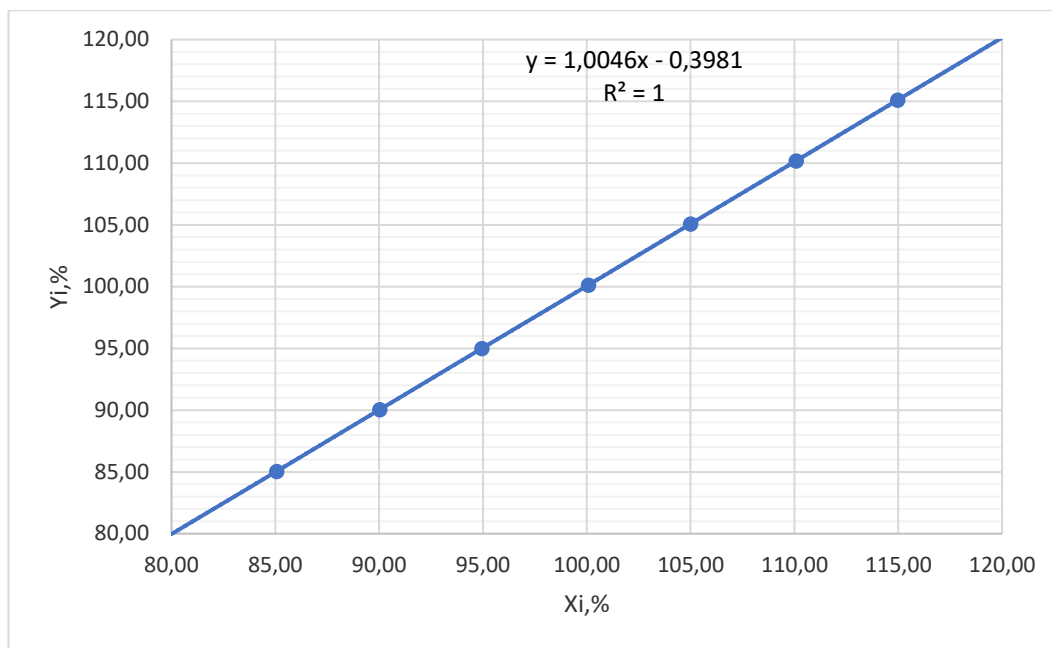


Рис. 6.20 Градувальний графік залежності оптичної густини від кількості флавоноїдів у перерахунку на гіперозид у сухому поліекстракті

Дослідження прецизійності і правильності досліджували з результатів лінійності методики. Отримані результати свідчать про коректність методики для аналізу суми флавоноїдів, що входять до складу сухого поліекстракту, так як $\Delta_Z = 0,39 \leq \max \Delta_Z = 3,20$, $\delta = 0,05 \leq \max \delta = 1,02$ (табл. 6.24).

Таблиця 6.24

**Результати дослідження прецизійності та правильності методики
кількісного визначення флавоноїдів у капсулі**

Параметри		Значення	Критерій 1	Критерій 2	Висновок
Прецизійність	ΔZ	0,39	$\leq 3,20$		
Правильність	δ	0,05	$\leq 1,02$		Витримується за першим критерієм

Оцінку запропонованої методики кількісного аналізу суми речовин флавоноїдної будови у перерахунку на гіперозид методом питомого показника поглинання проводили шляхом паралельних вимірювань 6 серій капсул. Отримані результати метрологічно атестовані (табл. 6.25).

**Метрологічна характеристика спектрофотометричного методу
визначення суми флавоноїдів у капсулі**

Вміст суми флавоноїдів, мг	v	Середнє значення ($\bar{x}$ сер.)	Дисперсія, S^2	Стандартне відхилення середнього результату S_x	Відносна величина статистичної похибки окремого визначення Δx	Відносна невизначеність середнього результату, $\bar{\varepsilon}$, %
2,89	5	2,79	0,0062	0,0322	0,2029	2,96
2,67						
2,85						
2,83						
2,78						
2,75						

Відносна невизначеність середнього результату із довірчою вірогідністю 0,95 складає 2,96 %. Проведені дослідження показали відсутність систематичної похибки запропонованої методики і її відтворюваність.

Розпадання. Випробування проводять відповідно до вимог ДФУ, п. 2.9.1 «Розпадання таблеток і капсул». Препарат витримав випробування, якщо всі таблетки або капсули розпалися.

За результатами проведеного дослідження, усі капсули розпалися за $(10,9 \pm 1,0)$ хв.

Мікробіологічна чистота. Випробування проводили відповідно до вимог загальної статті ДФУ, 2.6.12, 2.6.13, 5.1.4. Загальне число аеробних мікроорганізмів, ТАМС (2.6.12): критерій прийнятності – не більше 10^5 КУО/мл. Загальне число дріжджових та плісневих грибів, ТУМС (2.6.12): критерій прийнятності – не більше 10^4 КУО/мл. *E. coli* – відсутність в 1,0 г. *Salmonella* – відсутність у 25,0 г [16, 30, 59, 101, 132].

Результати проведених досліджень було покладено у проєкт МКЯ на тверді желатинові капсули «Полімет».

На препарат «Полімет» розроблена специфікація та методи контролю якості відповідно до вимог ДФУ [30, 131] (табл. 6.26).

Специфікація на препарат «Полімет»

Показники	Допустимі межі		Методи контролю
	на початку	упродовж терміну придатності	
1	2	3	4
Опис	Тверді желатинові капсули № 1 білого кольору, наповнені порошком коричневого кольору з видимими світлими та темними частинками; допускається наявність агломератів частинок, які руйнуються під час натискання		Згідно з проектом МКЯ, візуально, ДФУ
Ідентифікація: <i>хлорогенова кислота</i> <i>гіперозид</i> <i>лютеолін</i> <i>рутин</i> <i>ізокверцитрин</i> <i>кавова кислота</i> <i>катехін</i> <i>фруктоза</i>	На хроматограмі виділяється зона блакитного кольору, що відповідає зоні, вказаній у вимогах. На хроматограмі виділяється зона жовтаво-помаранчового кольору, що відповідає зоні, вказаній у вимогах. На хроматограмі виділяється зона жовтаво-зеленкуватого кольору, що відповідає зоні, вказаній у вимогах. На хроматограмі виділяється зона жовтаво-брунатного кольору, що відповідає зоні, вказаній у вимогах. На хроматограмі виділяється зона жовто-брунатного кольору, що відповідає зоні, вказаній у вимогах. На хроматограмі виділяється зона світло-блакитного кольору, що відповідає зоні, вказаній у вимогах. На хроматограмі виділяється зона коричневого кольору, що відповідає зоні, вказаній у вимогах. На хроматограмі виділяється зона зеленувато-синього кольору, що відповідає зоні, вказаній у вимогах		Згідно з проектом МКЯ, ДФУ
Середня маса вмісту капсули	Від 207,0 до 253,0 мг		Згідно з п. 3 проекту МКЯ, ДФУ, 2.9.5
Однорідність маси	Препарат витримує випробування, якщо не більше двох індивідуальних мас відхиляються від середньої на величину, що не перевищує $\pm 10,0$ %. Жодна індивідуальна маса не має відхилятися від середньої на величину $\pm 20,0$ %		Згідно з п. 4 проекту МКЯ, ДФУ, 2.9.5
Вода	Не більше 6,0 %		Згідно з п. 5 проекту МКЯ, ДФУ, 2.8.17
Розчинення	Не менше 75 % за 45 хв		Згідно з п. 6 проекту МКЯ, ДФУ, 2.9.3
Розпадання	Не більше 15 хв		Згідно з п. 7 проекту МКЯ, ДФУ, 2.9.1

Продовження табл. 6.26

1	2	3	4
Мікробіологічна чистота	Загальне число аеробних мікроорганізмів, ТАМС (2.6.12). Критерій прийнятності – не більше 10^5 КУО/г. Загальне число дріжджових та плісневих грибів, ТУМС (2.6.12). Критерій прийнятності – не більше 10^4 КУО/г. Відсутність <i>Escherichia coli</i> в 1,0 г, <i>Salmonella</i> в 25,0 г препарату		Згідно з п. 8 проєкту МКЯ, ДФУ, 2.6.12, 2.6.13, 5.1.8
Кількісне визначення (абсорбційна спектрометрія)	Вміст суми поліфенолів у перерахунку на пірогалол у капсулі має бути не менше 3,6 мг		Згідно з п. 9 МКЯ, ДФУ
	Вміст суми поліфенольних сполук, у перерахунку на кислоту галову, має бути не менше 7,0 мг		
	Вміст суми флавоноїдів у перерахунку на гіперозид у капсулі має бути не менше 2,5 мг		

6.5 Дослідження стабільності препарату «Полімет» у процесі зберігання

Дослідження стабільності розроблених твердих желатинових капсул проводились за вимогами та періодичністю, наведеними у Настанові з якості 42-3.3: 2004 [60]. Випробовування проводилось на п'яти серіях твердих желатинових капсул «Полімет» з однаковим складом і співвідношенням інгредієнтів та виготовлених за однією технологією. Первинним упакованням служили – блістери № 10 з плівки полівінілхлоридної та фольги алюмінієвої друкованої лакованої.

Довгострокові спостереження стабільності твердих желатинових капсул «Полімет» тривали протягом 2 років та 3 місяців за температури $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ і відносної вологості повітря $(60 \pm 5) \%$ (табл. 6.27-6.28).

Як видно з результатів випробовувань (табл. 6.27-6.28), протягом усього терміну спостереження експериментальні зразки розробленого препарату відповідали вимогам усіх показників якості за проєктом МКЯ.

Отже, проведені експериментальні дослідження дозволяють прогнозувати умови і термін зберігання розроблених твердих желатинових капсул «Полімет» – 2 роки у сухому, захищеному від світла місці, за температури не вище $25 ^\circ\text{C}$.

Таблиця 6.27

**Результати дослідження стабільності препарату «Полімет» у блістерах з плівки полівінілхлоридної
за температури зберігання (25,0 ± 2) °С та відносної вологості повітря (60 ± 5) %**

Показники якості	Термін зберігання							
	Початок	3 міс.	6 міс.	9 міс.	12 міс.	18 міс.	24 міс.	27 міс.
Зовнішній вигляд	Тверді желатинові капсули № 1 білого кольору, наповнені порошком коричневого кольору з видимими світлими та темними частинками; допускається наявність агломератів частинок							
Однорідність маси, %	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Середня маса вмісту капсули, мг	232±2,28	232±2,47	231±2,37	234±2,29	232±2,48	231±2,55	230±2,52	232±2,47
Розчинення, %	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Розпадання, хв	10,6±0,2	10,5±0,3	10,5±0,3	11,0±0,4	11,0±0,3	11,5±0,3	12,0±0,4	11,0±0,4
Ідентифікація: рутин хлорогенова кислота катехін фруктоза	На хроматограмі виділяється зона жовтаво-коричневого кольору, що відповідає зоні, вказаній у вимогах							
	На хроматограмі виділяється зона блакитного кольору, що відповідає зоні, вказаній у вимогах							
	На хроматограмі виділяється зона коричневого кольору, що відповідає зоні, вказаній у вимогах							
	На хроматограмі виділяється зона зеленувато-синього кольору, що відповідає зоні, вказаній у вимогах							
Кількісне визначення (на одну капсулу, не менше, мг):								
суми поліфенолів у перерахунку на пірогалол; галова кислота; суми флавоноїдів у перерахунку на гіперозид	3,97±0,05	3,96±0,07	3,94±0,08	3,91±0,07	3,90±0,07	3,93±0,08	3,95±0,09	3,93±0,09
	7,63±0,12	7,61±0,11	7,53±0,13	7,55±0,14	7,55±0,13	7,56±0,15	7,53±0,14	7,54±0,15
	2,79±0,03	2,79±0,04	2,76±0,03	2,73±0,04	2,78±0,04	2,77±0,04	2,76±0,05	2,76±0,05
МБЧ: бактерій <10 ³	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
грибів < 10 ²	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Echerichia coli < 10	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає

Примітка: n = 5; P = 95 %.

Таблиця 6.28

Результати дослідження стабільності препарату «Полімет» у блістерах з фольги алюмінієвої друкованої лакованої за температури зберігання (25,0 ± 2) °C та відносної вологості повітря (60 ± 5) %

Показники якості	Термін зберігання							
	Початок	3 міс.	6 міс.	9 міс.	12 міс.	18 міс.	24 міс.	27 міс.
Зовнішній вигляд	Тверді желатинові капсули № 1 білого кольору, наповнені порошком коричневого кольору з видимими світлими та темними частинками; допускається наявність агломератів частинок							
Однорідність маси, %	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Середня маса вмісту ка- псули, мг	232±0,048	232±0,047	230±0,047	234±0,039	232±0,048	230±0,045	230±0,042	232±0,047
Розчинення, %	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Розпадання, хв	10,4±1,0	10,5±1,0	10,5±1,5	11,0±1,0	11,0±1,0	11,5±1,0	12,0±1,0	11,0±1,0
Ідентифікація: рутин хлорогенова кислота катехін фруктоза	На хроматограмі виділяється зона жовтаво-коричневого кольору, що відповідає зоні, вказаній у вимогах							
	На хроматограмі виділяється зона блакитного кольору, що відповідає зоні, вказаній у вимогах							
	На хроматограмі виділяється зона коричневого кольору, що відповідає зоні, вказаній у вимогах							
	На хроматограмі виділяється зона зеленувато-синього кольору, що відповідає зоні, вказаній у вимогах							
Кількісне визначення (на одну капсулу, не менше, мг):								
суми поліфенолів у пе- рерахунку на пірогалол; галова кислота;	3,95±0,05	3,96±0,03	3,95±0,04	3,93±0,04	3,91±0,05	3,91±0,03	3,94±0,04	3,94±0,03
	7,57±0,12	7,59±0,10	7,52±0,11	7,53±0,12	7,55±0,12	7,55±0,10	7,54±0,12	7,53±0,11
суми флавоноїдів у пе- рерахунку на гіперозид	2,75±0,03	2,79±0,04	2,77±0,03	2,72±0,04	2,76±0,03	2,76±0,03	2,75±0,04	2,75±0,03
МБЧ: бактерій <10 ³	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
грибів < 10 ²	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Echerichia coli < 10	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає

Примітка: n = 5; P = 95 %.

6.6 Обговорення результатів фармакологічних досліджень препарату «Полімет»

Доклінічні дослідження розроблених препаратів відповідають сучасним науковим стандартам та етичним принципам, експерименти виконано з урахуванням вимог Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 21.02.2006 р. № 3447-IV та Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей, Страсбург, 18.03.1986 р. (витяг з протоколу № 10 засідання Комісії з питань біоетики НФаУ від 03 жовтня 2023 р.).

Активність капсул «Полімет» вивчали за перебігом експериментального коліту у щурів, викликаного оцтовою кислотою.

Досліди проводили на білих щурах масою 250-350 г. Патологію відтворювали за схемою, описаною в розд. 2. Статистичну обробку результатів проводили за критеріями Стьюдента та Уайта.

Активність капсул «Полімет» у дозі 160 мг / кг вивчено порівняно зі стандартним препаратом Салазопіридазином у дозі 120 мг / кг на добу (табл. 6.29).

Таблиця 6.29

Стан слизової оболонки товстої кишки і показники ПОЛ у крові і печінці щурів, які отримували капсули «Полімет» і Салазопіридазин протягом 24 діб

Група тварин	Кількість тварин у групі	Зниження маси тіла	Площа виразок, мм ²	Ураження слизової, бали
ІК	6	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00
КП	8	19,86±0,42*	224,37±28,42*	7,2±0,61*
Капсули «Полімет»	8	10,01±0,36*/**	89,96±20,10*/**	1,93±0,43*/**
Салазопіридазин	6	12,13±0,32*/**	112,73±22,44*/**	2,93±0,32*/**

Примітка: * – відхилення достовірне по відношенню до інтактного контролю, $p \leq 0,05$; ** – відхилення достовірне по відношенню до контрольної патології, $p \leq 0,05$.

За результатами, наведеними у табл. 6.29 встановлено, що препарати Полімет у дозі 160 мг / кг та референсний Салазопіридазин у дозі 120 мг / кг проявили значні протизапальні, репаративні та противиразкові властивості, сприяючи достовірному відносно групи КП зменшенню площі виразок і значуще покращували стан слизової оболонки товстої кишки за показниками набряку і гіперемії в порівнянні з групою КП.

Загальний стан тварин оцінювали за динамікою маси тіла в дослідних групах у порівнянні з контрольною; станом слизової оболонки товстої кишки макроскопічно; деякими гематологічними показниками (рівень гемоглобіну, лейкоцитів, еритроцитів, формула крові) (табл. 6.30).

Таблиця 6.30

Результати визначення гематологічних показників щурів в умовах експериментального виразкового оцтовокислого коліту

Показник	Групи тварин			
	Інтактний контроль	Контрольна патологія	КП + «Полімет», 160 мг/кг	КП + Салазопіридазин, 120 мг/кг
ШОЕ, мм/год	2,38±0,33	1,96,0±0,41	1,90±0,40	2,14±0,43
Гемоглобін, г/л	131,33±4,52	129,44±3,68	125,5±2,5	126,48±3,94
Еритроцити, 10 ¹² /л	5,58±0,22	4,65±0,28*	5,54±0,21**	5,78±0,22**
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	13,11±1,34	19,26±2,20*	13,1±1,4**	13,28±1,40**
Лейкоцитарна формула, %				
Базофіли	0,19±0,19	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00
Еозинофіли	2,00±0,68	0,86±0,42	2,00±0,63	1,20±0,50
Нейтрофіли п/я	5,14±0,48	4,54±0,58	5,29±0,50	4,61±0,51
Нейтрофіли с/я	8,06±0,56	7,84±0,42	7,58±0,44	7,12±0,62
Лімфоцити	78,87±2,38	76,63±2,18	78,55±2,21	81,39±2,45
Моноцити	1,59±0,38	4,27±0,58*	1,40±0,4**	1,22±0,52**

Примітки: * – відхилення достовірне по відношенню до інтактного контролю, $p \leq 0,05$; ** – відхилення достовірне по відношенню до контрольної патології, $p \leq 0,05$.

Результати клінічного аналізу крові, наведені у табл. 6.30, свідчать про значущий протизапальний ефект препаратів «Полімет» у дозі 160 мг / кг та референсного Салазопіридазину в дозі 120 мг / кг. Під їх впливом спостерігається достовірне відносно групи КП підвищення кількості еритроцитів та зниження кількості лейкоцитів і моноцитів майже до рівня таких групи ІК.

Оцінка отриманих результатів дозволяє зробити висновок про значущу терапевтичну дію препаратів «Полімет» та референсного Салазопіридазину в умовах експериментального виразкового оцтovoкислого коліту, яка, очевидно, обумовлена протизапальною, репаративною та противирзловою активністю препаратів, що вивчаються.

Таким чином, отримані результати дозволили встановити виражений фармакологічний ефект капсул «Полімет» у дозі 160 мг / кг на моделі виразкового коліту у щурів. Результати досліджень співставні з ефективністю поліекстракту сухого «Поліекс», що свідчить про раціональну технологію отримання лікарського препарату.

Висновки до розділу 6

1. За стандартними фармакопейними методиками вивчено фізико-хімічні та фармакотехнологічні характеристики поліекстракту сухого «Поліекс»: форму і розмір частинок (ізодіаметричної форми з пористою поверхнею і нерівними краями; неоднорідного вмісту), вологовміст ($2,97 \pm 0,02 \%$), об'єм до ($107,25 \pm 0,24$ мл) та після ($99,68 \pm 0,19$ мл) усадки, плинність ($47,25 \pm 1,54$ с/100,0 г), насипну густину до ($0,93 \pm 0,03$ г/мл) та після ($1,34 \pm 0,06$ г/л) усадки, пресованість ($97,2 \pm 1,3$ Н).

2. На підставі результатів методу математичного планування експерименту на основі греко-латинського квадрату, фізико-хімічних, кристалографічних, фармакотехнологічних та біофармацевтичних досліджень обґрунтовано вибір допоміжних речовин у складі маси для інкапсулювання, а саме: МКЦ 101 – 145 мг, аеросилу – 3 мг, тальку – 2 мг на одну капсулу.

3. Опрацьовано технологічний процес та розроблено проєкт технологічного регламенту промислового виробництва капсул під умовною назвою «Полімет» згідно з Настановою СТ-Н МОЗУ 42-01-2003 «Лікарські засоби. Технологічний процес. Документація». Виявлено критичні етапи технологічного процесу та визначено контрольні параметри критичних етапів і критерії прийнятності для показників якості.

4. Розроблено методики кількісного визначення вмісту суми флавоноїдів у перерахунку на гіперозид (не менше 2,5 мг), галової кислоти (не менше 7,0 мг) та суми поліфенолів у перерахунку на пірогалол (не менше 3,6 мг) на одну капсулу. Вивчено основні валідаційні характеристики для випробовування кількісного визначення: специфічність, лінійність, правильність, прецизійність, які підтверджують коректність і доводять придатність розроблених методик.

5. Експериментальними дослідженнями доведено, що розроблені тверді желатинові капсули «Полімет» повністю відповідають вимогам ДФУ, які висувають до готових нестерильних лікарських рослинних засобів для орального застосування (група С) стосовно вмісту загального числа життєздатних аеробних мезофільних бактерій (ТАМС, не більше 10^5 КУО/г) і грибів (ТУМС, не більше 10^4 КУО/г), а також відсутність бактерій *Escherichia coli* і *Salmonella*.

6. На основі результатів фармакологічних досліджень установлено, що розроблений препарат «Полімет» володіє протизапальними, репаративними, антиоксидантними та противиразковими властивостями.

7. У результаті проведених досліджень розроблено проєкт МКЯ на тверді желатинові капсули «Полімет», по 10 капсул у блістері з плівки полівінілхлоридної та фольги алюмінієвої друкованої лакованої, по 2 блістери у пачці.

8. На основі тривалих експериментальних досліджень установлено термін та умови зберігання розроблених твердих желатинових капсул «Полімет» – 2 роки за температури не вище 25 °С. За всіма показниками препарат відповідає проєкту МКЯ.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Шмалько О. О., Вишневська Л. І. Експериментальні дослідження з розроблення складу і технології твердих желатинових капсул та методик їх аналізу. *Медична та клінічна хімія*. 2024. № 2. С. 96–104. (Особистий внесок: планування експерименту, участь у проведенні досліджень, узагальнення одержаних даних, написання статті).

2. Вишневська Л. І., Шмалько О. О. Біофармацевтичні та мікробіологічні дослідження твердих желатинових капсул із багатокомпонентним рослинним сухим екстрактом. *Український біофармацевтичний журнал*. №2 (59). 2019. С. 22–26. (Особистий внесок: планування експериментальних досліджень, узагальнення одержаних даних, формулювання висновків та перспектив, написання статті).

3. Вишневська Л. І., Шмалько О. О., Солдатов Д. П. Дослідження з розробки багатокомпонентного екстракту урохолуму сухого та його фармакологічних показників. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармацевції*. № 2 (58). 2019. С. 16–21. doi: 10.24959/uekj.19.19. (Особистий внесок: планування досліджень, узагальнення одержаних даних, формулювання висновків та перспектив).

4. Shmalko O. O., Vyshnevskaya L. I. Researches on pharmaceutical development of solid gelatine capsules with dried multiple component extract of antiphlogogenic, diuretic and choleretic action. *Annals of Mechnikov Institute*. № 2. 2019. P. 39–43. DOI: 10.5281/zenodo.3265092. (Особистий внесок: планування експерименту, проведення досліджень, узагальнення одержаних даних, написання статті).

5. Shmalko O., Bevz N., Vyshnevskyy I., Vyshnevskaya L. Experimental research on development and validation of methods of quantitative determination of flavonoids and essential oil in solid multi-component capsules «Uroholum» / *Scientific Journal «ScienceRise: Pharmaceutical Science»* №6 (22). 2019. P. 43–49. DOI: 10.15587/2519-4852.2019.190552. (Особистий внесок: участь у проведенні

досліджень, узагальнення одержаних даних, написання статті) (*Scopus*) (Особистий внесок: планування експерименту, участь в узагальненні одержаних даних, формулювання висновків та перспектив).

6. Патент України № 154760 на корисну модель «Спосіб одержання багатокомпонентного лікарського засобу у формі капсул для лікування та профілактики хронічного неспецифічного виразкового коліту»; заявка а202302470, бюл. № 50 від 13.12.2023 р. 7 с. (Особистий внесок: планування експерименту, проведення досліджень, узагальнення одержаних даних).

7. Патент України № 128616 на винахід «Лікарський засіб у формі капсул для лікування та профілактики хронічного неспецифічного виразкового коліту»; заявка а202302472, бюл. № 35 від 28.08.2024 р. 6 с. (Особистий внесок: планування експерименту, проведення досліджень, узагальнення одержаних даних).

РОЗДІЛ 7

РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ, ПАРАМЕТРІВ ТЕХНОЛОГІЇ ТА СТАНДАРТИЗАЦІЯ МІКРОЕМУЛЬСІЙ З ЕФІРНИМИ ОЛІЯМИ ФЕНХЕЛЮ ТА КМИНУ ПЛОДІВ. ВИВЧЕННЯ ЇХ СТАБІЛЬНОСТІ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ БІОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Актуальною проблемою системи охорони здоров'я України є стрімке зростання і поширення хронічних неінфекційних захворювань, особливо з-поміж молодого населення, де чітко простежується негативний вплив цього явища на соціально-демографічні показники, працездатність та загальну інвалідизацію населення [57]. У структурі дитячої захворюваності хвороби органів травлення у 2017 р. становили 16,7 % [106]. Динаміка захворюваності органів травлення в Україні, починаючи з 1990 р., за даними Центру медичної статистики, має тенденцію до зростання [111, 456, 457]. Структура поширеності захворювань органів травлення у дітей віком 0–17 років останнім часом (6,43 %) динамічно змінювалась, наразі вони посідають друге місце і в динаміці спостерігається переміщення на вищі рангові місця (+18,6 %) [102, 108]. ВООЗ створила Global Burden of Disease (GBD) – глобальну програму для оцінки втрати працездатності та смертності від основних захворювань, травм та факторів ризику. Це одне з найбільших наукових партнерств світу, що охоплює співпрацю понад 5000 учених. Ця програма охоплює 286 причин смерті, 369 захворювань і травм, 87 факторів ризику в 204 країнах [289]. За висновками з дослідження глобального тягаря хвороб у 2019 р., поширеність та захворюваність органів травлення з-поміж дорослих та дітей мають тенденцію до зростання у всьому світі, а Україна посідає пріоритетне місце в цій негативній ситуації [57, 111, 464].

Виготовлення препаратів в умовах аптеки дає можливість раціонально комбінувати діючі речовини і сприяє індивідуальному підходу до лікування пацієнта [117, 122, 152]. Екстемпоральні (магістральні) прописи (ЛП, призначені для індивідуального застосування і виготовлення в аптеці за рецептом лікаря), зокрема і з ЛРС, можуть застосовуватись для терапії багатьох захворювань:

нервової системи, серцево-судинної системи, ШКТ, печінки та підшлункової залози, в алергології, отоларингології, ендокринології, урології, гінекології, стоматології, дерматології, а також у гомеопатії. Розвиваючи концепцію «персональних ліків», можна ефективно впливати на фармакокінетичні та фармакодинамічні аспекти використання ЛП, зокрема суттєво покращуючи точність дозування, коригування дози, враховуючи також анатомо-фізіологічні особливості пацієнтів [3, 29, 51, 148, 152, 404].

З-поміж рослинних ЛФ широко використовуються рецептури різноманітних настоїв, відварів, соків, екстрактів, сиропів із ЛРС [6, 14, 107, 110, 266, 274, 355, 439]. Багатонаправленість дії лікарських рослинних препаратів розширює показання для їх використання, зокрема й у педіатричній та геріатричній практиках. Вони забезпечують широкий спектр фармакологічної дії, не поступаючись в ефективності синтетичним, не викликаючи при цьому небажаних побічних проявів [76, 97, 107, 240, 276, 377, 442].

7.1 Дослідження з розроблення мікроемульсії з ефірною олією фенхелю звичайного плодів для застосування у педіатрії

7.1.1 Розроблення складу і технології мікроемульсії з ефірною олією фенхелю звичайного плодів для застосування у педіатрії

На сучасному рівні розвитку фармацевтичної галузі удосконалення забезпечення споживачів якісними ліками реалізується, зокрема, вибором оптимальної ЛФ, складом допоміжних речовин, раціональною технологією та використанням сучасного устаткування.

Виготовлення ЛП з високою біодоступністю та мінімальними побічними ефектами базується на біофармацевтичних дослідженнях, включаючи, крім іншого, такі фармацевтичні чинники, як фізико-хімічні властивості і тип АФІ, технологію виробництва, вид ЛФ [221, 276]. Зручна для пацієнта ЛФ покращує якість життя пацієнта, спонукає його до дотримання режиму дозування,

прописаного лікарем, та значно підвищує комплаєнс. Індивідуалізація кількісного і якісного складу та виду ЛФ є шляхом до розвитку концепції «персональних ліків» [51, 110, 377, 378].

Великий інтерес як АФІ має ефірна олія фенхелю звичайного плодів. Однак, попри традиційно стабільний попит у споживачів [110, 116, 152], кропу воду важко дозувати через незмішуваність інгредієнтів (вода очищена та ефірна олія фенхелю звичайного плодів) [115, 117, 276].

У сучасній лікувальній практиці емульсійні ЛФ мають широке застосування завдяки низці переваг перед іншими, а саме зручність вживання (зокрема, дітьми, які не можуть ковтати таблетки чи капсули); відносна стабільність та певна пролонгована дія порівняно з іншими рідкими ЛФ; можливість поєднувати незмішувані рідини, маскувати неприємний смак, що важливо у розробці препаратів для орального і назального застосування, можливість регулювати біодоступність АФІ за рахунок способу їх уведення, усунення подразливої дії на шкіру чи слизові; зміни вмісту емульгаторів тощо [50, 125, 142].

Емульсії – це вільнодисперсні системи, які складаються з двох взаємно нерозчинних рідин, одна з яких рівномірно розподілена в другій у вигляді найдрібніших крапель, а розміри розподілених частинок є більшими від характерних для колоїдів. Найбільше значення мають емульсії, в яких одна з фаз – вода. До складу емульсій можуть входити різні лікарські речовини (олії, вітаміни, антибіотики тощо) [114, 138, 142].

У 2008 р. набула чинності ДФУ (1-е вид., 2-е допов.), гармонізована з Європейською фармакопеею, яка містила монографію «Рідкі лікарські засоби для орального застосування», присвячену розчинам, емульсіям і суспензіям. Ця стаття складалася з розділів: визначення, виробництво, випробування, маркування, та здебільшого була актуальна для промислового виробництва емульсій. Однак інформація стосовно вибору олії, емульгатора, а також їх розрахунків, оцінки якості емульсій в умовах аптек, на жаль, була відсутня. У Фармакопеї США міститься стаття «Фармацевтичні лікарські форми», що пояснює питання екстемпорального виготовлення емульсій. Окремий розділ «Емульсії

(креми та лосьйони)» висвітлює лише питання щодо визначення, вимог до їх виготовлення та правил упаковки і маркування в умовах аптеки. Японська фармакопея містить загальну статтю «Рідини та розчини для орального застосування», яка надає лише визначення емульсіям як ЛФ. Ця стаття також містить детальну інформацію щодо технології емульсій в умовах аптек: правила введення до їх складу АФІ з різними фізико-хімічними властивостями, добір допоміжних речовин, упаковки тощо [30, 422, 444, 459].

Методологія досліджень з розроблення емульсії умовно поділяється на три етапи. На першому етапі необхідно було здійснити вибір допоміжних речовин, на другому – встановити оптимальні параметри технологічного процесу, на третьому – провести контроль якості досліджуваних зразків (рис. 7.1). Для другого і третього етапів характерним є паралельне проведення певних досліджень.

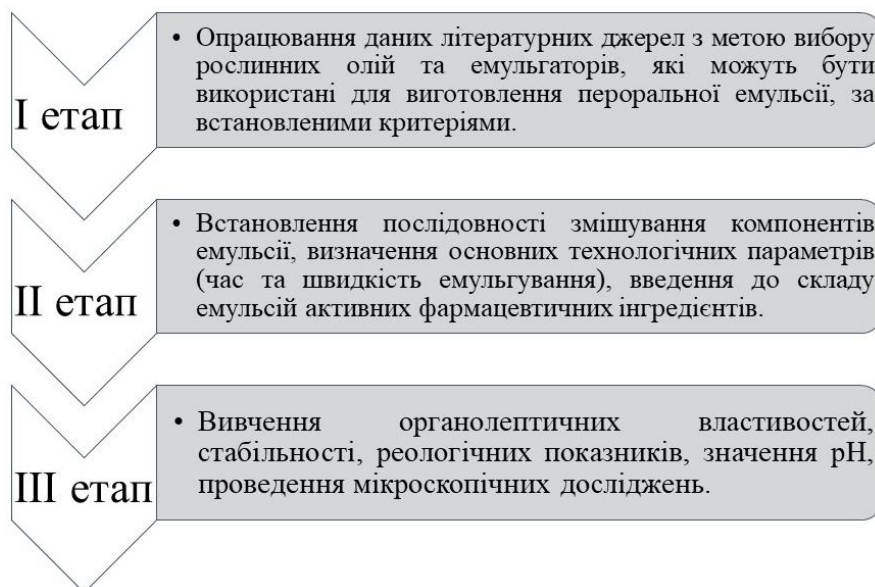


Рис. 7.1 Дизайн і характеристика етапів проведення дослідження

Отже, розроблення складу і технології мікроемульсії з ефірною олією фенхелю звичайного плодів екстемпорального виготовлення від кишкової колики для застосування в педіатрії є актуальним для фармації і медицини.

АФІ емульсії є ефірна олія фенхелю звичайного плодів, яка містить такі БАР, як анетол, лімонен, фенхон, пінени, ліналоол, метилхавікол, феландрен, міристицин, завдяки яким володіє бактеріостатичним, бактерицидним, проти-запальним, жовчогінним, сечогінним, вітрогінним ефектами, потенціює роботу ШКТ, покращує обмін речовин, стимулює лімфогемодинаміку [30, 117, 220, 353]. Настанова «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» містить склад кропової води для дітей з ефірною олією фенхелю звичайного плодів у кількості 0,05 г на 1000 мл води очищеної стерильної [80]. Саме у такій концентрації ми використовували ефірну олію фенхелю звичайного плодів для отримання експериментальних зразків емульсії.

Для розроблення оптимального складу емульсії, зокрема її основи, було виготовлено експериментальні зразки. Перевагу віддали олії персиковій, оскільки, крім нейтрального смаку та запаху, вона рекомендована до використання настановою «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптеки». У виборі емульгаторів для фармацевтичних емульсій рекомендується враховувати величину рН, механізм їх стабілізації, токсичність, хімічну сумісність з іншими інгредієнтами. Підвищення стабільності емульсій реалізується в основному за допомогою використання комплексу поверхнево-активних речовин (ПАР). Враховуючи, що ми розробляємо емульсію для внутрішнього застосування, та ще й у педіатрії, необхідно було використовувати емульгатори, що не мають неприємного смаку (це обмежує застосування більшості синтетичних ПАР) [10-12, 32, 126, 392, 437, 438].

Ми виготовляли експериментальні зразки емульсій першого роду. З метою вибору природи і оптимальної концентрації емульгаторів, використовували їх у концентрації від 1 % (акацієва та гуарова камеді) до 10 % – соєвий лецитин. Кількісний вміст допоміжних речовин обґрунтований оглядом наукових друкованих праць інших авторів та здійсненням власних експериментальних досліджень [123] (табл. 7.1). Виготовляли зразки з використанням лабораторного гомогенізатора, інгредієнти вводили у такій послідовності: емульгатор змішували з олійною фазою, додавали частинами воду й емульгували.

Таблиця 7.1

Склад експериментальних зразків емульсії

Інгредієнт	Склад, №							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Ефірна олія фенхелю звичайного плодів, г	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
Олія персикова, г	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	40,0
Акацієва камедь, г	—	5,0	—	—	—	—	—	—
Гуарова камедь, г	1,0	—	—	—	—	—	—	—
Ксантанова камедь, г	—	—	1,0	—	—	—	—	—
ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія, г	—	—	—	—	—	4,0	—	—
ПЕГ-100 стеарат, г	—	—	—	6,0	—	—	—	—
Соєвий лецитин, г	—	—	—	—	10,0	—	—	—
Полісорбат-80, г	—	—	—	—	—	—	2,0	—
Гліцерину моностеарат, г	—	—	—	—	—	—	—	5,0
Вода очищена, мл	89,0	85,0	89,0	84,0	80,0	86,0	88,0	55,0

Органолептичні властивості експериментальних зразків емульсій наведено у табл. 7.2.

Таблиця 7.2

Органолептичні властивості експериментальних зразків емульсій

№ з/п	Склад, г	Спостереження
1	2	3
1	Олія персикова – 5,0 Гуарова камедь – 0,5 Вода очищена – 44,5	Консистенція густа, смак нейтральний, колір білий
2	Олія персикова – 5,0 Акацієва камедь – 2,5 Вода очищена – 42,5	Консистенція рідка, смак нейтральний, колір білий з сірим відтінком
3	Олія персикова – 5,0 Ксантанова камедь – 0,5 Вода очищена – 44,5	Консистенція густа, смак нейтральний, колір білий
4	Олія персикова – 5,0 ПЕГ-100 стеарат – 3,0 Вода очищена – 42,0	Консистенція рідка, смак нейтральний, колір білий. Але, щоб емульсія була належної якості, емульгатор потрібно додавати до гарячої олії, а потім гарячу воду (для ЛЗ з ефірною олією така технологія не підходить)

Продовження табл. 7.2

1	2	3
5	Олія персикова – 5,0 Соевий лецитин – 5,0 Вода очищена – 40,0	Консистенція рідка, смак приємний, з легким характерним присмаком лецитину, колір кремовий
6	Олія персикова – 5,0 ПЕГ-40 ГРО – 2,0 Вода очищена – 43,0	Консистенція рідка, колір білий, але емульсія має неприємний смак, у подальших дослідженнях не використовували
7	Олія персикова – 5,0 Полісорбат-80 – 1,0 Вода очищена – 44,0	Консистенція рідка, колір білий, але емульсія має неприємний смак, у подальших дослідженнях не використовували
8	Олія персикова – 20,0 Гліцерину моностеарат – 2,5 Вода очищена – 27,5	Зразок дуже густий, навіть у разі використання великої кількості олії. Емульгатор утворює емульсію другого роду

За результатами табл. 7.2, у подальшій роботі використовували експериментальні зразки емульсії № 1, 2, 3, 5.

Результати термо- та колоїдної стабільності [34] експериментальних зразків емульсії наведено у табл. 7.3.

Таблиця 7.3

**Результати досліджень термо- та колоїдної стабільності
експериментальних зразків емульсії**

Показник	№ зразка			
	1	2	3	5
Термостабільність	Стабільний	Не стабільний	Стабільний	Стабільний
Колоїдна стабільність	Стабільний	Стабільний	Стабільний	Стабільний

Отже, враховуючи результати досліджень термо- та колоїдної стабільності, у подальшій роботі використовували експериментальні зразки емульсії під № 1, 3, 5, які дослідили під мікроскопом за збільшення $\times 10$ (рис. 7.2-7.4).

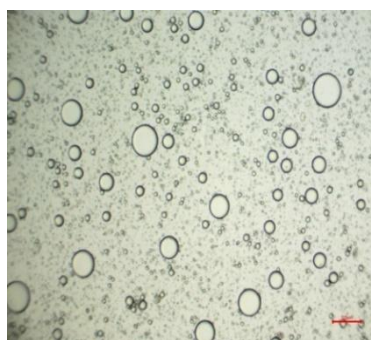


Рис. 7.2 Мікросвітлина зразка № 1

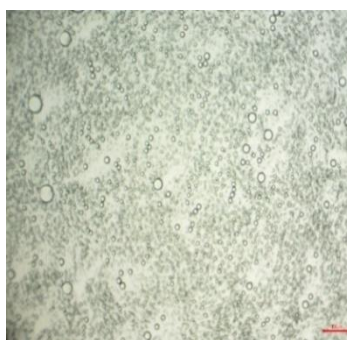


Рис. 7.3 Мікросвітлина зразка № 3

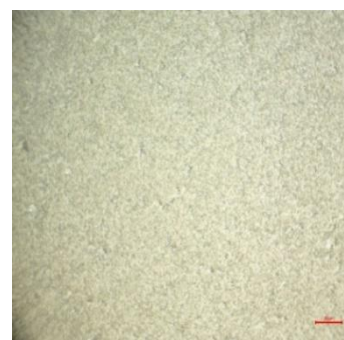


Рис. 7.4 Мікросвітлина зразка № 5

Як видно з рис. 7.2-7.4, мікросвітлини отриманих емульсій вказують на те, що у зразку № 5 найбільш рівномірно розподілені краплі олійної фази і вони є значно дрібнішими, тобто його структура найбільш гомогенна. За розмірами крапель (частинок розміром менше 200 нм понад 50 %), зразок № 5 належить до мікроемульсій. З огляду на вищезначене у подальшій роботі ми використовували саме цей зразок.

З метою порівняння найбільш рівномірності розподілу (гомогенності) крапель ефірної олії фенхелю звичайного плодів у кроповій воді та розроблений мікроемульсії ми зробили їх мікросвітлини відразу після виготовлення, через 2 та 12 год, без збовтування отриманих ЛФ (рис. 7.5).

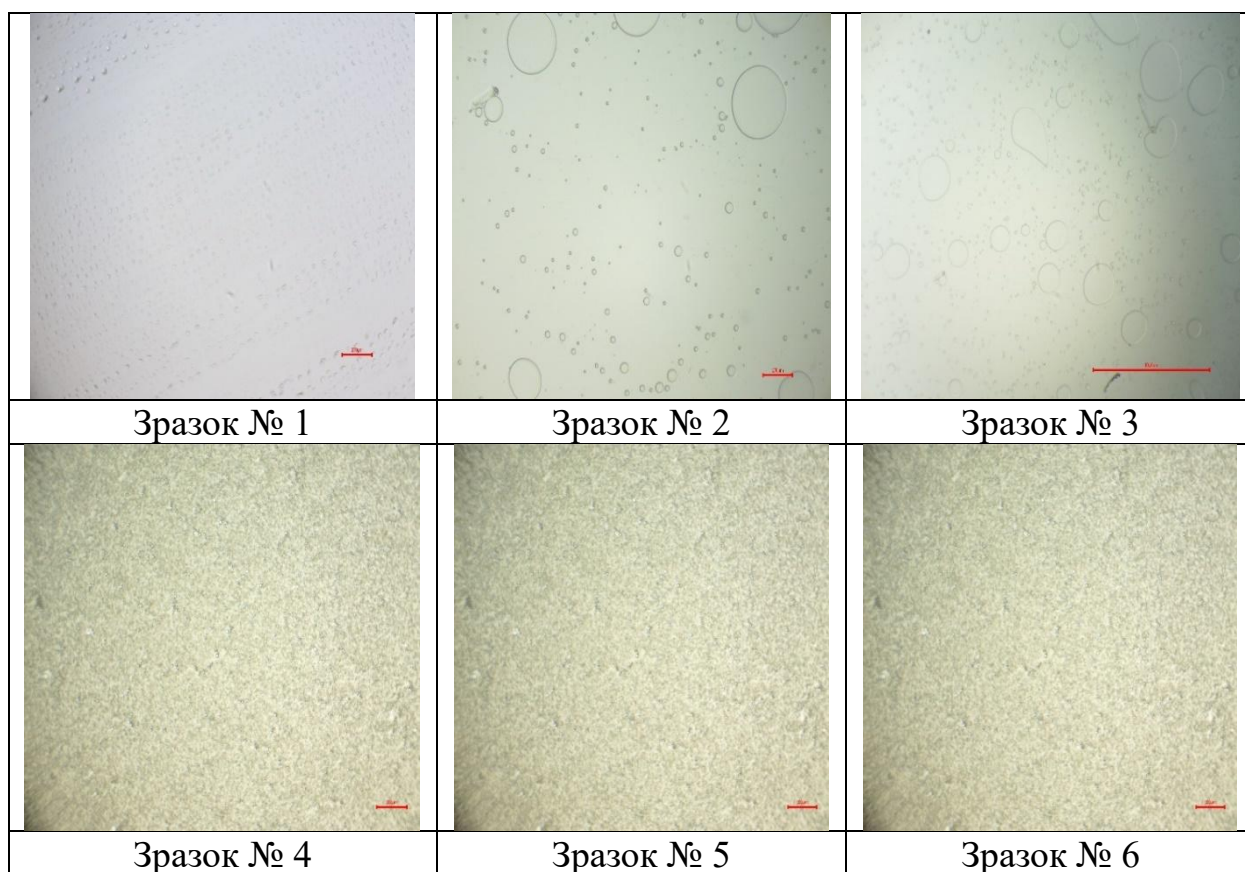


Рис. 7.5 Мікросвітлини експериментальних зразків кропової води: № 1 – відразу після виготовлення; № 2 – через 2 год після виготовлення; № 3 – через 12 год після виготовлення та мікроемульсії з ефірною олією фенхелю звичайного плодів: № 4 – відразу після виготовлення; № 5 – через 2 год після виготовлення; № 6 – через 12 год після виготовлення

Як видно з рис. 7.5, навіть відразу після виготовлення у зразку № 1 спостерігається нерівномірний розподіл крапель АФІ, а також вони є значно більші та різного розміру. Через 2 та 12 год спостереження краплі ефірної олії фенхелю збільшуються і збираються в суцільну масу. У зразків № 4-6 спостерігається більш рівномірний розподіл крапель олії фенхелю, її краплі значно дрібніші порівняно зі зразками № 1-3, а також рівномірно розподілені у полі зору протягом усього терміну спостереження.

Підвищення стабільності емульсій, окрім експериментального вибору комплексу ПАР, досягається також завдяки підбору певних температурних режимів і порядку змішування інгредієнтів, а також використання сучасного обладнання. Наразі вітчизняні аптеки з екстемпоральним виготовленням ліків оснащені засобами механізації, що дозволяє підвищити продуктивність праці та отримувати препарати високої якості.

За опрацьованою рецептурою розроблено технологію виготовлення мікроемульсії з ефірною олією фенхелю звичайного плодів в умовах аптеки. Технологічний процес складається з таких стадій: підготовчі роботи, відважування інгредієнтів, змішування інгредієнтів, фасування й оформлення препарату до відпуску. Контроль препарату під час відпуску. Виготовлення препарату проводиться в асептичних умовах.

Підготовчі роботи. Протирають робочий стіл і ваги дезінфікувальними рідинами (хлораміном, 3 % розчином перексиду водню чи спирто-ефірною сумішшю 1 : 1).

Відважування інгредієнтів. На лабораторних електронних вагах (Axis, модель BTU 210) за кімнатної температури зважують ефірну олію фенхелю звичайного плодів, олію персикову, соєвий лецитин та воду очищену.

Змішування інгредієнтів. Відважену персикову олію поміщають у контейнер гомогенізатора, додають ефірну олію фенхелю звичайного плодів, соєвий лецитин та перемішують 1-2 хв до однорідності; додають воду очищену і продовжують процес гомогенізації протягом 15 хв за швидкості 2000 об / хв.

Фасування мікроемульсії в контейнер для відпуску. Після отримання позитивних результатів аналізу мікроемульсію переливають у контейнер для відпуску з темного скла з кришкою, що загвинчується.

Оформлення мікроемульсії до відпуску. На етикетці вказують назву препарату українською мовою, масу, дату виготовлення, термін придатності, умови зберігання і спосіб застосування.

Контроль якості мікроемульсії під час відпуску проводять за органолептичними (зовнішній вигляд, колір, запах, однорідність), фізико-хімічними і технологічними показниками: опис, стабільність, рН, ідентифікація, кількісне визначення ефірної олії. Оформлення і упакування відповідають чинній НД [30, 80].

Технологічну схему отримання мікроемульсії з ефірною олією фенхелю звичайного плодів в умовах аптеки наведено на рис. 7.6.



Рис. 7.6 Технологічна схема виготовлення мікроемульсії з ефірною олією фенхелю звичайного плодів «Бєбіфенел» в умовах аптеки (початок)



Рис. 7.6 Технологічна схема виготовлення мікроемульсії з ефірною олією фенхелю звичайного плодів «Бєбіфенел» в умовах аптеки (продовження)

7.1.2 Визначення антимікробної активності мікроемульсії

Досліди проводили загально прийнятим у мікробіологічній практиці методом дифузії в агар у модифікації колодязів [13].

Рівень антимікробної активності речовин реєстрували за діаметром зони затримки росту мікроорганізмів навколо лунки з внесеним препаратом, оцінюючи його за такою шкалою: зона затримки діаметром до 10 мм свідчать про те, що мікроорганізм не чутливий до внесеного у лунку зразка; зони затримки зростання діаметром 10-15 мм свідчать про низьку чутливість культури; зони затримки зростання діаметром 15-25 мм розцінювали як показник чутливості мікроорганізмів до досліджуваного зразка; зони затримки зростання діаметром понад 25 мм – як показник високої чутливості мікроорганізмів до досліджуваного зразка [78]. Отримані дані аналізували методами варіаційної статистики (табл. 7.4).

Результати дослідження антимікробної активності мікроемульсії
($M \pm m$) ($n = 6$) $p \leq 0,05$

Діаметр зони затримки росту мікроорганізмів, мм				
грампозитивні бактерії		грамнегативні бактерії		Гриби
<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>
$19 \pm 1,4$	$19,5 \pm 1,8$	$17 \pm 1,6$	$16 \pm 1,5$	$16,5 \pm 1,5$

Як видно з даних табл. 7.4, *S. aureus*, *B. subtilis*, *P. aeruginosa*, *E. coli* та *C. albicans* виявились за шкалою чутливими до досліджуваних тест-зразків мікроемульсії – 19; 19,5; 16, 17 та 16,5 мм відповідно.

Отже, результати проведених досліджень свідчать, що досліджуваний тест-зразок мікроемульсії, хоча і з різним ступенем чутливості, однак виявляє широкий спектр антибактеріальної дії відносно грампозитивних, грамнегативних бактерій та грибів роду *Candida*.

7.1.3 Дослідження показників якості та розроблення специфікації мікроемульсії

Контроль якості досліджуваних модельних зразків проводилися відповідно до рекомендацій і методик, наведених у ДФУ 2 вид. т. 1, ст. «Рідкі лікарські засоби для орального застосування» (с. 1118), через 24 год після повного структурування системи. Результати проведених досліджень були оброблені статистично на підставі трьох паралельних визначень [30, 128].

Опис. Під час експерименту проводили контроль зовнішнього вигляду, органолептичних властивостей експериментального зразка (колір, запах та однорідність). Досліджувані зразки перевірялися візуально на наявність або ознаки фізичної нестабільності (агрегативної і седиментаційної), наявність осаду.

Мікроемульсія кремового кольору, однорідної консистенції, зі злегка відчутним характерним запахом лецитину та ефірної олії фенхелю.

Визначення рН розчину проводили потенціометричним методом (ДФУ 2.0, 2.2.3) [30]. рН мікроемульсії становить $6,5 \pm 0,1$ ($P = 0,95$).

Термостабільність мікроемульсії визначали за допомогою спостережень схильності емульсій до розділення фаз під впливом температури. Мікроемульсія є термостабільною [34].

Колоїдна стабільність. Мікроемульсія є стабільною у результаті проведення досліджень на колоїдну стабільність [34].

Визначення в'язкості мікроемульсії проводили за ДФУ (2.0, 2.2.8) [30]. В'язкість мікроемульсії становить 300-400 mPas•с за швидкості 20 об/хв і температури 21 ± 2 °С.

Визначення маси вмісту упаковки проводили за методикою ДФУ [30]. Маса вмісту контейнера мікроемульсії має бути від 97,0 до 103,0 г.

Визначення герметичності контейнера проводили за методикою ДФУ [30].

Для вивчення якісного складу розробленої мікроемульсії використовували методику ТШХ [30] (рис. 7.7).

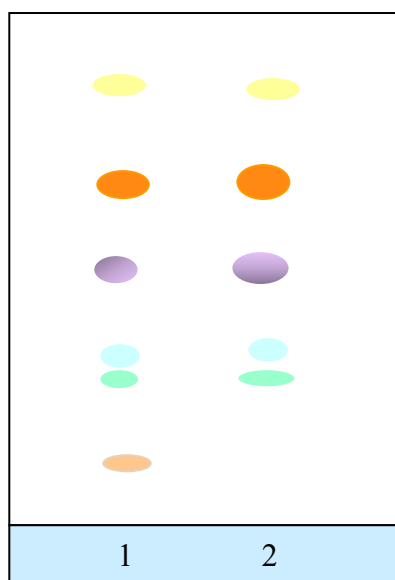


Рис. 7.7 Типова тонкошарова хроматограма експериментального зразка мікроемульсії з ефірною олією фенхелю звичайного плодів: 1 – емульсія «Бєбіфенел»; 2 – ефірна олія фенхелю

Як видно з рис. 7.7, у центральній частині пластини в усіх зразках проявилися зони фіолетового кольору – анетол, трохи вище – червоно-коричневого кольору – терпеноїди. На схемі хроматограми прослідковуються й інші плями.

Отже, методом ТШХ доведено наявність у модельних зразках розробленої емульсії анетолу і терпеноїдів.

Кількісне визначення вмісту ефірної олії в експериментальному зразку мікроемульсії проводили методом прямого алкаліметричного титрування 0,01 моль/л розчином натрію гідроксиду в присутності індикаторів метиленового синього та фенолфталеїну [80].

Кількісний вміст ефірної олії. Для визначення кількісного вмісту ефірної олії в мікроемульсії використовували методику, що описана в методиках контролю якості «Кропова вода» в настанові «Виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» [80] і може бути в подальшому відтворювана в умовах аптеки. Уміст ефірної олії фенхелю у відсотках (X) обчислюють методом стандарту за формулою:

$$X, \% = \frac{(V_3 - V_1) \cdot 0.005}{V_3 - V_2},$$

де V_1 – об'єм 0,002 М розчину натрію тіосульфату, що був використаний на титрування випробовуваного зразка емульсії;

V_2 – об'єм 0,002 М розчину натрію тіосульфату, що був використаний на титрування стандартного розчину ефірної олії фенхелю звичайного;

V_3 – об'єм 0,002 М розчину натрію тіосульфату, що був використаний на титрування контрольного досліді;

0,005 – вміст ефірної олії у відсотках у стандартному розчині.

Концентрація ефірної олії в мікроемульсії має становити 0,004–0,006 %.

Примітки: 1. Виготовлення стандартного розчину ефірної олії фенхелю звичайного.

До 0,1000 г (точна наважка) ефірної олії фенхелю звичайного додають піпеткою 10 мл етанолу 96 % і перемішують до розчинення. Поміщають 1 мл одержаного розчину в мірну колбу місткістю 200 мл, об'єм доводять водою до позначки,

перемішують. Концентрація ефірної олії в стандартному розчині становить 0,005 %.

2. Виготовлення 0,002 н розчину йодмонохлориду. 2 мл 0,1 н розчину йодмонохлориду поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл і об'єм доводять водою до позначки. Розчин застосовують свіжовиготовленим.

Результати титрування наведено у табл. 7.5.

Таблиця 7.5

**Результати кількісного визначення ефірної олії фенхелю
звичайного в експериментальному зразку мікроемульсії**

№ з/п	Вміст ефірної олії, %	Метрологічні характеристики
1	0,00505	$\bar{x} = 0.00508$ $S^2 = 8,00 \cdot 10^{-8}$ $S = 2,83 \cdot 10^{-4}$ $S_{\bar{x}} = 1,16 \cdot 10^{-4}$ $\Delta x = 7,28 \cdot 10^{-4}$ $\Delta_{\bar{x}} = 2,97 \cdot 10^{-4}$ $\bar{\varepsilon} = 5,85$
2	0,00541	
3	0,00472	
4	0,00542	
5	0,00491	
6	0,00495	

Отримані результати визначення кількісного вмісту ефірної олії фенхелю звичайного (табл. 7.5) свідчать про достовірність отриманих результатів та відповідність вимогам за пунктом «Кількісне визначення».

Отже, у результаті проведених експериментальних досліджень було розроблено препарат у формі мікроемульсії під умовною назвою «Бєбіфенел» з необхідними технологічними властивостями (ефірна олія фенхелю звичайного плодів – 0,005, олія персикова – 10,0, соєвий лецитин – 10,0, вода очищена до 100,0).

Мікробіологічну чистоту мікроемульсії проводили за методикою ДФУ (ДФУ 2.0 п. 2.6.12. 2.6.13): критерії прийнятності для водних препаратів для орального застосування: у препараті допускається загальне число ТАМС не більше 10^2 КУО/г, загальне число ТУМС не більше 10 КУО/г, не допускається наявність *Escherichia coli* в 1,0 г препарату [30]. Додатково для розробленого препарату у випробуваннях на окремі види мікроорганізмів проводили визначення *S. aureus* та *P. aeruginosa*. Результати МБЧ експериментального зразка розробленої мікроемульсії наведені в табл. 7.6.

Таблиця 7.6

**Результати визначення мікробіологічної чистоти
експериментального зразка мікроемульсії**

Препарат	Число КУО/г		Наявність в 1,0 г		
	бактерій	грибів	<i>Staphylococcus spp.</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>
Мікроемульсія	< 10	< 10	Відсутні	Відсутні	Відсутні

Отже, випробовуваний експериментальний зразок мікроемульсії відповідає вимогам ДФУ за показником «мікробіологічна чистота».

За результатами проведених експериментальних досліджень розроблено специфікацію на препарат (табл. 7.7).

Таблиця 7.7

Специфікація на мікроемульсію «Бєбіфенел»

Показник	Характеристика показника якості
1	2
Опис	В'язка рідина бежевого кольору, однорідна, зі злегка відчутним характерним запахом лецитину та ефірної олії фенхелю
Ідентифікація: <i>анетол</i> <i>терпеноїди</i>	На хроматограмі досліджуваного розчину мають проявитися зони: – фіолетового кольору на рівні відповідної зони такого самого кольору хроматограми розчину порівняння (анетол); – червоно-коричневого кольору на рівні відповідної зони такого самого кольору хроматограми розчину порівняння (терпеноїди)
рН	Від 6,0 до 7,0
В'язкість, mPas•с (при 20 об/хв, 20 °С)	300-400
Однорідність	Мікроемульсія має бути однорідною
Термостабільність	Стабільна
Колоїдна стабільність	Стабільна
Маса вмісту контейнера, г	Від 97,0 до 103,0 під час пакування по 100,0 г
Кількісне визначення, %	Вміст ефірної олії має бути не менше 0,004 (пряме алкаліметричне титрування)
Мікробіологічна чистота	Загальне число аеробних мікроорганізмів – не більше 10 ² КУО/г, загальне число дріжджових та пліснявих грибів – не більше 10 КУО/г. Не має виявлятися <i>Escherichia coli</i> в 1,0 г препарату

7.1.4 Дослідження стабільності мікроемульсії «Бєбіфенел»

Результати дослідження терміну стабільності розробленої мікроемульсії шляхом визначення антимікробної активності зразків за кімнатної температури наведено у табл. 7.8.

Таблиця 7.8

Результати дослідження терміну стабільності експериментальних зразків мікроемульсії «Бєбіфенел»

Тест-культури мікроорганізмів	Початок досліджу, мм	Термін спостереження, доби						
		7	14	21	28	30	32	34
<i>S. aureus</i>	19	19	19	19	18	16	15	13
<i>B. subtilis</i>	18	18	18	17	17	16	16	15
<i>P. aeruginosa</i>	16	16	16	16	16	16	15	14
<i>C. albicans</i>	16,5	16,5	16,5	16,5	15,5	15	15	15
<i>A. brasiliensis</i>	17	17	17	16,5	16,5	16	15,5	15
<i>E. coli</i>	17	17	17	17	17	16,5	16	16

Як видно з даних табл. 7.8, вже на 21 добі спостерігається зменшення числа життєздатних мікроорганізмів (*A. brasiliensis*), а на 34 добі розроблена мікроемульсія стала слабо чутливою (*S. aureus*, *P. aeruginosa*) до досліджуваних тест-зразків.

Отже, за результатами проведених досліджень, необхідно рекомендувати споживачам використовувати цей ЛП протягом 30 діб, якщо він зберігався за кімнатної температури.

Альтернативним методом підтвердження стабільності емульсії є розрахунок тривалості її існування. Для цього використовували формулу:

$$F = \frac{h}{v},$$

де F – тривалість існування емульсії або її стабільність, год;

h – висота стовпа емульсії, м;

v – середня лінійна швидкість розшарування емульсії, м/год.

Висота стовпа емульсії становила 0,1 м. Середню лінійну швидкість розшарування емульсії визначали шляхом вимірювання висоти фази, яка відшарувалася через певні проміжки часу.

Отримана нами мікроемульсія характеризується тривалим часом зберігання без розшарування фаз. Спостереження показали, що висота водної фази, яка відшарувалася через 3 місяці зберігання мікроемульсії, не перевищує 0,01 м. Таким чином отримуємо значення $F = 21,6$ тис. год, що вказує на високий рівень стійкості розробленого препарату.

Стабільність емульсії залежить від багатьох чинників: рівномірності розподілу частинок дисперсної фази у дисперсійному середовищі, розміру частинок дисперсної фази, властивостей емульгатора, технологічних параметрів (тривалість та швидкість гомогенізування) тощо. Ймовірно, отримані високі показники стабільності емульсії пов'язані з мікро розміром частинок дисперсної фази отриманої нами емульсії.

За результатами досліджень розроблено технологічну інструкцію на виготовлення мікроемульсії з ефірною олією фенхелю звичайного плодів для застосування в педіатрії в умовах аптеки, яку апробовано в умовах аптек № 110 (м. Миколаїв), № 6 ТОВ «Леда» (м. Харків), № 5 (м. Чернівці), № 80 (м. Слов'янськ) (додаток М).

7.2 Розроблення оригінальної мікроемульсії з ефірними оліями фенхелю звичайного та кмину звичайного плодів

Нашою метою було створення нового оригінального лз у формі мікроемульсії на основі натуральної сировини з низкою фармакотерапевтичних переваг. Щоб препарат володів протизапальною, вітрогінною, болетамувальною та антитоксичною дією, мав меншу токсичність порівняно із синтетичними аналогами, можливе використання його різними віковими групами хворих; забезпечував можливість застосовування у лікуванні гострих та тривале вживання у разі ХЗЖК без звикання. У комбінованій терапії дозволяв би підвищувати ефективність і забезпечував безпечність дії на організм.

7.2.1 Методологія і планування дослідження з розроблення складу пероральної емульсії для лікування функціональних кишкових розладів за хронічного неспецифічного виразкового коліту

Для проведення дослідження з розроблення складу пероральної емульсії для лікування функціональних кишкових розладів у разі ХНБК було запропоновано методологію з урахуванням вимог Настанови 42–3.1:2004 «Настанова з якості. Лікарські засоби: Фармацевтична розробка», а також положень Настанови СТ-Н МОЗУ 42-3.6:2023 «Лікарські засоби: Настава щодо допоміжних речовин у реєстраційному досьє на лікарський засіб» [64, 66, 67].

Загальний алгоритм дослідження було розділено на два блоки: теоретичний та експериментальний. До теоретичного блоку входили дослідження, спрямовані на формування загальної концепції розробки (рис. 7.8).

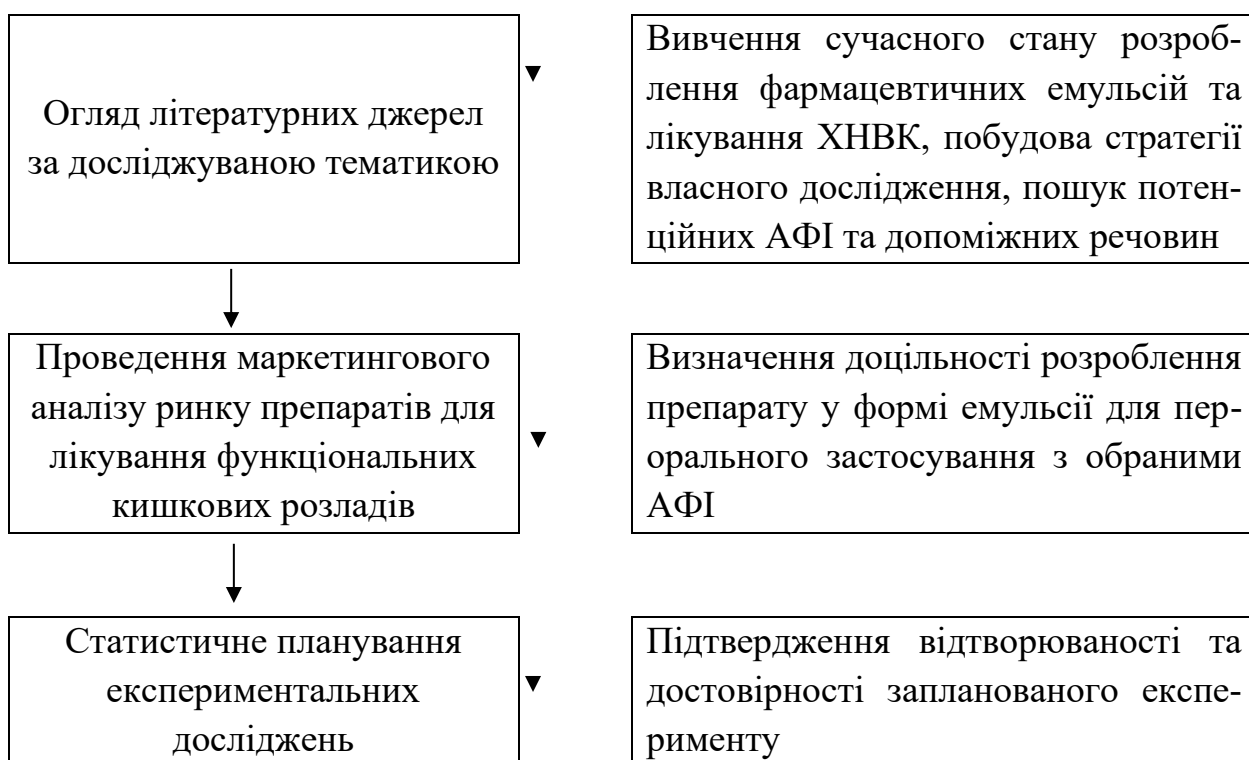


Рис. 7.8 Алгоритм теоретичного блоку досліджень

Теоретична частина дослідження спрямована на підтвердження актуальності обраної тематики, дозволяє розробити ефективний та найбільш

оптимальний алгоритм експерименту, визначити вектор дослідження, вивчити попит споживачів та визначити проблему, яку може вирішити майбутня розробка.

До експериментального блоку входили дослідження з напрацювання складу й технології емульсії, а також контроль якості розробленої емульсії (рис. 7.9).

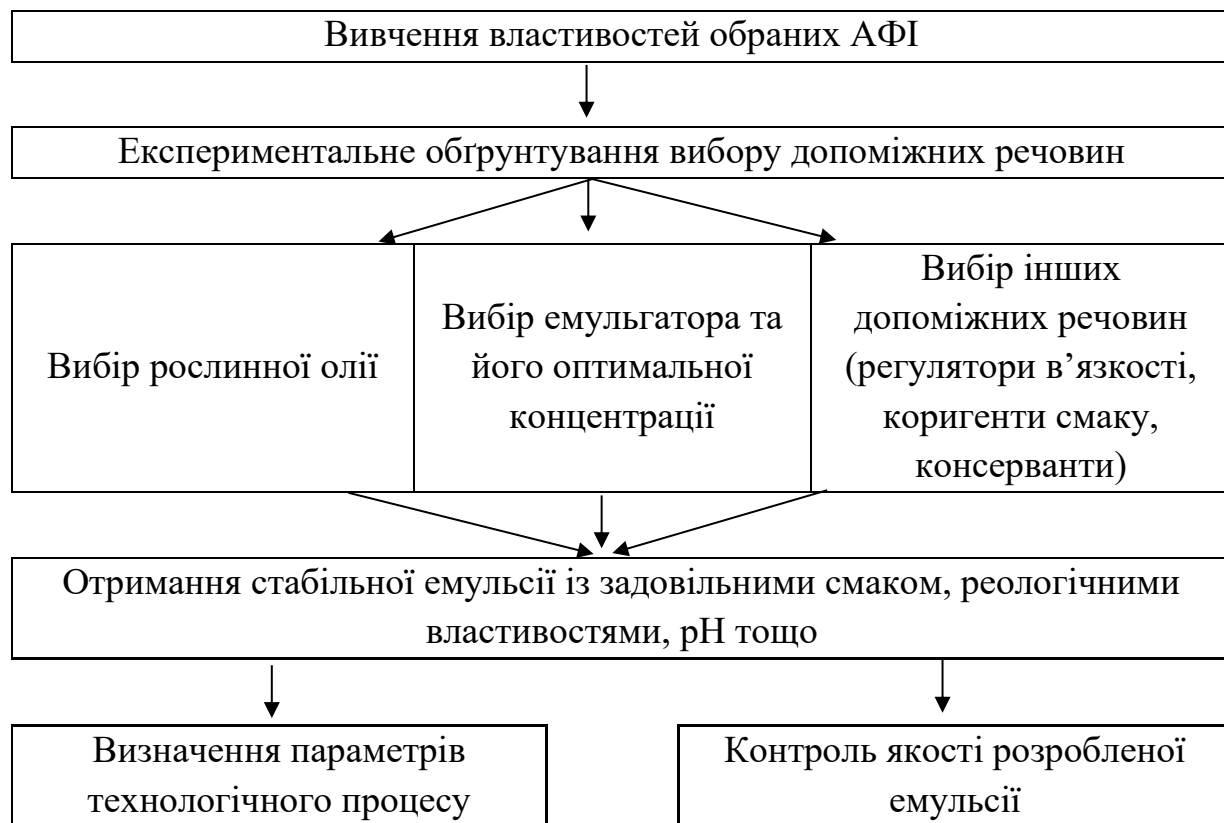


Рис. 7.9 Алгоритм експериментального блоку досліджень

Основними критеріями вибору як АФІ, так і допоміжних речовин є безпека у разі перорального застосування, хімічна індиферентність відносно інших компонентів рецептури, здатність ефективно виконувати поставлені завдання, економічна доступність, наявність на українському сировинному ринку, наявність дозволу до застосування в Україні.

Вивчення властивостей обраних АФІ дозволяє спрогнозувати деякі властивості майбутнього препарату, наприклад, смак; допомагає у визначенні

властивостей технологічного процесу, які безпосередньо можуть залежати від властивостей АФІ.

Обґрунтування вибору допоміжних речовин засноване на визначенні оптимального складу та співвідношення компонентів рецептури, що спрямовані на отримання емульсії, яка має задовільні показники якості та здатна задовольнити потреби споживачів у зручності застосування та фармакологічній ефективності [304, 343]. Цей фрагмент дослідження складається з декількох послідовних етапів (рис. 7.10).

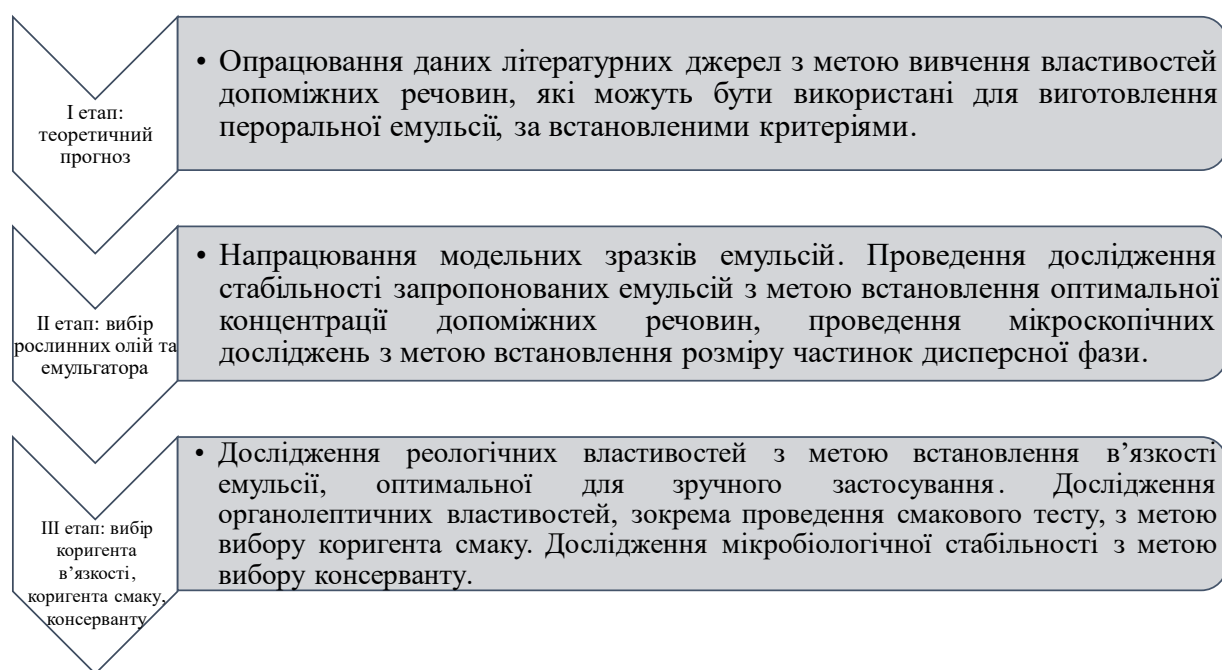


Рис. 7.10 Алгоритм досліджень з обґрунтування вибору допоміжних речовин

Визначення параметрів технологічного процесу – це насамперед визначення оптимальних температури, швидкості емульгування, часу емульгування, а також інших особливостей технології, які можуть вплинути на перебіг процесу виготовлення емульсії та якість готового продукту.

Проведення *контролю якості розробленої емульсії* відповідно до вимог чинних нормативно-правових документів дозволяє підтвердити відповідність розробленої емульсії нормам, необхідним для її зберігання та застосування,

а також підтвердити здатність розробленого препарату чинити прогнозовану фармакологічну дію.

Для підтвердження достовірності прогнозованих даних важливим є проведення статистичного планування експерименту, що дозволяє визначити рівень апроксимації для майбутнього дослідження з 95 % імовірністю [215].

З цією метою було побудовано математичну модель експерименту, яка відображає залежність вихідних параметрів досліджуваних зразків від якісних та кількісних факторів (вхідних параметрів) (табл. 7.9).

Таблиця 7.9

Модель експериментальних досліджень

Вхідні параметри ↓						
Кількісні фактори (x _{qv})				Якісні фактори (x _{qu})		
Кількість допоміжних речовин ¹	швидкість емульгування ²	час емульгування ³	температура виробничого процесу ⁴	обладнання ¹	характер АФІ ²	характер допоміжних речовин ³
Рівняння № 1 $y^1 \Rightarrow x_{qv}^1 \cdot x_{qv}^3 \cdot x_{qu}^1 \cdot x_{qu}^2$						
Рівняння № 2 $y^2 \Rightarrow x_{qv}^2 \cdot x_{qv}^3 \cdot x_{qu}^1 \cdot x_{qu}^3$						
Рівняння № 3 $y^3 \Rightarrow x_{qv}^1 \cdot x_{qu}^2 \cdot x_{qu}^3$						
Рівняння № 4 $y^4 \Rightarrow x_{qv}^1 \cdot x_{qu}^3$						
Рівняння № 5 $x_{qv}^2 \cdot x_{qv}^3 \Rightarrow x_{qu}^1$						
Рівняння № 6 $x_{qv}^4 \Rightarrow x_{qu}^2$						
Стабільність ¹		Розмір частинок / рівномірність розподілу ²		Органолептичні властивості ³		Реологічні властивості ⁴
Вихідні параметри (y) ↑						

Також було встановлено рівні вхідних кількісних факторів для використання в активному експерименті та визначено їх кореляцію зі значеннями вихідних параметрів (табл. 7.10). Перші чотири рівняння традиційно відображають залежність кожного вихідного параметра від вхідних. Крім того, спостерігається залежність деяких вхідних параметрів один від одного, в рівнянні № 5 – залежність швидкості та часу емульгування від обладнання, а в рівнянні № 6 – залежність температури технологічного процесу від характеру АФІ.

Рівнянням № 6 знехтувати не можна, оскільки обрані АФІ є ефірними оліями, температура технологічного процесу безпосередньо впливає на майбутній фармакологічний ефект препарату. Натомість рівняння № 5 можемо скоротити, мінімізувавши вплив обладнання шляхом вибору технології з використанням засобів малої механізації. Виготовлення емульсій за допомогою гомогенізатора дозволяє прискорити процес, збільшити продуктивність, порівняно з ручним виготовленням, актуалізувати та наблизити технологію до параметрів промислового виробництва, що в подальшому сприятиме полегшенню її масштабування.

Таблиця 7.10

Рівні вхідних кількісних факторів та їх кореляція з вихідними параметрами

Фактори	Рівні факторів	Коефіцієнти кореляції (їх значущість)		
		y^1	y^2	y^4
Кількість допоміжних речовин*	X_a^3	0,7045283 ($p = 0,21684$)	0,8154432 ($p = 0,14946$)	0,8660254 ($p = 0,00254$)
Швидкість емульгування (1000-2000 об/хв)	X_b^3	0,7854587 ($p = 0,00152$)	-0,9986579 ($p = 0,03388$)	-0,1865154 ($p = 0,04015$)
Час емульгування (5-15 хв)	X_c^3	0,8054688 ($p = 0,07354$)	0,9824638 ($p = 0,00023$)	-0,2001657 ($p = 1,7323E8$)

Примітка: * – рівень фактора X_a визначався використанням мінімальної рекомендованої концентрації, середньої та максимальної.

За допомогою кореляційного аналізу (табл. 7.10) було встановлено, що від швидкості та часу емульгування мають залежність вихідні параметри стабільності (y^1), розміру частинок дисперсної фази та рівномірності розподілу дисперсної фази в дисперсійному середовищі (y^2). Водночас більшою мірою спостерігається кореляція між часом емульгування і рівномірністю розподілу (y^{2c}) та швидкістю емульгування і розміром частинок (y^{2b}). Від кількості допоміжних речовин залежать реологічні властивості (y^4). Тож для y^1 , y^2 та y^4 з урахуванням кількісних вхідних даних на основі прогнозованих вихідних даних було побудовано моделі регресії (рис. 7.11) й встановлено, що рівень апроксимації (R^2) в кожному з них перевищує межу достовірності (70 %) [234].

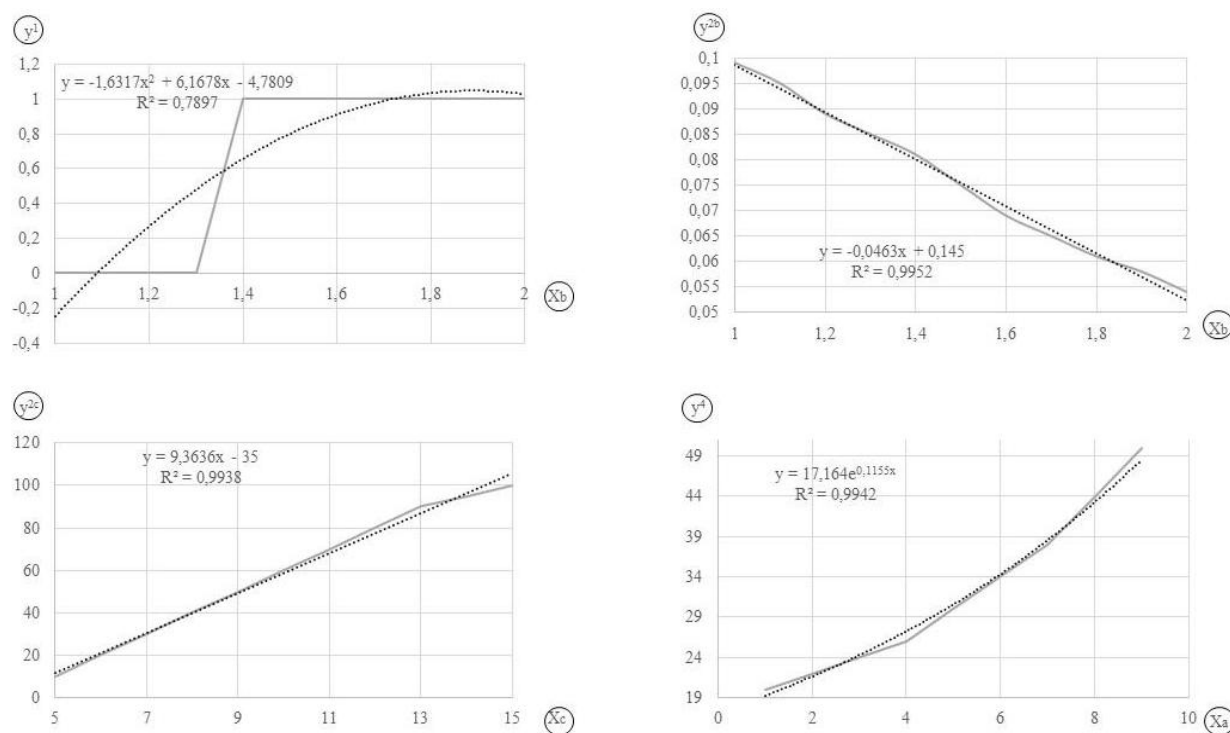


Рис. 7.11 Моделі регресії запланованого експерименту

Експериментальна модель дослідження є відтворюваною та з 95 % імовірністю ($\alpha = 0,05$) гарантує отримання достовірних результатів.

7.2.2 Розроблення складу та технології оригінальної мікроемульсії з ефірними оліями фенхелю звичайного та кмину звичайного плодів

АФІ для розроблення мікроемульсії обрали ефірну олію фенхелю звичайного плодів, а для розширення ефекту – ефірну олію кмину звичайного плодів. До її складу входять карвон, карвеол, лимонен, дигідрокарвон. Окрім антимікробної, вітрогінної та протизапальної дії, ефірна олія кмину звичайного володіє спазмолітичною активністю, підсилює функції підшлункової залози, потенціює роботу травного тракту, покращує обмін речовин, стимулює лімфогемодинаміку, підвищує тонус та перистальтику кишечника, гальмує в ньому процеси бродіння та гниття [359, 360]. Препарати з лікарською сировиною кмину звичайного та її продуктами широко використовуються для терапії захворювань ШКТ, зокрема у лікувальних чаях у комбінації з фенхелю звичайного плодами [285].

На фармацевтичному ринку України присутні препарати фармакотерапевтичної групи A03A X Інші препарати для застосування у разі функціональних шлунково-кишкових розладах. A03A X20** Інші препарати:

— *фенхелю плоди*. Суха ЛРС (плоди по 50,0 г у пачці та фільтр-пакет № 20 по 1,5 г). Показання до застосування – спазми кишечника, метеоризм; захворювання верхніх дихальних шляхів. Фармакотерапевтична група: антацидні, противиразкові та вітрогінні засоби. Код АТС: А 02Х. Виробник ПрАТ «Ліктрави», Україна [285];

— *кмину плоди*. Суха ЛРС (плоди по 50,0 г у пачці). Показання до застосування – покращання травлення у разі метеоризму, атонії кишечника, хронічних холециститів, колітів. Фармакотерапевтична група: вітрогінний засіб. Код АТС: А 02Х. Виробник ПрАТ «Ліктрави», Україна [285].

Проте ці препарати є монокомпонентними і для їх використання необхідно самостійно виготовляти ЛФ (настій). Враховуючи, що в Інструкціях до виготовлення рекомендовано дозувати плоди ложкою з указівкою, що 1 ст. л. містить 10,0 г сировини (а в наших дослідженнях вміст 7 різних за формою столових ложок варіював від 5,0 до 6,5 г), тобто концентрація АФІ у настоях буде різною, а також те, що настої необхідно буде ще проціджувати і термін зберігання у них обмежений (3 доби в умовах холодильника), розроблення емульсії комплексної дії з ефірними оліями фенхелю звичайного плодів та кмину звичайного плодів є актуальним.

Як ЛФ обрали емульсію, зважаючи на зручність застосування, рівномірний розподіл діючої речовини в усьому об'ємі препарату, можливість введення до складу як водорозчинних, так і жиророзчинних АФІ чи допоміжних речовин (розд. 1).

ДФУ не містить відомостей про емульсії для перорального застосування в розділі «Готові лікарські засоби», натомість до USP Compounding входить одна пероральна емульсія, в якій використовують мінеральну олію, як емульгатор – акацієву камедь, коригенти смаку – ванілін та сироп, консервант – етанол, воду очищену [444].

Дози АФІ розраховували за загальновідомим препаратом для лікування функціональних кишкових розладів (ФКР) кропивою водою, до складу якої входить АФІ, як і в нашому випадку, у вигляді ефірної олії [80]. Препарат рекомендований для немовлят і містить 0,05 г ефірної олії на 1000 мл готового препарату. Перерахунок кількості АФІ у препараті для дорослих проводили за зворотною формулою Кларка, яка враховує середню масу тіла людини для визначення дози АФІ:

$$D = \frac{d \times 70}{m},$$

де D – доза для дорослих;

d – доза для дітей;

70 – середня маса тіла дорослої людини;

m – маса тіла дитини (було враховано середню масу немовляти віком від 0 до 4 міс.) [456].

Було встановлено, що для виготовлення 100,0 г емульсії необхідно використати по 0,66 г кожної ефірної олії.

З-поміж рослинних олій розглядали введення до складу емульсії соняшникову рафіновану і персикову рафіновану (Україна), маслинову рафіновану (Італія) та кунжутну рафіновану (Україна) [30]. Аналіз літературних джерел показав, що перспективним для використання в емульсії для внутрішнього застосування є соняшникова, персикова, кунжутна та маслинна олії [58, 167, 181, 355]. Усі вони мають оптимальний жирнокислотний склад, фізико-хімічні властивості, відмінні органолептичні характеристики (табл. 7.11).

Відносно невисокі показники йодного числа кожної з олій свідчать про тривалий термін їх придатності. Це відтермінує появу характерних гіркоти та помутніння, які негативно впливають на органолептичні властивості та роблять препарат непридатним для застосування.

Властивості рослинних олій

Олії	Жирнокислотний склад, %	Йодне число	Густина, г/см ³	Органолептична характеристика
Соняшникова	Стеаринова – 1,3 Арахідонова – 4,0 Пальмітинова – 6,4 Олеїнова – 21,3 Лінолева – 66,0	125	0,915-0,919	Прозора олієподібна рідина світло-жовтого кольору зі слабким характерним запахом та приємним смаком
Персикова	Ліноленова – 0,4 Стеаринова – 2,6 Лінолева – 30,3 Олеїнова – 60,2	96	0,914-0,920	Прозора олієподібна рідина світло-жовтого кольору зі слабким своєрідним запахом і приємним олійним смаком
Кунжутна	Арахідонова – 0,8 Стеаринова – 4,3 Пальмітинова – 9,1 Лінолева – 40,4 Олеїнова – 45,4	103	0,916-0,920	Прозора світло-жовтого кольору рідина без запаху або з легким приємним запахом і специфічним ледь помітним смаком
Маслинна	Стеаринова – 0,5-5,0 Лінолева – 3,5-21,0 Пальмітинова – 7,5-20,0 Олеїнова – 55,0-83,0	75	0,915-0,918	Прозора олієподібна рідина зеленувато-жовтого кольору з характерними запахом і смаком

Для виготовлення емульсії обрали кунжутну олію, оскільки вона має нейтральний смак, найменш виражений жирний присмак олії та вдало поєднується зі смакоароматичними добавками.

Використовували емульгатори першого роду, неіоногенні ПАР: поліетиленгліколь 40 гідрогенізована рицинова олія (ПЕГ40ГРО), полісорбат 80, поліетиленгліколь 100 стеарат (ПЕГ100С) [30, 100, 250]; стабілізатори-гелеутворювачі на рослинній основі: акацієва камедь, гуарова камедь, ксантанова камедь [427]; рослинний фосфоліпідний емульгатор – лецитин соєвий [226, 427]. Коригенти смаку: харчові смакоароматичні добавки рідкі «Вишня» (JAR, Польща) та «Тархун» (Україна), які характеризуються солодко-кислим смаком. Регулятор в'язкості – пектин яблучний (Польща) [90].

Оскільки емульсії для внутрішнього та зовнішнього застосування мають ідентичні показники якості, для визначення органолептичних властивостей та стабільності використовували методики, наведені в ДСТУ 4765:2007 «Креми

косметичні. Загальні технічні умови» [34]. Методики досліджень наведено у розд. 2.

Для визначення оптимальної концентрації емульгатора первинні дослідження були проведені з наведеними в табл. 7.12 зразками емульсій на кунжутній олії у стандартній концентрації (10 %).

Таблиця 7.12

**Склади досліджуваних зразків емульсій на
кунжутній олії, г**

Зразок	Олія	ПЕГ40ГРО	Полі- сорбат 80	ПЕГ100С	Акацієва камедь	Гуарова камедь	Ксантанова камедь	Лецитин соєвий	Вода
1	5,0	1,0	-	-	-	-	-	-	до 50,0
2	5,0	2,0	-	-	-	-	-	-	до 50,0
3	5,0	4,0	-	-	-	-	-	-	до 50,0
4	5,0	-	0,5	-	-	-	-	-	до 50,0
5	5,0	-	1,0	-	-	-	-	-	до 50,0
6	5,0	-	2,0	-	-	-	-	-	до 50,0
7	5,0	-	-	1,5	-	-	-	-	до 50,0
8	5,0	-	-	2,25	-	-	-	-	до 50,0
9	5,0	-	-	3,0	-	-	-	-	до 50,0
10	5,0	-	-	-	1,0	-	-	-	до 50,0
11	5,0	-	-	-	1,75	-	-	-	до 50,0
12	5,0	-	-	-	2,5	-	-	-	до 50,0
13	5,0	-	-	-	-	0,25	-	-	до 50,0
14	5,0	-	-	-	-	0,375	-	-	до 50,0
15	5,0	-	-	-	-	0,5	-	-	до 50,0
16	5,0	-	-	-	-	-	0,25	-	до 50,0
17	5,0	-	-	-	-	-	0,375	-	до 50,0
18	5,0	-	-	-	-	-	0,5	-	до 50,0
19	5,0	-	-	-	-	-	-	2,5	до 50,0
20	5,0	-	-	-	-	-	-	3,75	до 50,0
21	5,0	-	-	-	-	-	-	5,0	до 50,0

Кожен з емульгаторів надає характерних особливостей технологічним процесам. Для ПЕГ100С характерним є нагрівання олії на водяній бані, розплавлення емульгатора та додавання до суміші гарячої води очищеної. Зниження температури процесу призводить до утворення неоднорідної суміші з пластівцями білого кольору. Емульсії і з ПЕГ40ГРО, і з полісорбатом 80

легко утворюються за кімнатної температури. Для емульсій з камедами характерним є спочатку виготовлення водного розчину камедей (гуарова за кімнатної температури, акацієва і ксантанова – за умови нагрівання), потім за кімнатної температури додавання олії, емульгування та гомогенізація. Соевий лецитин має густу, в'язку консистенцію, тому важливо спершу виготовити його однорідний олійний розчин, потім емульгувати, поступово додаючи воду очищену.

На прикладі емульсії з ПЕГ40ГРО (зразок № 1) було встановлено, що на максимальній швидкості обертів 2000 об / хв (гомогенізатор Eprus U200) оптимальним є емульгування протягом 15 хв. Дані були підтверджені аналізом отриманих через 5, 10 і 15 хв емульгування мікросвітлин (рис. 7.12).

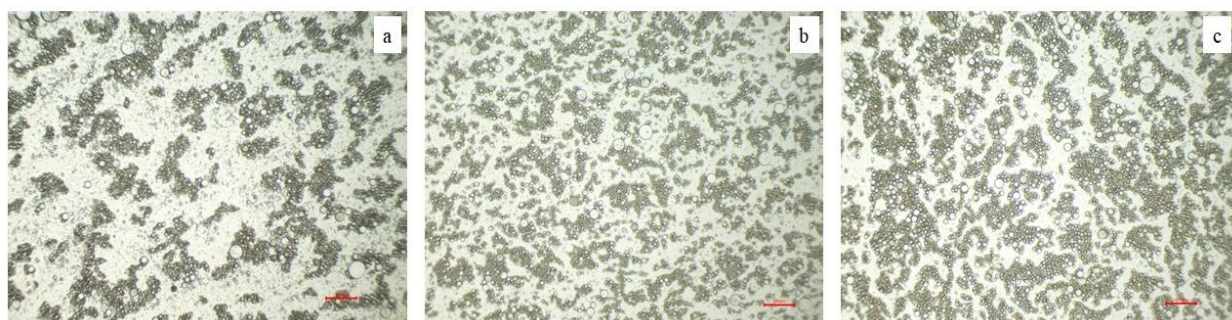


Рис. 7.12 Мікросвітлини зразка № 1 через 5 хв (а), 10 хв (b), 15 хв (с) емульгування, $\times 10$

Результати проведення органолептичних досліджень та стабільності утворених емульсій наведені в табл. 7.13.

Таблиця 7.13

Результати визначення органолептичних властивостей та стабільності експериментальних зразків емульсій

Склад	Органолептичні властивості	Термостабільність	Колоїдна стабільність
1	2	3	4
№ 1-3	Однорідна рідина білого кольору, має неприємний смак	Усі зразки стабільні	Усі зразки стабільні
№ 4-6	Однорідна рідина білого кольору, має неприємний смак	Усі зразки стабільні	Усі зразки стабільні
№ 7-9	Однорідна рідина білого кольору, має нейтральний смак	Стабільний лише зразок № 9	Усі зразки стабільні

Продовження табл. 7.13

1	2	3	4
№ 10-12	Однорідна рідина сірувато-білого кольору, має нейтральний смак	Усі зразки нестабільні	Стабільний лише зразок № 12
№ 13-15	Однорідна дещо густа маса білого кольору, має нейтральний смак	Стабільний лише зразок № 15	Усі зразки стабільні
№ 16-18	Однорідна дещо густа маса білого кольору, має нейтральний смак	Стабільний лише зразок № 18	Стабільні зразки № 17, 18
№ 19-21	Однорідна рідина кремового кольору, має нейтральний смак з легким присмаком соєвого лецитину	Стабільний лише зразок № 21	Усі зразки стабільні

Тож до наступного етапу досліджень (однорідність та визначення розміру частинок дисперсної фази емульсій) були відібрані зразки: № 9, до складу якого входить ПЕГ100С (6 %), № 15, до складу якого входить гуарова камедь (1 %); № 18, до складу якого входить ксантанова камедь (1 %); № 21, до складу якого входить соєвий лецитин (10 %) [234] (рис. 7.13).

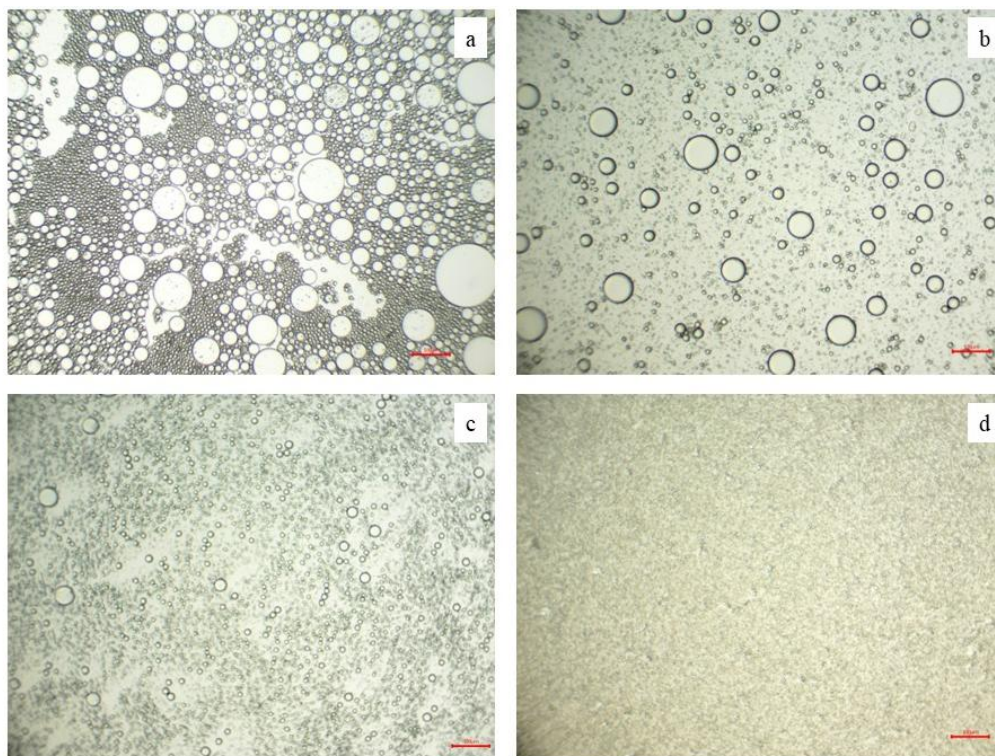


Рис. 7.13 Мікросвітлини зразків № 9 (a), № 15 (b), № 18 (c), № 21 (d), $\times 10$

Графіки залежності середнього розміру частинок емульсій від часу емульгування (рис. 7.14) вказують на поступове зменшення розміру частинок зі збільшенням часу емульгування.

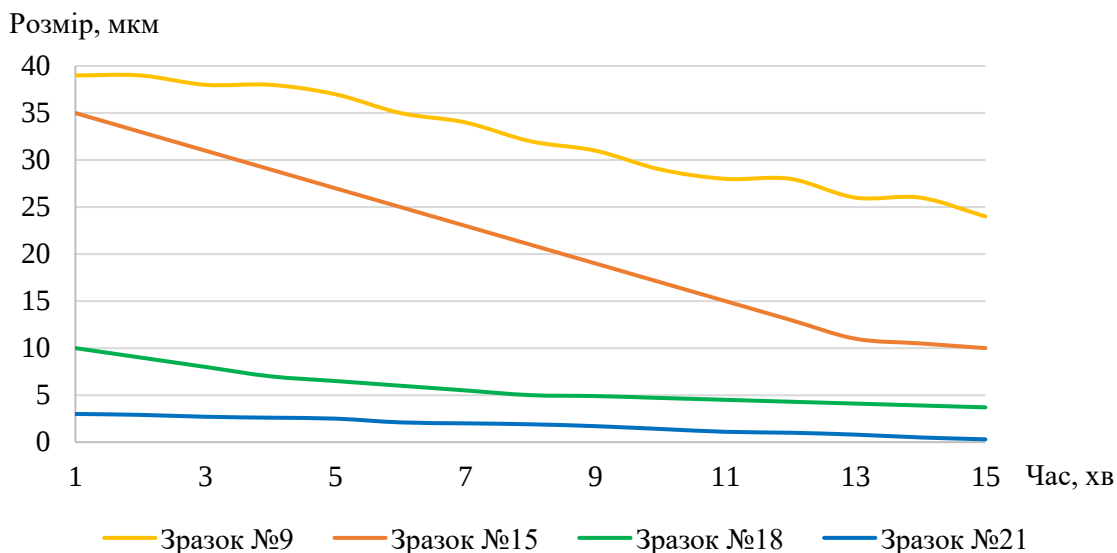


Рис. 7.14 Графіки залежності середнього розміру частинок емульсій від часу емульгування

Порівняно з іншими зразками зразок із соєвим лецитином (№ 21) має значно менший розмір частинок. У полі зору, яке є досить широким, частинок розміром менше 200 нм понад 50 %, тож зразок № 21 є мікроемульсією [386].

Проведене порівняльне дослідження реологічних показників свідчить про занадто рідку консистенцію досліджуваного зразка та необхідність додавання регулятора в'язкості [296]. З цією метою використовували пектин яблучний, який вводили до водної фази перед початком емульгування (зразки № 21,1 з 0,1 % пектину, № 21,2 з 0,2 % пектину, № 21,3 з 0,3 % пектину) (табл. 7.14).

Таблиця 7.14

Результати дослідження реологічних показників

Зразок	мПа·с, $t = (20 \pm 2) ^\circ\text{C}$	мПа·с, $t = (37 \pm 2) ^\circ\text{C}$
Препарат Колікід	$362 \pm 33,9$	$360 \pm 32,9$
№ 21	$40 \pm 3,9$	$40 \pm 3,9$
№ 21,1	$188 \pm 14,4$	$188 \pm 14,4$
№ 21,2	$354 \pm 28,4$	$350 \pm 27,2$
№ 21,3	$482 \pm 34,4$	$478 \pm 28,6$

Для проведення подальших досліджень (смаковий тест) було виготовлено зразки № 21,2с, № 21,2м, № 21,3к, до складу яких входило по 10 % соняшникової олії, маслинової та кунжутної відповідно. На цьому етапі досліджень до складу емульсій було введено АФІ (по 0,33 г ефірних олій), а також смакоароматичні добавки у концентрації 0,01 %, які є водорозчинними та вводяться у водну фазу перед початком емульгування (у шифрі зразків вишневий – в, тархун – т) (по 0,05 г).

Смаковий тест був проведений шляхом опитування 20 респондентів-добровольців, які оцінювали емульсії за шкалою від 0 до 5 балів, де 0 – відсутність вираженого смаку, 5 – насичений смак, за такими критеріями: «жирний» присмак олії; характерний смак емульгатора; характерний смак ефірних олій; характерний присмак смакоароматичної добавки, вишневий чи тархун; солодкий смак; кислий смак. За середніми результатами опитування було побудовано діаграми для візуалізації смакової характеристики кожного зі зразків (рис. 7.15-7.20).

Відповідно до смакових характеристик найбільш збалансованим смаком володіє зразок, до складу якого входить олія кунжутна та смакоароматична добавка «Тархун» (табл. 7.15).

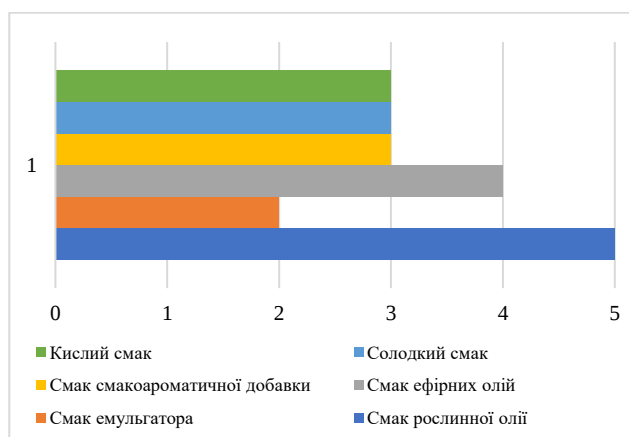


Рис. 7.15 Смакова характеристика зразка № 21,2с/т

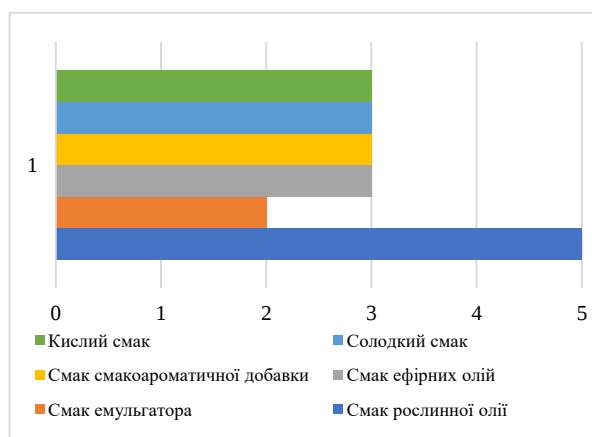


Рис. 7.16 Смакова характеристика зразка № 21,2м/т

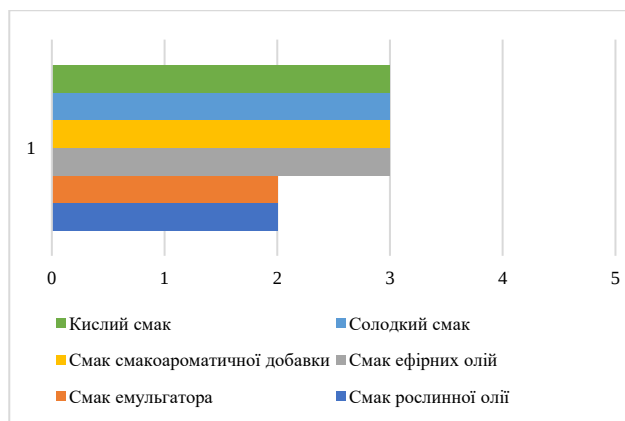


Рис. 7.17 Смакова характеристика зразка № 21,2к/т

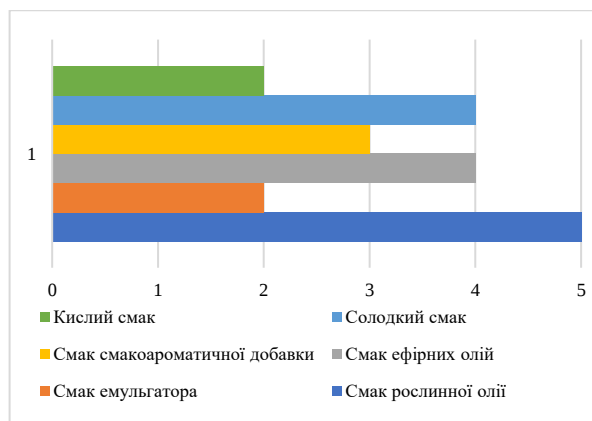


Рис. 7.18 Смакова характеристика зразка № 21,2с/в

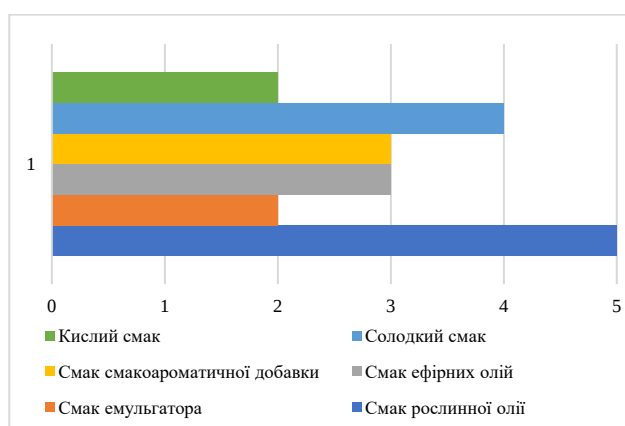


Рис. 7.19 Смакова характеристика зразка № 21,2м/в

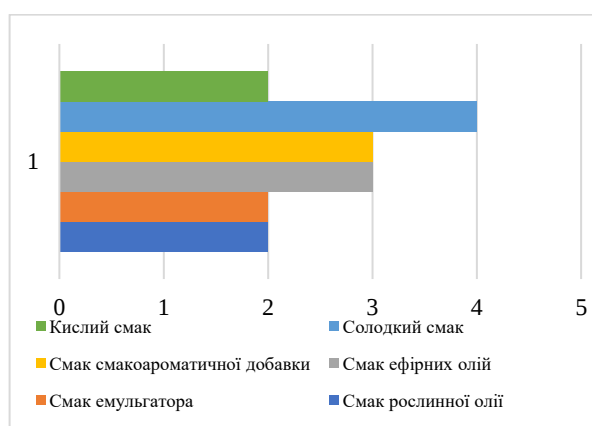


Рис. 7.20 Смакова характеристика зразка № 21,2к/в

Таблиця 7.15

Склад експериментального зразка розробленої емульсії та призначення інгредієнтів

Компонент	Кількість, г	Призначення
Ефірна олія фенхелю звичайного	0,66	АФІ
Ефірна олія кмину звичайного	0,66	АФІ
Кунжутна олія рафінована	10,0	Розчинник, олійна фаза
Лецитин соєвий	10,0	Емульгатор
Пектин яблучний	0,2	Регулятор в'язкості
Смакоароматична добавка «Тархун»	0,01	Коригент смаку
Вода очищена	до 100,0	Розчинник, водна фаза

Подальша робота полягала у дослідженні антимікробної активності розробленої мікроемульсії.

7.2.3 Мікробіологічні дослідження з визначення антимікробної активності розробленої мікроемульсії

Дослідження антимікробної активності розробленої мікроемульсії проводили загальноприйнятим у мікробіологічній практиці методом дифузії в агар у модифікації колодязів. Отримані дані аналізували методами варіаційної статистики [141] (табл. 7.16).

Таблиця 7.16

Результати дослідження антимікробної активності мікроемульсії ($M \pm m$) ($n = 6$) $p \leq 0,05$

Діаметр зони затримки росту мікроорганізмів, мм				
Грампозитивні бактерії		Грамнегативні бактерії		Гриби
<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>
$21 \pm 1,9$	$19,5 \pm 1,7$	$23,5 \pm 2,1$	$19 \pm 1,8$	$22,5 \pm 1,9$

Як видно з даних табл. 7.16, усі мікроорганізми виявили чутливість до досліджуваних тест-зразків мікроемульсії, що відповідало чутливій протимікробній активності. Найвищу чутливість тест-зразок виявив стосовно *E. coli* та *C. albicans*, зони затримки росту мікроорганізмів складала 23,5 та 22,5 мм відповідно.

Отже, результати проведених досліджень свідчать, що досліджуваний тест-зразок мікроемульсії виявляє широкий спектр антибактеріальної дії відносно грампозитивних, грамнегативних бактерій та грибів роду *Candida*.

Результати дослідження терміну стабільності розробленої мікроемульсії шляхом визначення антимікробної активності зразків за кімнатної температури наведено у табл. 7.17.

Як видно з даних табл. 7.17, вже на 21 добі спостерігається зменшення числа життєздатних мікроорганізмів (*B. subtilis* та *E. coli*), а після 32 доби чутливість розробленої мікроемульсії до досліджуваних тест-зразків знизилась на майже 20 %.

**Результати дослідження терміну стабільності
експериментальних зразків мікроемульсії «Ефсікол»**

Тест-культури мікроорганізмів	Початок дослідку, мм	Термін спостереження, доби							
		7	14	21	28	30	32	34	36
<i>S. aureus</i>	21±1,8	21±1,7	21±1,7	21±1,9	20±1,7	20±1,7	19±1,8	18±1,7	16±1,7
<i>B. subtilis</i>	19,5±1,6	19,5±1,7	19,5±1,8	19±1,7	18,5±1,6	18,5±1,5	18±1,7	17±1,6	15±1,6
<i>P. aeruginosa</i>	19±1,8	19±1,6	19±1,6	19±1,6	18,5±1,7	18±1,7	17,5±1,8	17±1,6	16±1,5
<i>C. albicans</i>	22,5±2,1	22,5±2,0	22,5±2,1	22,5±2,0	22±1,9	21±2,0	21±1,8	20,5±1,9	18±1,8
<i>E. coli</i>	23,5±2,2	23,5±2,2	23,5±2,3	23±2,1	23±2,1	22±2,0	21±2,0	20±1,9	18±1,9

Отже, за результатами проведених досліджень, необхідно рекомендувати споживачам використовувати розроблену мікроемульсію протягом 30 діб, якщо вона зберігалася за кімнатної температури.

Враховуючи нетривалий термін зберігання розробленої мікроемульсії, подальша робота полягала у виборі консерванту.

7.2.4 Мікробіологічні дослідження з вибору консерванту мікроемульсії

Такі допоміжні речовини, як консерванти, стабілізатори, барвники, смакові домішки використовують під час розроблення складу ЛП для збільшення терміну їх придатності, роблять препарат привабливішим для пацієнта та фактично є частиною маркетингової концепції компанії [51, 136].

У дослідженнях використовували методику оцінки ефективності антимікробних консервантів, наведену в ДФУ 2.0 (Т. 1, п. 5.1.3, с. 773).

Результати дослідження антимікробної ефективності консервантів натрію бензоату та калію сорбату у тест-зразках мікроемульсії наведені в табл. 7.18, 7.19 відповідно [141].

**Результати дослідження антимікробної ефективності
натрію бензоату в тест-зразках мікроемульсії**

Тест-культури мікроорганізмів	Консервант (концен- трація)	Мікробне навантаження після інокуляції, lg КУО/мл	Lg зменшення вихідного мікробного навантаження (вимоги ДФУ/зразок)	
			14 діб	28 діб
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	№ 1 – 0,2 %	5,6	3,0 / 3,28	1,10
	№ 2 – 0,3 %	5,8	3,0 / 3,34	0,8
	№ 3 – 0,4 %	5,9	3,0 / 3,69	НЗ/НВ
	№ 4 – 0,5 %	5,7	3,0 / 4,46	НЗ/НВ
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	№ 1 – 0,2 %	5,7	3,0 / НВ	НЗ/НВ
	№ 2 – 0,3 %	5,9	3,0 / НВ	НЗ/НВ
	№ 3 – 0,4 %	5,6	3,0 / НВ	НЗ/НВ
	№ 4 – 0,5 %	5,8	3,0 / НВ	НЗ/НВ
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	№ 1 – 0,2 %	5,8	3,0 / 3,24	НЗ/НВ
	№ 2 – 0,3 %	5,9	3,0 / 3,75	НЗ/НВ
	№ 3 – 0,4 %	5,7	3,0 / 4,04	НЗ/НВ
	№ 4 – 0,5 %	5,8	3,0 / 4,59	НЗ/НВ
<i>Candida albicans</i> ATCC 885-653	№ 1 – 0,2 %	5,9	1,0 / 1,27	1,2
	№ 2 – 0,3 %	5,6	1,0 / 1,90	НЗ/НВ
	№ 3 – 0,4 %	5,8	1,0 / 2,70	НЗ/НВ
	№ 4 – 0,5 %	5,7	1,0 / 4,04	НЗ/НВ
<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404	№ 1 – 0,2 %	5,9	1,0 / 1,16	НЗ/НВ
	№ 2 – 0,3 %	5,8	1,0 / 1,28	НЗ/НВ
	№ 3 – 0,4 %	5,7	1,0 / 1,76	НЗ/НВ
	№ 4 – 0,5 %	5,8	1,0 / 1,95	НЗ/НВ

Примітка: НВ – мікроорганізми не виявляються; НЗ – не спостерігається збільшення числа мікроорганізмів.

Отримані результати, наведені у табл. 7.18, свідчать, що після 14-ти діб зберігання інокульованих зразків мікроемульсій з натрію бензоатом логарифм зменшення числа життєздатних клітин мікроорганізмів становив більше 3,0 з усіма досліджуваними концентраціями консерванту. Однак після 28-ми діб спостереження логарифм зменшення числа життєздатних клітин мікроорганізмів становив для *S. aureus* 1,10 (0,2 %) та 0,8 (0,3 %), що вказує на невідповідність вимогам ДФУ. Протягом експерименту в зразках мікроемульсій з додаванням консерванту натрію бензоату в зазначених концентраціях не були виявлені клітини бактерій *E. coli*. Результати дослідження ефективності

консерванту натрію бензоату в концентрації 0,4 та 0,5 % показали, що логарифм зменшення числа клітин мікроорганізмів був більше 3,0 й склав для *S. aureus* 3,29 (0,4 %) та 4,46 (0,5 %), для *P. aeruginosa* – 4,04 (0,4 %) та 4,59 (0,5 %), життєздатні клітини бактерій *E. coli* не були виявлені.

Щодо тест-культур грибів, після 14-ти діб зберігання інокульованих зразків з консервантом натрію бензоатом логарифм зменшення числа життєздатних клітин склав для *C. albicans* 1,27 (0,2 %), 1,90 (0,3 %), 2,70 (0,4 %) і 4,04 (0,5 %), для *A. brasiliensis* – 1,16 (0,2 %), 1,28 (0,3 %), 1,76 (0,4 %) і 1,95 (0,5 %); після 28-ї доби зберігання для *C. albicans* – 1,20 (0,2 %).

Отже, дослідження зразків мікроемульсії показало відповідність вимогам ДФУ за показником «антимікробна ефективність консервантів» до оральних ЛЗ з консервантом натрію бензоату в концентрації 0,4 та 0,5 %.

Дослідження ефективності консерванту калію сорбату проводили в концентраціях 0,2, 0,3, 0,4 та 0,5 % (табл. 7.19).

Таблиця 7.19

**Результати дослідження антимікробної ефективності
калію сорбату в тест-зразках мікроемульсії**

Тест-культури мікроорганізмів	Зразок, концентрація	Мікробне навантаження після інокуляції, lg КУО/мл	Lg зменшення вихідного мікробного навантаження (вимоги ДФУ/зразок)	
			14 діб	28 діб
1	2	3	4	5
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	№ 1 – 0,2 %	5,8	3,0 / 2,56	НЗ/НВ
	№ 2 – 0,3 %	5,7	3,0 / 2,64	НЗ/НВ
	№ 3 – 0,4 %	5,9	3,0 / 3,89	НЗ/НВ
	№ 4 – 0,5 %	5,9	3,0 / 4,46	НЗ/НВ
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	№ 1 – 0,2 %	5,8	3,0 / НВ	НЗ/НВ
	№ 2 – 0,3 %	5,9	3,0 / НВ	НЗ/НВ
	№ 3 – 0,4 %	5,7	3,0 / НВ	НЗ/НВ
	№ 4 – 0,5 %	5,7	3,0 / НВ	НЗ/НВ
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	№ 1 – 0,2 %	5,9	3,0 / 2,74	НЗ/НВ
	№ 2 – 0,3 %	5,6	3,0 / 2,39	НЗ/НВ
	№ 3 – 0,4 %	5,7	3,0 / 3,84	НЗ/НВ
	№ 4 – 0,5 %	5,9	3,0 / 4,04	НЗ/НВ
<i>Candida albicans</i> ATCC 885-653	№ 1 – 0,2 %	5,9	1,0 / 1,52	НЗ/НВ
	№ 2 – 0,3 %	5,8	1,0 / 1,79	НЗ/НВ
	№ 3 – 0,4 %	5,8	1,0 / 2,70	НЗ/НВ
	№ 4 – 0,5 %	5,7	1,0 / 3,70	НЗ/НВ

Продовження табл. 7.19

1	2	3	4	5
<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404	№ 1 – 0,2 %	5,9	1,0 / 1,44	НЗ/НВ
	№ 2 – 0,3 %	5,9	1,0 / 1,68	НЗ/НВ
	№ 3 – 0,4 %	5,8	1,0 / 2,30	НЗ/НВ
	№ 4 – 0,5 %	5,6	1,0 / НВ	НЗ/НВ

Примітка: НВ – мікроорганізми не виявляються; НЗ – не спостерігається збільшення числа мікроорганізмів.

Отримані результати (табл. 7.19) свідчать, що після 14-ти діб зберігання інокульованих зразків мікроемульсій з консервантом калію сорбатом у зазначених концентраціях логарифм зменшення числа життєздатних клітин мікроорганізмів був не у всіх досліджуваних концентраціях більше 3,0 і склав для *S. aureus* відповідно 3,56 (0,2 %) і 2,64 (0,3 %), 3,89 (0,4 %) та 4,46 (0,5 %), для *P. aeruginosa* – 2,74 (0,2 %), 2,39 (0,3 %), 3,84 (0,4 %) та 4,04 (0,5 %), клітини бактерій *E. coli* не були виявлені.

Щодо тест-культур грибів, після 14-ти діб зберігання логарифм зменшення числа життєздатних клітин грибів *C. albicans* склав 1,52 (0,2 %), 1,79 (0,3 %), 2,70 (0,4 %) та 3,70 (0,5 %), а відповідно до *A. brasiliensis* 1,44 (0,2 %), 1,68 (0,3 %) та 2,30 (0,4 %), а для 0,5 % не було виявлено. Клітини грибів не виявлялися в зразках після 28-ї доби зберігання.

Тобто, зразки мікроемульсій з консервантом калію сорбатом відповідають вимогам ДФУ за показником «ефективність антимікробного консерванту» у концентраціях 0,4 та 0,5 %.

Тому, враховуючи, що антимікробна ефективність калію сорбату дещо вища (логарифм зменшення числа життєздатних клітин по відношенню до мікроорганізмів *S. aureus* і *P. aeruginosa*, а також грибів *C. albicans* й *A. brasiliensis* перевищував ефективність натрію бензоату), для подальших досліджень використовували саме його у концентрації 0,4 %.

Для отриманого за результатами проведених досліджень зразка мікроемульсії з ефірною олією фенхелю звичайного плодів та ефірною олією кмину

звичайного плодів під умовною назвою «Ефсікол» було проведено контроль основних показників якості одразу після виготовлення та через 3 міс. зберігання за кімнатної температури з метою визначення стійкості розробленої емульсії протягом тривалого періоду зберігання (табл. 7.20).

Таблиця 7.20

Основні показники якості розробленої емульсії

Властивості	Одразу після виготовлення	Через 3 місяці
Органолептичні властивості	Однорідна рідина кремового кольору, з приємним солодкувато-кислуватим присмаком тархуну та ефірних олій	
Термостабільність	Стабільний	Стабільний
Колоїдна стабільність	Стабільний	Стабільний
pH	$6,5 \pm 0,1$	$6,4 \pm 0,1$
В'язкість, мПа·с при 20 об/хв	$352 \pm 30,2$ за $t^\circ = (20 \pm 2)^\circ\text{C}$; $350 \pm 26,4$ за $t^\circ = (37 \pm 2)^\circ\text{C}$	$351 \pm 31,2$ за $t^\circ = (20 \pm 2)^\circ\text{C}$; $350 \pm 25,1$ за $t^\circ = (37 \pm 2)^\circ\text{C}$
Розмір частинок, нм	Основу дисперсної фази складають частинки < 200	Основу дисперсної фази складають частинки < 200

Отже, на підставі комплексу проведених фізико-хімічних, технологічних, реологічних, біофармацевтичних, мікробіологічних, фармакологічних досліджень розроблено склад мікроемульсії під умовною назвою «Ефсікол», г:

ефірна олія фенхелю звичайного	0,66
ефірна олія кмину звичайного	0,66
кунжутна олія рафінована	10,0
лецитин соєвий	10,0
пектин яблучний	0,20
калію сорбіт	0,04
смакоароматична добавка «Тархун»	0,01
вода очищена	до 100,0

Подальша робота полягала у розробленні технології виготовлення в умовах аптеки та промислового виробництва мікроемульсії під умовною назвою «Ефсікол».

7.2.5 Викладення технологічного процесу виготовлення та визначення критичних параметрів виробництва мікроемульсії «Ефсікол»

За опрацьованою рецептурою розроблено технологію виготовлення мікроемульсії з ефірною олією фенхелю звичайного плодів та ефірною олією кмину звичайного плодів «Ефсікол». Технологічний процес складається з таких стадій: підготовчі роботи, відважування інгредієнтів, змішування інгредієнтів, фасування й оформлення препарату до відпуску. Контроль препарату під час відпуску.

Підготовчі роботи. Протирають робочий стіл і ваги дезінфікувальними рідинами (хлораміном, 3 % розчином перексиду водню чи спирто-ефірною сумішшю 1 : 1).

Відважування інгредієнтів. На лабораторних електронних вагах (Axis, модель BTU 210) (за кімнатної температури) зважують ефірну олію фенхелю звичайного плодів, ефірну олію кмину звичайного плодів, кунжутну олію рафіновану, соєвий лецитин, калію сорбіт, пектин яблучний, смаковий ароматизатор «Тархун» та воду очищену.

Змішування інгредієнтів. Відважену кунжутну олію поміщають до контейнера гомогенізатора, додають соєвий лецитин та перемішують 1-2 хв до однорідності; перемішують, додають розчин пектину яблучного у воді очищеній, перемішують; додають водний розчин калію сорбату і смакового ароматизатора «Тархун», ефірну олію фенхелю звичайного плодів, ефірну олію кмину звичайного плодів і продовжують процес гомогенізації протягом 15 хв за швидкості обертів 2000 об/хв.

Фасування мікроемульсії в контейнер для відпуску. Після отримання позитивних результатів аналізу мікроемульсію переливають у контейнер для відпуску з темного скла з кришкою, що загвинчується.

Оформлення мікроемульсії до відпуску. На етикетці вказують назву препарату українською мовою, масу, дату виготовлення, термін придатності, умови зберігання і спосіб застосування.

Контроль якості мікроемульсії під час відпуску проводять за органолептичними (зовнішній вигляд, колір, запах, однорідність), фізико-хімічними

і технологічними показниками: опис, стабільність, рН, ідентифікація, кількісне визначення ефірної олії. Оформлення й упакування відповідають наказу.

Технологічну схему отримання мікроемульсії «Ефсікол» в умовах аптеки наведено на рис. 7.21.



Рис. 7.21 Технологічна схема виготовлення мікроемульсії «Ефсікол» в умовах аптеки (початок)

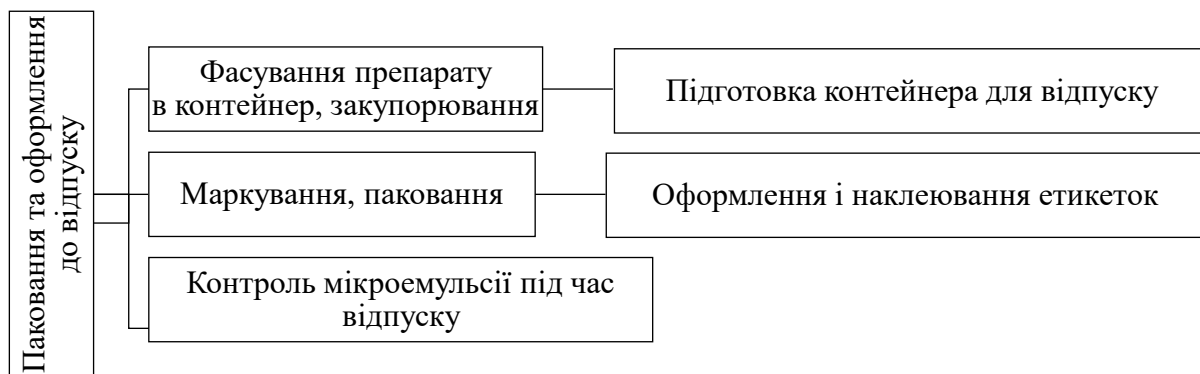


Рис. 7.21 Технологічна схема виготовлення мікроемульсії «Ефсікол» в умовах аптеки (продовження)

Викладення технологічного процесу отримання мікроемульсії «Ефсікол» в умовах промислового виробництва.

Експериментальні зразки мікроемульсії «Ефсікол» виготовлені за кімнатної температури в лабораторних умовах, що базувалося на загальних принципах одержання емульсій з урахуванням фізико-хімічних властивостей АФІ та допоміжних речовин [80]. Технологія складається з таких стадій: зважування компонентів, отримання олійного розчину, отримання водного розчину, отримання мікроемульсії, фасування мікроемульсії і маркування, упакування мікроемульсії [80].

Стадія 1. Зважування компонентів. Зважування компонентів (ефірна олія фенхелю звичайного плодів, ефірна олія кмину звичайного плодів, кунжутна олія рафінована, соєвий лецитин, пектин яблучний, калію сорбат, смаковий ароматизатор «Тархун», вода очищена) проводять згідно із СОП. Для виробництва мікроемульсії «Ефсікол» використовують компоненти, пакувальні матеріали та друковану продукцію, що пройшли вхідний контроль за показниками якості відповідно до специфікацій вхідного контролю і дозволені до використання.

Зважені ефірну олію фенхелю звичайного плодів, ефірну олію кмину звичайного плодів, кунжутну олію рафіновану та соєвий лецитин передають на стадію 2 «Отримання олійного розчину».

Стадія 2. Отримання олійного розчину. Кунжутну олію поміщають у реактор, додають ефірні олії фенхелю звичайного плодів та кмину звичайного плодів і соєвий лецитин, перемішують протягом (5 ± 1) хв зі швидкістю 100 об / хв до однорідності.

Стадія 3. Отримання водного розчину. У реактор за допомогою вакууму подають зі стадії 1 воду очищену та завантажують відважений пектин яблучний, підігрівають до температури $(55 \pm 5)^{\circ}\text{C}$, перемішують протягом (7 ± 1) хв зі швидкістю 200 об / хв до однорідності. Залишають для остигання. У холодний розчин додають калію сорбат та ароматизатор тархун, перемішують протягом (5 ± 1) хв зі швидкістю 200 об / хв до повного змішування компонентів.

Отриманий розчин передають на стадію 4 «Виготовлення мікроемульсії».

Стадія 4. Виготовлення мікроемульсії. У реактор з олійним розчином (стадія 2) за допомогою вакууму подають водний розчин зі стадії 3, вмикають мішалку та гомогенізують протягом (13 ± 2) хв зі швидкістю 2000 об / хв до повного змішування. Отриману мікроемульсію передають на стадію 5 «Фасування мікроемульсії і маркування».

Стадія 5. Фасування мікроемульсії і маркування. Отримана зі стадії 4 «Виготовлення мікроемульсії» препарат фасують на потоково-автоматичній фасувальній лінії у підготовлені контейнери за допомогою дозатора, автоматично нагвинчують кришки. Під час технологічного процесу здійснюють контроль об'єму дозування фасувальної лінії, об'єму (маси) препарату в одному контейнері, герметичності контейнерів, кількості розфасованої продукції. На закупорені контейнери з мікроемульсією наклеюють промарковані етикетки на машині етикетувальній і передають на стадію 6 «Упакування мікроемульсії».

Стадія 6. Упакування мікроемульсії. Препарат з наклеєною промаркованою етикеткою разом з інструкцією до медичного застосування та дозатором вручну на пакувальному столі вкладають у пачку з картону для споживчої тари. Пачки вкладають у коробки (групову тару), на які на пакувальному столі наклеюють групові етикетки, і запаковують клейовою стрічкою. Контролюють якість маркування (термін придатності, номер серії, чіткість друку). Після

отримання позитивних результатів аналізу продукцію із сертифікатом передають на склад готової продукції. Технологічна схема виготовлення мікроемulsії «Ефсікол» в умовах промислового виробництва наведено на рис. 7.22.

Валідація технологічного процесу мікроемulsії «Ефсікол» передбачає документальне підтвердження правильності його виконання, а також визначення дотримання критеріїв прийнятності для контрольованих параметрів виробництва. Контрольовані технологічні параметри кожної стадії технологічного процесу виробництва мікроемulsії «Ефсікол» наведені в табл. 7.21.

Таблиця 7.21

Критичні параметри виробництва мікроемulsії «Ефсікол»

Стадія технологічного процесу	Критичний параметр
Отримання олійного розчину	Режим перемішування розчину: – тривалість – (5 ± 1) хв; – частота обертів мішалки – 100 об/хв. Однорідність розчину
Отримання водного розчину	Температура нагрівання $(55 \pm 5)^\circ\text{C}$, охолодження до 25°C (датчик температури). Режим перемішування розчину пектину: – тривалість – (7 ± 1) хв; – частота обертів мішалки – 200 об/хв. Режим перемішування розчину пектину, калію сорбату та ароматизатора: – тривалість – (5 ± 1) хв; – частота обертів мішалки – 200 об/хв. Однорідність розчину
Виготовлення мікроемulsії	Режим перемішування: – тривалість перемішування (13 ± 2) хв; – частота обертів мішалки – 2000 об/хв. Якість проміжного продукту (опис, ідентифікація, pH, кількісний вміст) на відповідність вимогам проекту МКЯ
Фасування і маркування мікроемulsії	Якість контейнерів. Герметичність упакування. Тиск. Об'єм. Відповідність маркування (візуально)
Упакування мікроемulsії	Якість контейнерів. Герметичність упакування

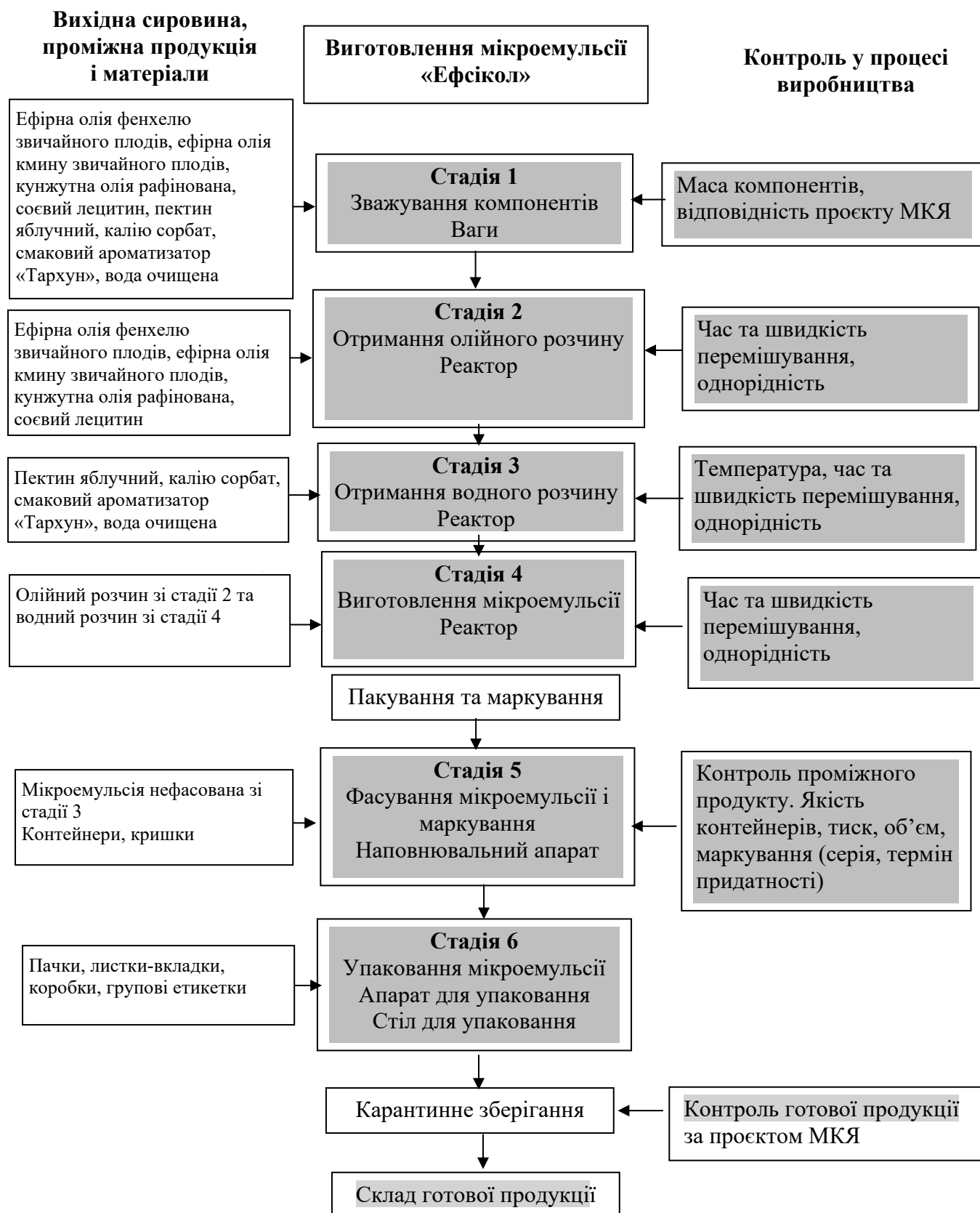


Рис. 7.22 Технологічна схема промислового виробництва мікроемульсії «Ефсікол»

Отже, під час розроблення технології виготовлення мікроемульсії «Ефсікол» нами проаналізовано кожну стадію технологічного процесу й визначено параметри, які мають підлягати моніторингу під час валідації технологічного процесу під час упровадження її у промислове виробництво [123].

Результати проведених досліджень покладено в проєкт технологічного регламенту на мікроемульсію «Ефсікол».

7.3 Розроблення методик ідентифікації та кількісного визначення АФІ у розробленій емульсії

Проведено дослідження вивільнення АФІ у середовище 0,1 М хлоридної кислоти (якісний аналіз методом ТШХ) відповідно до методики, наведеної у ЄФ 8.0 [128] (рис. 7.23).

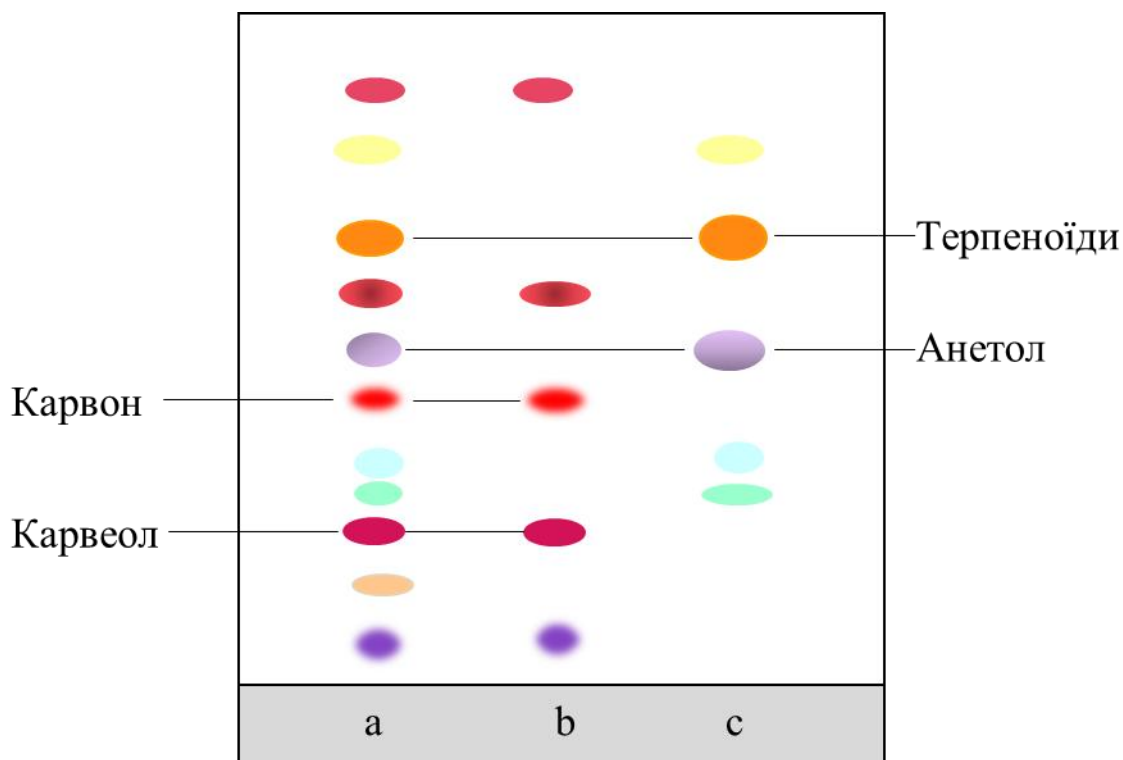


Рис. 7.23 Типова хроматограма досліджуваної емульсії (а), ефірної олії кмину звичайного (b), ефірної олії фенхелю звичайного (с)

Дослідження вивільнення АФІ в середовище 0,1 М хлоридної кислоти показало наявність основних компонентів ефірної олії фенхелю звичайного (анетол – зона фіолетового кольору в центрі хроматограми, терпеноїди – зона червоно-коричневого кольору вище зони анетолу) та ефірної олії кмину звичайного (карвону – яскраво-червона зона в центрі хроматограми та карвеолу – червоно-фіолетова зона ближче до низу хроматограми).

Незважаючи на те, що на сьогодні для кількісного визначення складових ефірних олій використовують більш специфічний метод газової хроматографії, який дозволяє за наявності відповідних маркерів визначати не лише кількісний вміст, а й і компоненти ефірної олії [172, 410], для рутинного аналізу ми розробили більш доступну методику.

Кількісний вміст ефірної олії фенхелю звичайного й ефірної олії кмину звичайного визначали за методикою монографії ДФУ «Шавлії настоянка» [30] шляхом перегонки з водяною парою, подальшим вилученням пентаном і гравіметричним методом визначення залишку. Методика описана у розд. 2.

Вміст ефірної олії в 100 мл емульсії «Ефсікол» (X), у грамах, обчислюють за формулою:

$$X = \frac{(m_1 - m_2) \cdot 100}{m},$$

де m – маса наважки препарату, г;

m_1 – маса колби з ефірною олією, г;

m_2 – маса порожньої колби, г.

Вміст ефірної олії у препараті має бути від 1,28 до 1,39 %.

Результати експериментальних досліджень наведено в табл. 7.22.

Для подальшого застосування методики в подальшому аналізі, вивчали такі валідаційні характеристики, як лінійність, правильність і прецизійність.

Валідацію методики визначали на зразках емульсії в межах від 80 до 120 % відносно обраної концентрації (табл. 7.23).

Таблиця 7.22

Метрологічні характеристики середнього результату кількісного визначення ефірної олії в мікроемульсії

№ з/п	Вміст ефірної олії, %	Метрологічні характеристики
1	1,3136	$\bar{x} = 1.3188$ $S^2 = 9,86 \cdot 10^{-4}$ $S = 0,0314$ $S_{\bar{x}} = 0,0128$ $\Delta x = 0,0807$ $\Delta_{\bar{x}} = 0,0329$ $\bar{\varepsilon} = 2,50$
2	1,2859	
3	1,3308	
4	1,2977	
5	1,3096	
6	1,3749	

Таблиця 7.23

Результати досліджень залежності кількості ефірної олії в розробленій мікроемульсії від маси вагової форми

% від робочої концентрації	Маса наважки емульсії, г	Вміст ефірних олій, г
80	8,0011	1,0563
85	8,5035	1,1215
90	9,0023	1,1882
95	9,5037	1,2539
100	10,0012	1,3204
105	10,5048	1,3872
110	11,0036	1,4513
115	11,5019	1,5168
120	12,0026	1,5836

Щодо маси вагової форми, отриманої з 9 наважок досліджуваного препарату, до визначеної кількості ефірних олій будували градувальний графік залежності (рис. 7.24).

Лінійність методики кількісного визначення ефірних олій підтверджується в обраному діапазоні концентрацій ($r = 1.0000$ задовольняє вимогам критерію прийнятності $\geq r = 0.9981$) (табл. 7.24).

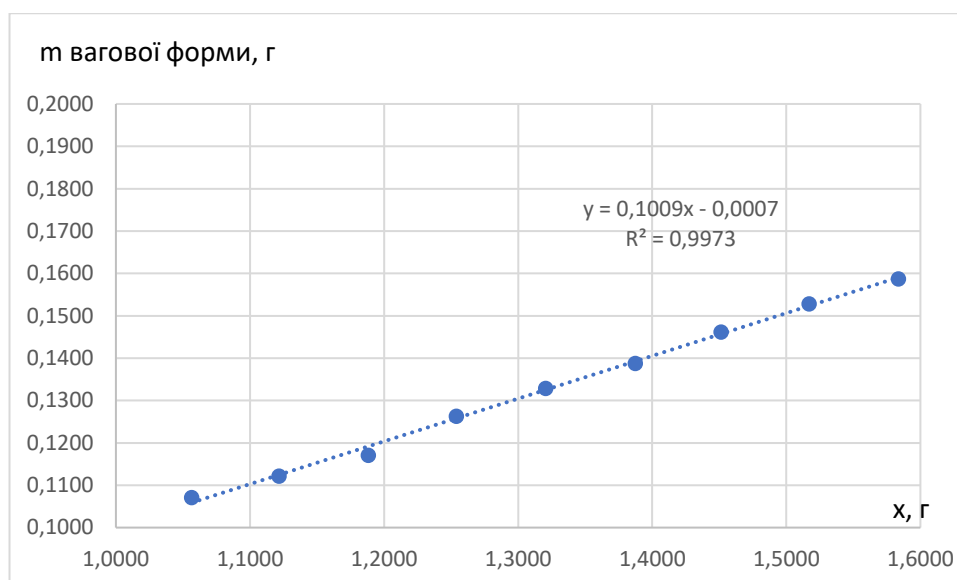


Рис. 7.24 Градувальний графік залежності концентрації ефірних олій в емульсії від маси вагової форми

Таблиця 7.24

Метрологічні характеристики лінійної залежності маси вагової форми від кількості ефірних олій

Величина	Значення	Критерій (для допусків 95,0 – 105,0 %), $g = 9$)	Висновок
B	0,9982	—	—
S_b	0,0013	—	—
A	0,1185	1) $\leq 1,8595 \cdot S_a = 0,9195$. 2) якщо не виконується 1), то $\leq 1,6$	Відповідає
S_a	0,1263	—	—
S_0	0,0485	$\leq 0,84$	—
R	1,0000	$\geq 0,9981$	Відповідає

Для визначення суми ефірних олій методика аналізу характеризується достатньою прецизійністю (збіжністю), оскільки знайдене значення відносного довірчого інтервалу величини ΔZ (0,10) менше критичного значення для збіжності результатів (1,60 %) (табл. 7.25).

**Результати дослідження прецизійності та правильності методики
кількісного визначення ефірних олій**

Параметри		Значення	Критерій	Висновок
Прецизійність	ΔZ	0,10	$\leq 1,60$	
Правильність	$ Z_{\text{сер.}} - 100 $	0,06	$\leq 0,51$	Методика коректна

Достовірність отриманих результатів кількісного вмісту суми ефірних олій фенхелю звичайного і кмину звичайного свідчать про відповідність вимогам за пунктом «Кількісне визначення» цих компонентів фармацевтичного препарату.

Отже, у результаті проведеної роботи розроблено мікроемульсію типу олія у воді, до складу якої входить близько 100 % природних речовин: ефірні олії фенхелю звичайного та кмину звичайного, кунжутна олія рафінована, лецитин соєвий, пектин яблучний, калію сорбат, харчова смакоароматична добавка «Тархун» (0,01 %) та вода очищена. Отримана мікроемульсія має задовільні органолептичні, реологічні властивості, рН, стабільність та зручна для застосування.

Визначено технологічні параметри, які забезпечують утворення емульсії з максимально рівномірним розподілом частинок дисперсної фази в дисперсійному середовищі, 2000 об/хв протягом 15 хв.

7.4 Розроблення специфікації та дослідження стабільності, умов і терміну зберігання мікроемульсії «Ефсікол»

Основними показниками, які характеризують якість емульсій, є їх однорідність і стабільність під час зберігання. Відповідно до Настанови з якості 42-3.0:2011 «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8)» для багатодозових ЛП великого об'єму, призначених для багаторазового застосування, програма випробувань повинна дозволити визначити термін зберігання для ЛЗ під час застосування і/або термін зберігання після першого відкриття контейнера, відповідна інформація має бути зазначена на етикетці.

Контроль якості досліджуваних модельних зразків проводилися відповідно до рекомендацій і методик, наведених у ДФУ 2 вид. том 1, ст. «Рідкі лікарські засоби для орального застосування» (с. 1118), через 24 год після повного структурування системи. Результати проведених досліджень були оброблені статистично на підставі трьох паралельних визначень [30].

Опис. Під час експерименту проводили контроль зовнішнього вигляду, органолептичних властивостей експериментального зразка (колір, запах та консистенцію). Визначали, розглядаючи краплю розчину, яку наносили на предметне скло. Досліджувані зразки перевірялися візуально на наявність або ознаки фізичної нестабільності (агрегативної і седиментаційної) або наявність осаду.

Отримана мікроемульсія – рідина кремового кольору, однорідна, з приємним солодкувато-кислуватим присмаком тархуну та характерним запахом ефірних олій.

pH. Величину рН визначали згідно з ДФУ (2.0, 2.2.3), потенціометрично [23]. рН мікроемульсії має бути від 6,0 до 7,0. рН мікроемульсії становить $6,5 \pm 0,1$ ($P = 0,95$).

Термостабільність мікроемульсії визначали за допомогою спостережень схильності емульсій до розділення фаз під впливом температури. Мікроемульсія є термостабільною [34].

Колоїдна стабільність. Мікроемульсія є стабільною за результатами проведення досліджень на колоїдну стабільність [34].

Визначення в'язкості мікроемульсії проводили за ДФУ (2.0, 2.2.8) [30]. В'язкість мікроемульсії становить 352 мПа·с за швидкості 200 об/хв за температури 21,1-21,4 °С.

Визначення маси вмісту упаковки проводили за методикою ДФУ [30]. Маса вмісту мікроемульсії має бути від 97,0 до 103,0 г у пакуванні 100,0 г.

Ідентифікація. Для вивчення якісного складу розробленої мікроемульсії використовували методику ТІХХ [30]. Методика наведена у розд. 2.

Кількісне визначення вмісту ефірної олії в експериментальному зразку мікроемульсії проводили методом прямого алкаліметричного титрування

0,01 моль/л розчином натрію гідроксиду в присутності індикаторів метиленового синього та фенолфталеїну [80]. Кількісний вміст ефірної олії має бути не менше 1,284 %.

Кількісне визначення вмісту ефірної олії в експериментальному зразку мікроемульсії проводили також методом газової хроматографії [30].

Умови проведення дослідження.

Тестовий розчин. Розчиняли 40 мг ефірної олії фенхелю звичайного плодів та 37 мг досліджуваної ефірної олії кмину звичайного плодів в етилацетаті та розводили до 5,0 мл тим самим розчинником.

Еталонний розчин. Розчиняли 3070 мкг транс-анетолу і 3100 мкг β -карвону в етилацетаті та розводили до 5,0 мл тим самим розчинником.

Колонка:

- матеріал: плавлений кремнезем;
- розмір: $l = 30$ м, $\varnothing = 0,25$ мм;
- нерухома фаза: макрогол 20 000 *P* (товщина плівки 0,25 мкм).

Газ-носії: гелій для хроматографії *P*.

Швидкість потоку: 1,26 мл / хв.

Співвідношення: 1 : 30 (рис. 7.25 – 7.29).

Загальна тривалість програми: 79,29 хв.

За результатами рис. 7.26, вміст транс-анетолу в дослідному зразку ефірної олії фенхелю звичайного плодів становить 79,21 %.

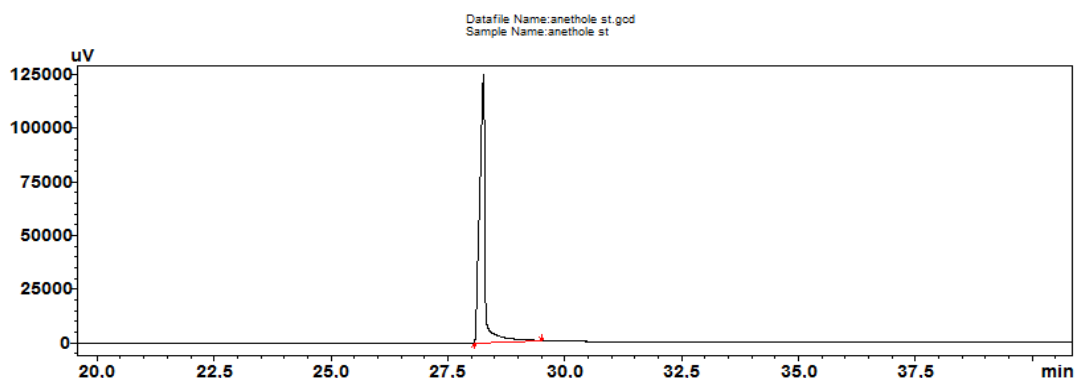


Рис. 7.25 Хроматограма спектра стандартного зразка анетолу

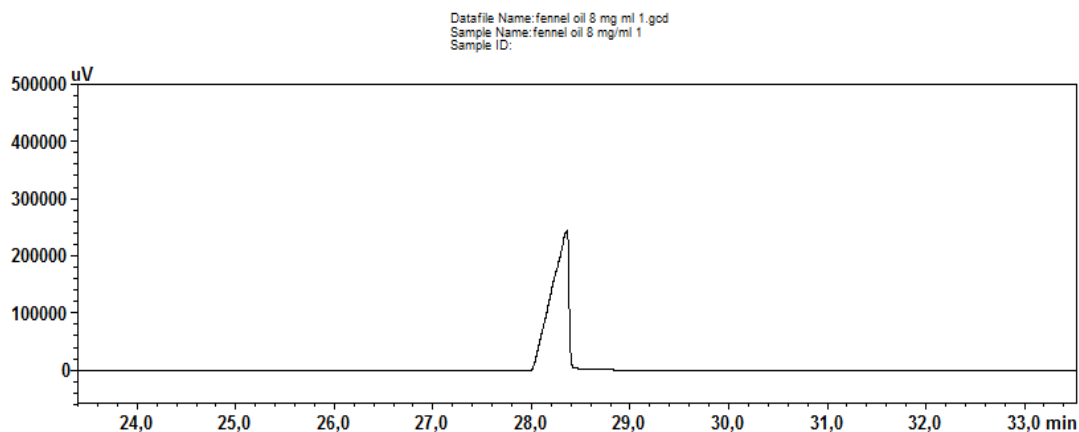


Рис. 7.26 Хроматограма спектра зразка ефірної олії фенхелю звичайного плодів

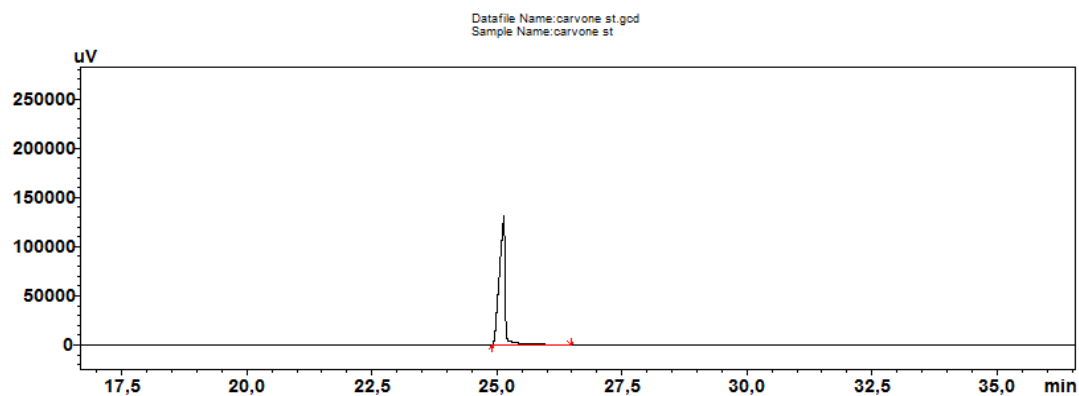


Рис. 7.27 Хроматограма спектра стандартного зразка карвону

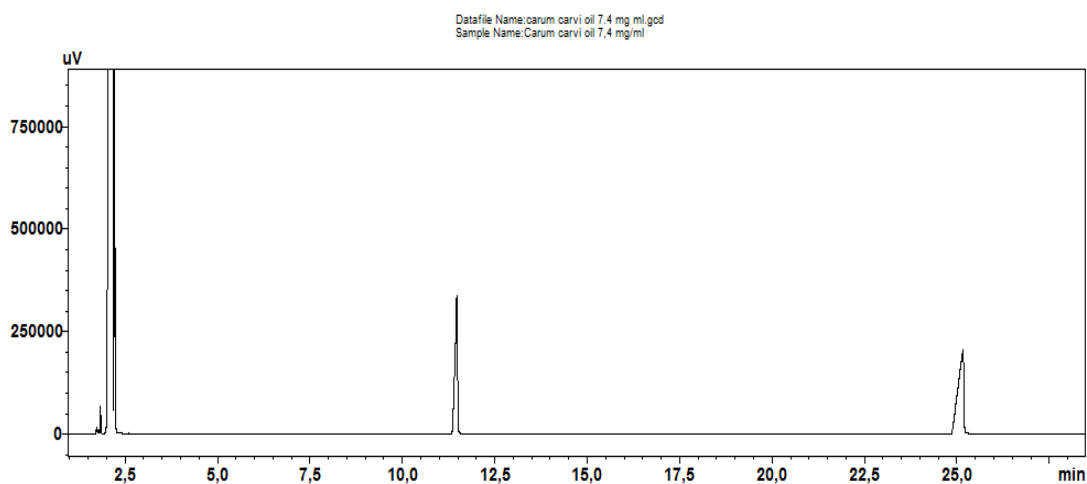


Рис. 7.28 Хроматограма спектра зразка ефірної олії кмину звичайного плодів

За результатами рис. 7.28, вміст карвону в дослідному зразку ефірної олії кмину звичайного плодів становить 66,26 %.

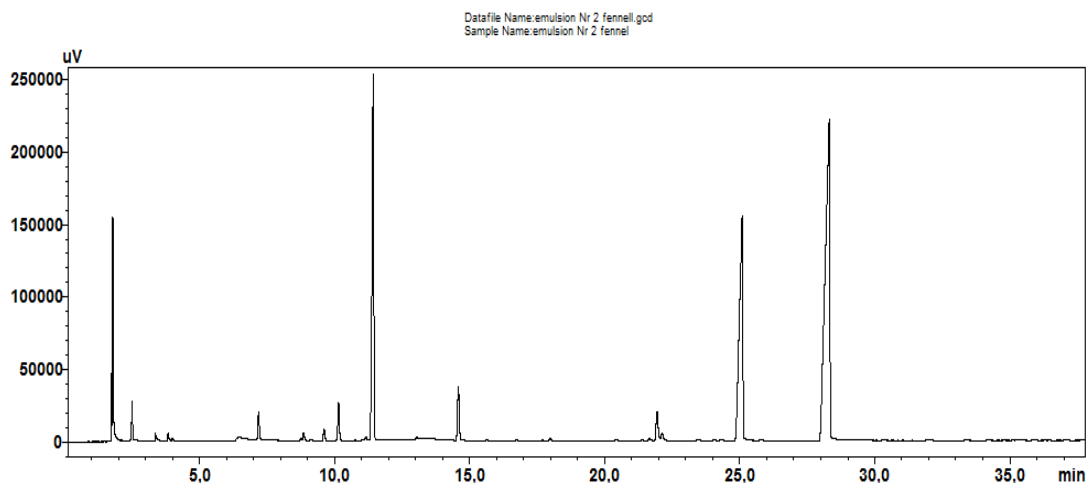


Рис. 7.29 Хроматограма спектра дослідного зразка емульсії «Ефсікол»

За результатами рис. 7.29, вміст карвону в дослідному зразку емульсії «Ефсікол» становить 2996,73 мкг/мл, а анетолу – 5358,38 мкг/мл.

Мікробіологічну чистоту мікроемульсії проводили за методикою ДФУ (ДФУ 2.0 п. 2.6.12. 2.6.13). У препараті допускається загальне число аеробних мікроорганізмів не більше 10^2 КУО/г, загальне число дріжджових та пліснявих грибів не більше 10 КУО/г. Не допускається наявність *Escherichia coli* в 1,0 г препарату [30]. Додатково для розробленого препарату у випробуваннях на окремі види мікроорганізмів проводили визначення *S. aureus* та *P. aeruginosa*. Результати МБЧ експериментального зразка розробленої мікроемульсії наведені в табл. 7.26.

Таблиця 7.26

Результати визначення мікробіологічної чистоти експериментального зразка мікроемульсії «Ефсікол»

Препарат	Норми за АНД (в 1,0 г зразка)				
	Число КУО/г		Наявність <i>Escherichia coli</i> не допускається		
	бактерій	грибів	<i>Staphylococcus</i> spp.	<i>Escherichia coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>
	1000	100			
Мікро-емульсія «Ефсікол»	35	10	Не виявлено	Не виявлено	Не виявлено

Таким чином, випробовуваний експериментальний зразок мікроемульсії відповідає вимогам ДФУ за показником «мікробіологічна чистота».

За результатами проведених експериментальних досліджень розроблено специфікацію на препарат (табл. 7.27).

Таблиця 7.27

Специфікація на мікроемульсію «Ефсікол»

Показник	Характеристика показника якості
Опис	Рідина кремового кольору, однорідна, з приємним солодкувато-кислуватим присмаком тархуну та характерним запахом ефірних олій
Ідентифікація: <i>анетол</i> <i>терпеноїди</i> <i>карвон</i> <i>карвеол</i>	На хроматограмі досліджуваного розчину мають проявитися зони: – фіолетового кольору на рівні відповідної зони такого самого кольору хроматограми розчину порівняння (анетол); – червоно-коричневого кольору на рівні відповідної зони такого самого кольору хроматограми розчину порівняння (терпеноїди); – яскраво-червоного кольору на рівні відповідної зони такого самого кольору хроматограми розчину порівняння (карвон); – червоно-фіолетового кольору на рівні відповідної зони такого самого кольору хроматограми розчину порівняння (карвеол)
рН	Від 6,0 до 7,0
В'язкість, mPas•с	300–400
Однорідність	Мікроемульсія має бути однорідною
Термостабільність	Стабільна
Колоїдна стабільність	Стабільна
Маса вмісту контейнера, г	Від 97,0 до 103,0 у пакуванні по 100,0 г
Кількісне визначення, %	Вміст ефірної олії має бути не менше 1,284 (пряме алкаліметричне титрування)
Кількісне визначення, мкг/мл	Вміст карвону не менше 2850,0 та анетолу – 5100,0 (метод газової хроматографії)
Мікробіологічна чистота	Загальне число аеробних мікроорганізмів не більше 10^2 КУО/г, загальне число дріжджових та плісневих грибів не більше 10 КУО/г. Не виявлено <i>Escherichia coli</i> в 1,0 г препарату

З метою визначення, що додавання до складу емульсії АФІ та додаткових допоміжних речовин не має негативного впливу на показники її якості, експериментальні зразки розробленого препарату заклали на зберігання за кімнатної температури та проводили аналіз через кожні 3 міс. протягом першого року спостереження і через кожні 6 міс. протягом другого року спостереження. Визначення показників якості емульсії у двох видах упакування (контейнери скляні та полімерні (з кришками закупорювальними нагвинчувальними з контролем першого розкриття)) за температури $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ проводили шляхом дослідження зовнішнього вигляду, ідентифікації, кількісного визначення АФІ, однорідності, рН, термо- та колоїдної стабільності, в'язкості, маси вмісту упакування та МБЧ (табл. 7.28–7.29).

Як видно з результатів досліджень (табл. 7.28 та 7.29), протягом усього терміну зберігання (27 міс.) експериментальні зразки розробленої мікроемульсії в обох видах упакування (скляні та пластикові контейнери) відповідали початковому показнику і вимогам проєкту МКЯ, що свідчило про їх стабільність. Розроблена мікроемульсія протягом усього терміну спостереження є однорідною, термо- та колоїдностабільною, приємна на смак, рН знаходиться у межах 6,48-6,51, в'язкість – 350-352 мПа·с, основу дисперсної фази складають частинки < 200 нм, методом ТШХ підтверджено наявність анетолу, терпеноїдів, карвону та карвеону; підтверджено кількісний вміст ефірної олії двома методами – алкаліметричним титруванням (не менше 1,284 %), газової хроматографії – вміст карвону не менше 2850,0 та анетолу не менше 5100,0 мкг/мл; число ТУМС не більше 10 КУО/г, число ТАМС не більше 10^2 КУО/г, в 1,0 г препарату немає *S. aureus* та *P. aeruginosa*, маса вмісту контейнера у пакуванні по 100,0 г – від 99,51 до 99,94 г.

Отже, розроблено мікроемульсію з ефірними оліями фенхелю звичайного плодів та кмину звичайного плодів під умовною назвою «Ефсікол» для застосування у симптоматичному блоці комплексної терапії ХНВК з метою усунення ФКР, яку рекомендовано зберігати у скляних та пластикових контейнерах протягом 2 років за температури не вище $25 ^\circ\text{C}$.

Таблиця 7.28

**Вивчення стабільності емульсії у процесі зберігання за температури $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ ($P = 0,95$; $n = 5$)
у скляному контейнері**

Показник	Термін спостереження, міс.							
	Початок	3	6	9	12	18	24	27
Опис	Рідина кремового кольору, однорідна, з приємним солодкуватим присмаком тархуну та характерним запахом ефірних олій							
Однорідність	Однорідна	Однорідна	Однорідна	Однорідна	Однорідна	Однорідна	Однорідна	Однорідна
pH	$6,51 \pm 0,10$	$6,51 \pm 0,10$	$6,51 \pm 0,11$	$6,50 \pm 0,10$	$6,51 \pm 0,09$	$6,50 \pm 0,10$	$6,48 \pm 0,12$	$6,50 \pm 0,11$
Колоїдна стабільність	Стабільна	Стабільна	Стабільна	Стабільна	Стабільна	Стабільна	Стабільна	Стабільна
Термічна стабільність	Стабільна	Стабільна	Стабільна	Стабільна	Стабільна	Стабільна	Стабільна	Стабільна
В'язкість, мПа·с (при 20 об/хв за $t^\circ = 20 \pm 2 ^\circ\text{C}$)	$352 \pm 10,2$	$352 \pm 11,1$	$352 \pm 12,3$	$351 \pm 10,6$	$350 \pm 10,8$	$351 \pm 12,7$	$351 \pm 11,9$	$350 \pm 11,5$
Розмір частинок, нм	Основу дисперсної фази складають частинки < 200							
Ідентифікація	Анетол	На хроматограмі досліджуваного розчину мають проявитися зони: – фіолетового кольору на рівні відповідної зони такого самого кольору хроматограми розчину порівняння (анетол)						
	Терпеноїди	– червоно-коричневого кольору на рівні відповідної зони такого самого кольору хроматограми розчину порівняння (терпеноїди)						
	Карвон	– яскраво-червоного кольору на рівні відповідної зони такого самого кольору хроматограми розчину порівняння (карвон)						
	Карвеол	– червоно-фіолетового кольору на рівні відповідної зони такого самого кольору хроматограми розчину порівняння (карвеол)						
Кількісне визначення ефірної олії, % (алкаліметричне титрування)	$1,289 \pm 0,06$	$1,288 \pm 0,07$	$1,289 \pm 0,05$	$1,288 \pm 0,06$	$1,288 \pm 0,06$	$1,287 \pm 0,07$	$1,287 \pm 0,06$	$1,287 \pm 0,06$
Мікробіологічна чистота	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
	Відповідає	Відсутні	Відсутні	Відсутні	Відсутні	Відсутні	Відсутні	Відсутні
	Відповідає	Відсутні	Відсутні	Відсутні	Відсутні	Відсутні	Відсутні	Відсутні
Маса вмісту контейнера, г	$99,82 \pm 0,70$	$99,82 \pm 0,71$	$99,75 \pm 0,87$	$99,78 \pm 0,83$	$99,61 \pm 0,76$	$99,83 \pm 0,91$	$99,94 \pm 0,80$	$99,80 \pm 0,86$

Таблиця 7.29

**Вивчення стабільності емульсії у процесі зберігання за температури $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ ($P = 0,95$; $n = 5$)
у полімерному контейнері**

Показник	Термін спостереження, міс.							
	Початок	3	6	9	12	18	24	27
Опис	Рідина кремового кольору, однорідна, з приємним солодкувато-кислуватим присмаком тархуну та характерним запахом ефірних олій							
Однорідність	Однорідна	Однорідна	Однорідна	Однорідна	Однорідна	Однорідна	Однорідна	Однорідна
pH	$6,51 \pm 0,12$	$6,52 \pm 0,11$	$6,51 \pm 0,10$	$6,51 \pm 0,11$	$6,49 \pm 0,01$	$6,51 \pm 0,11$	$6,49 \pm 0,11$	$6,48 \pm 0,12$
Колоїдна стабільність	Стабільна	Стабільна	Стабільна	Стабільна	Стабільна	Стабільна	Стабільна	Стабільна
Термічна стабільність	Стабільна	Стабільна	Стабільна	Стабільна	Стабільна	Стабільна	Стабільна	Стабільна
В'язкість, мПа·с (при 20 об/хв за $t^\circ = 20 \pm 2 ^\circ\text{C}$)	$352 \pm 10,2$	$352 \pm 10,1$	$352 \pm 11,7$	$351 \pm 11,3$	$351 \pm 11,1$	$350 \pm 12,2$	$351 \pm 11,3$	$351 \pm 12,1$
Розмір частинок, нм	Основу дисперсної фази складають частинки < 200							
Ідентифікація	Анетол	На хроматограмі досліджуваного розчину мають проявитися зони: – фіолетового кольору на рівні відповідної зони такого самого кольору хроматограми розчину порівняння (анетол)						
	Терпеноїди	– червоно-коричневого кольору на рівні відповідної зони такого самого кольору хроматограми розчину порівняння (терпеноїди)						
	Карвон	– яскраво-червоного кольору на рівні відповідної зони такого самого кольору хроматограми розчину порівняння (карвон)						
	Карвеол	– червоно-фіолетового кольору на рівні відповідної зони такого самого кольору хроматограми розчину порівняння (карвеол)						
Кількісне визначення ефірної олії, % (алкаліметричне титрування)	$1,289 \pm 0,06$	$1,288 \pm 0,05$	$1,289 \pm 0,07$	$1,287 \pm 0,05$	$1,286 \pm 0,05$	$1,286 \pm 0,06$	$1,287 \pm 0,05$	$1,286 \pm 0,05$
Мікробіологічна чистота	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
	Відповідає	Відсутні	Відсутні	Відсутні	Відсутні	Відсутні	Відсутні	Відсутні
	Відповідає	Відсутні	Відсутні	Відсутні	Відсутні	Відсутні	Відсутні	Відсутні
Маса вмісту контейнера, г	$99,75 \pm 0,60$	$99,77 \pm 0,62$	$99,73 \pm 0,67$	$99,23 \pm 0,52$	$99,51 \pm 0,65$	$99,78 \pm 0,83$	$99,94 \pm 0,72$	$99,90 \pm 0,81$

За результатами проведених досліджень одержано патент України на корисну модель «Спосіб одержання лікарського засобу у формі емульсії для лікування та профілактики запальних захворювань кишечника». Заявка № u 2023 02325. Дата публікації 29.11.2023. Бюл. № 48 (додаток В) та патент України № 128631 на винахід «Лікарський засіб у формі емульсії для лікування запальних захворювань кишечника»; заявка а202302324, бюл. № 36 від 04.09.2024 р.

За результатами досліджень розроблено технологічну інструкцію на виготовлення мікроемульсії з ефірною олією фенхелю звичайного плодів та ефірною олією кмину звичайного плодів «Ефсікол», яку апробовано в умовах аптек № 110 (м. Миколаїв), № 6 ТОВ «Леда» (м. Харків), № 5 (м. Чернівці), № 80 (м. Слов'янськ) (додаток М).

Розроблено проєкт МКЯ на мікроемульсію «Ефсікол» (додаток Л).

7.5 Обговорення результатів біологічних досліджень поліекстракту сухого «Поліекс», капсул «Полімет», мікроемульсії «Бєбіфенел», мікроемульсії «Ефсікол»

Для проведення гострого досліду на основі зразків розроблених препаратів готували базовий розчин – 1 % водний. На предметне скло додавали 1 краплю базового розчину відповідного засобу та 1 краплю підготовленої монокультури *P. caudatum*, та спостерігали за активністю клітин під мікроскопом протягом 3 год. Результати попередньої токсикологічної оцінки показали, що при впливові базових розчинів інфузорії залишаються рухливими протягом усього часу спостереження, що свідчить про нетоксичність розроблених препаратів.

Для розширення інформації про вплив активних речовин дослідних зразків на живі клітини було проведено гострий дослід із одночасним впливом на тест-об'єкти дослідних зразків разом з токсикантами. Результати цього дослідження показали, що токсиканти, пошкоджуючи мембрани клітин, призводять

до припинення руху інфузорій та їхньої загибелі через 2,75 хв (вплив 1 % розчину пероксиду водню) та 1,15 хв (вплив 14 % розчину етанолу), а одночасна дія дослідних зразків розроблених препаратів та токсикантів на клітини інфузорій призводить до подовження рухової активності інфузорії, що свідчить про наявність протективного ефекту у всіх дослідних зразках. Так, при додаванні поліекстракту сухого «Поліекс» відбувається подовження тривалості рухової активності з 2,75 хв до 6,15 хв у випадку дії 1 % розчину пероксиду водню та з 1,15 хв до 4,22 хв у випадку дії 14 % розчину етанолу. Подібні тенденції спостерігаються для всіх дослідних зразків розроблених препаратів (табл. 7.30).

Таблиця 7.30

Результати визначення впливу дослідних зразків на активність інфузорій (гострий дослід з токсикантами)

Базові розчини дослідних зразків	Показники – тривалість рухливості інфузорій (хв) у середовищі токсикантів	
	1 % розчин пероксиду водню	14 % розчин етанолу
Поліекстракт сухий «Поліекс»	6,15 ± 0,19	4,22 ± 0,22
Тверді желатинові капсули «Полімет»	5,95 ± 0,15	4,07 ± 0,16
Мікроемульсія «Бєбіфенел»	5,45 ± 0,15	3,77 ± 0,11
Мікроемульсія «Ефсікол»	5,17 ± 0,10	3,14 ± 0,15
Контроль (токсикант)	2,75 ± 0,21	1,15 ± 0,10

Для проведення хронічного дослід у якості контролю використовували середовище без додавання базових розчинів розроблених препаратів, а оцінку впливу розроблених препаратів проводили протягом 96 год не тільки за тривалістю рухової активності інфузорій, а і за визначенням їхньої кількості. Протягом всього періоду спостереження змін у руховій активності інфузорій при додаванні базових розчинів препаратів не спостерігалось, що підтверджує відсутність токсичної дії речовин, а кількість клітин значно збільшилась (табл. 7.31).

**Результати визначення впливу дослідних зразків
на розмноження інфузорій (хронічний дослід)**

Базові розчини дослідних зразків	Показники – кількість інфузорій в 1 краплі	
	на початок спостереження	через 96 год
Поліекстракт сухий «Поліекс»	5-10	більше 200
Тверді желатинові капсули «Полімет»	5-10	більше 100
Мікроемульсія «Бєбіфєнєл»	5-10	більше 200
Мікроемульсія «Ефсікол»	5-10	більше 100
Контроль	5-10	50-55

Результати хронічного дослідження показали, що базові розчини розроблених препаратів стимулюють, у порівнянні з контролем, темпи розмноження інфузорій, що свідчить про відсутність токсичної дії і, навіть, про наявність позитивного впливу БАР розроблених препаратів на клітинні структури біологічних об'єктів.

Обговорення результатів дослідження специфічної активності мікроемульсії «Бєбіфєнєл», мікроемульсії «Ефсікол»

Антиексудативну активність розроблених препаратів вивчали за відомою методикою [37] на експериментальній моделі гострого карагенінового набряку, викликаного субплантарним введенням у задню лапу дослідних тварин 0,05 мл 1 % розчину карагеніну (виробництва фірми «Sigma-Aldrich», Німеччина). В експериментальній фармакології карагеніновий набряк є загальновищаною моделлю для прогнозування протизапальних властивостей досліджуваних субстанцій. Дослідження проводили на білих нелінійних щурах масою 180-220 г обох статей. Досліджувані препарати мікроемульсією «Бєбіфєнєл»,

мікроемульсію «Ефсікол» та кропову воду вводили внутрішньошлунково разово у дозах 2, 4 та 6 мл / кг за 1 год до індукції запалення. Контрольна група тварин отримувала очищену воду у відповідному об'ємі. Про розвиток набряку судили за збільшенням об'єму стопи, який вимірювали за допомогою плетизмометру в динаміці протягом 3 год після введення карагеніну.

Динаміка розвитку набряку в групі позитивного контролю є характерною для даної експериментальної моделі. Вже через годину після введення флогогену спостерігали розвиток набряку, що поступово наростав. Оцінку інтенсивності запального процесу проводили за величиною набряку, яку визначали у динаміці через 1, 2, 3 год після введення флогогену (табл. 7.32).

За результатами, наведеними у табл. 7.32, протягом першої години після введення флогогену динаміка зростання запального ексудату суттєво не відрізнялася від нелікованих тварин. Лише у групах, що отримували кропову воду у дозах 2 та 6 мл / кг були невеликі зміни відносно групи патології. Станом на другу годину експерименту у щурів, яким вводили кропову воду у дозах 2, 4 та 6 мл / кг та «Ефсікол» і «Бєбіфенел» у дозі 6 мл / кг, величина набряку лапи була статистично значуще нижчою (30, 32, 36 та 29 і 31 % відповідно) порівняно з групою контрольної патології.

На третю годину експерименту величина набряку лапи у щурів була статистично значуще нижчою у порівнянні з контрольною патологією у групах, що отримували кропову воду у дозі 2 мл / кг (30 %), «Бєбіфенел» (22 %) та «Ефсікол» у дозі 6 мл / кг (32 %).

Отже, згідно з отриманими даними, усі досліджувані препарати виявляли виражену антиексудативну активність і достовірно зменшували набряк лап у порівнянні з контрольною групою тварин з 1 по 3 год експерименту. Враховуючи результати здатності препаратів пригнічувати набряк стоп щурів на моделі карагенінового запалення можна припустити, що механізм протизапальної активності полягає у пригніченні циклооксигеназного шляху перетворення арахідонової кислоти.

Таблиця 7.32

**Антиексудативна активність на моделі карагенінового набряку у щурів (у динаміці 3 год)
стопи у щурів ($M \pm m$), $n=5$**

Умови досліджу	Динаміка розвитку запалення, год						
	1 год		2 год		3 год		Середнє значення А, %
	величина набряку ΔV , мл	А, %	величина набряку ΔV , мл	А, %	величина набряку ΔV , мл	А, %	
Контрольна патологія	$0,67 \pm 0,10$	—	$1,33 \pm 0,05$	—	$1,54 \pm 0,09$	—	—
«Бєбіфєнєл», 2 мл/кг	$0,83 \pm 0,11$	-23	$1,26 \pm 0,10$	5	$1,67 \pm 0,08$	-8	-9
«Бєбіфєнєл», 4 мл/кг	$0,64 \pm 0,05$	5	$1,32 \pm 0,07$	1	$1,23 \pm 0,11$	20	9
«Бєбіфєнєл», 6 мл/кг	$0,81 \pm 0,16$	-20	$0,92 \pm 0,17$	31	$1,21 \pm 0,23$	22	11
Кропова вода, 2 мл/кг	$0,57 \pm 0,09$	15	$0,93 \pm 0,51$	30	$1,08 \pm 0,10$	30	25
Кропова вода, 4 мл/кг	$0,73 \pm 0,08$	-8	$0,90 \pm 0,05$	32	$1,36 \pm 0,03$	12	12
Кропова вода, 6 мл/кг	$0,52 \pm 0,04$	23	$0,85 \pm 0,09$	36	$1,45 \pm 0,13$	6	22
«Ефсікол», 2 мл/кг	$0,82 \pm 0,16$	-22	$1,21 \pm 0,11$	9	$1,58 \pm 0,05$	-2	-5
«Ефсікол», 4 мл/кг	$0,89 \pm 0,11$	-31	$1,19 \pm 0,12$	10	$1,37 \pm 0,10$	11	-3
«Ефсікол», 6 мл/кг	$0,72 \pm 0,05$	-7	$0,94 \pm 0,07$	29	$1,05 \pm 0,06$	32	18

Примітка. * – рівень статистичної значущості при порівнянні з групою контрольної патології (критерій Манна-Уїтні).

7.6 Визначення показників якості кропової води під час розроблення монографії

Значна частина дітей, особливо немовлят перших місяців життя, страждає на метеоризм, що характеризується накопиченням газів у ШКТ внаслідок підвищеного газоутворення та / або недостатнього їх виділення. Клінічними проявами метеоризму є здуття та бурчання живота, збільшення його в об'ємі, дискомфорт, посилена флатуленція, абдомінальний біль тощо [7, 40, 52, 125]. Кишкові кольки мають тривалі негативні наслідки, з-поміж яких зменшення загальної тривалості сну протягом доби та часті пробудження дитини, негативний вплив на стан нервової системи дитини – синдром підвищеної нервово-рефлекторної збудливості, вегетативні дисфункції тощо [52, 70, 109].

Кропова вода, яка володіє вітрогінною, спазмолітичною, болетамувальною, протизапальною, антимікробною дією, що покращує процеси травлення, моторно-евакуаторну функцію і функціональний стан ШКТ, має традиційно стабільний попит у споживачів, зокрема і в умовах воєнного стану [117, 152].

Раніше ми проаналізували НД та визначили, що останній раз як лікарський засіб кропова вода була описана у фармакопєях I-VIII вид. При цьому, у різних виданнях описувалась технологія отримання кропової води з деякими відмінностями (олію фенхелю ретельно сильно збовтують з теплою (60-70 °C) водою до вистигання; олію фенхелю ретельно розтирають з чистим тальком, сильно збовтують з теплою (60-70 °C) водою до вистигання; розтирають з чистим тальком, сильно збовтують з теплою (60-70 °C) водою протягом 1 хв; ретельно розтирають з чистим тальком, сильно збовтують з теплою (60-70 °C) водою протягом 5 хв; ретельно розтирають з чистим тальком, сильно збовтують з теплою (50-60 °C) водою протягом 15 хв та ін.), однак, вони не впливали на концентрацію АФІ [276]. Тобто, попри доведену дієвість кропової води широким і тривалим її застосуванням в аптечній практиці (понад 150 років), в ДФУ відсутня монографія на неї [276]. З метою розроблення та введення монографії «Кропова вода» до ДФУ, а також для аналізу кропової води у разі її

дрібносерійного або промислового виробництва, було вирішено провести додаткові дослідження щодо визначення основного маркера – анетолу, а також ідентифікації, рН, антимікробної активності та мікробіологічної чистоти.

Дослідження ідентифікації та кількісного вмісту основних активних фармацевтичних інгредієнтів кропової води

З метою розроблення монографії на кропову воду для внесення її у ДФУ ми провели її дослідження методом газової хроматографії [30]. Хроматограми СЗ анетолу та кропової води наведено на рис. 7.30 та 7.31 відповідно.

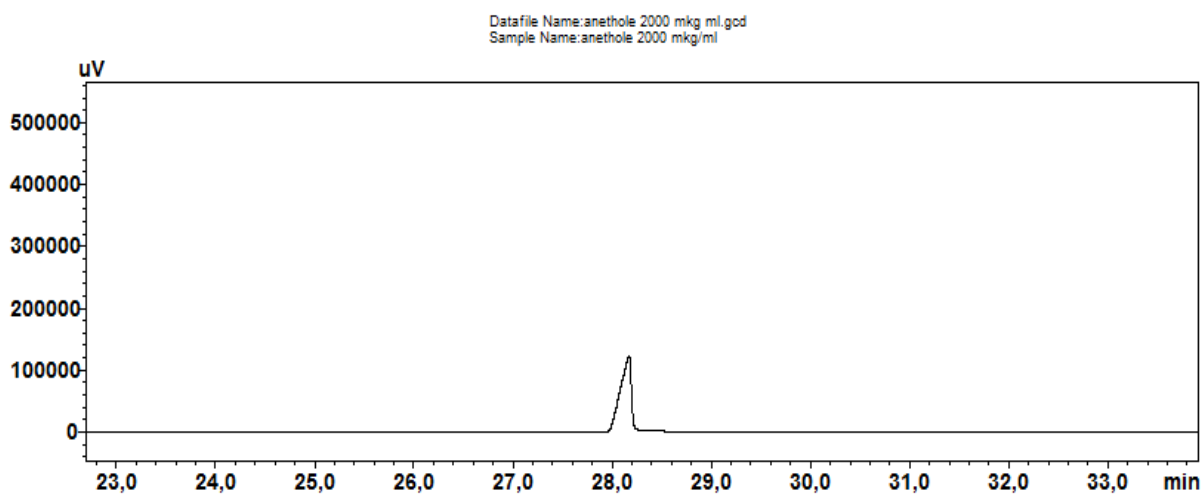


Рис. 7.30 Хроматограма анетолу

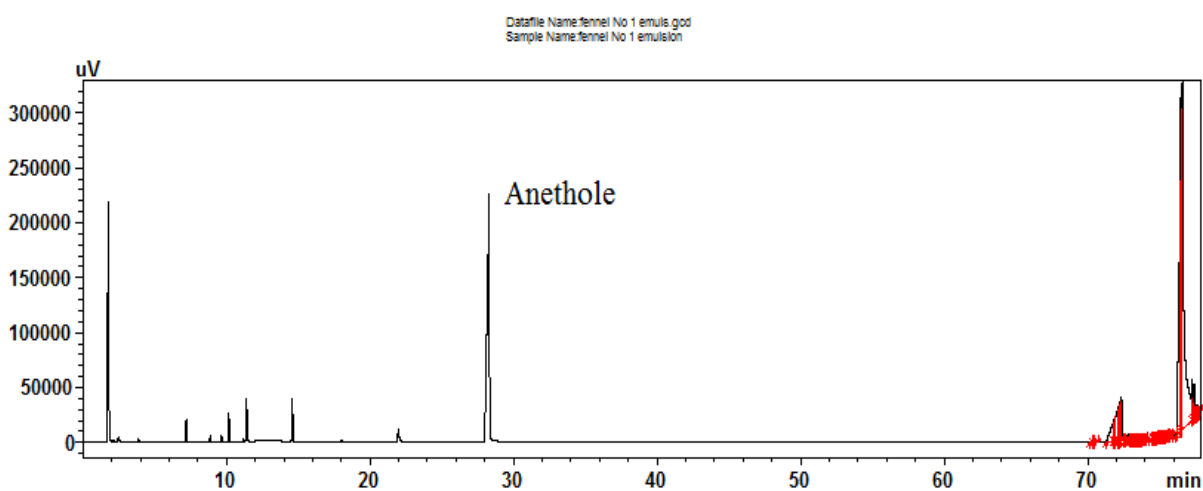


Рис. 7.31 Хроматограма кропової води

Як видно з даних хроматограми, на 28,2 хв досліді спостерігаються піки, які відповідають анетолу, якого у кроповій воді міститься 2408 мкг/мл.

7.6.1 Дослідження антимікробної активності та мікробіологічної чистоти кропової води

Враховуючи вплив мікрофлори на здорове функціонування ШКТ, зокрема в умовах швидкого формування антибіотикорезистентності, ми вирішили провести дослідження рівня та спектра антимікробної активності та МБЧ експериментальних зразків кропової води [104, 105, 261, 277]. Методики досліджень наведено у розд. 2.

Для дослідження були використані такі тест-мікроорганізми: *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *S. typhimurium* 144, *B. subtilis* ATCC 6633, *P. aeruginosa* ATCC 9027, *C. albicans* ATCC 885-653, *A. niger* ATCC 704. рН суспензії препарату в розведенні 1 : 10 у буферному розчині з натрію хлоридом і пептоном становить 7,0. Порівняльне вивчення антимікробної здатності тест-зразків кропової води (у різних концентраціях) відповідно до референс-штамів мікроорганізмів в умовах *in vitro* наведено в табл. 7.33 [33].

Таблиця 7.33

Результати дослідження антимікробних властивостей експериментального зразка кропової води ($m \pm m$), $n = 6$

Зразок, мкг/мл	Референс-штами (мінімальна пригнічувальна концентрація, мкг/мл)				
	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>K. pneumoniae</i> NCTC 5055	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>C. albicans</i> NCTC 885-65
№ 1 (1 мкг/мл)	41,66±13,88	52,08±13,88	64,10±16,12	82,53±14,11	67,73±19,09

Результати проведених досліджень (табл. 7.34) свідчать, що тест-зразок кропової води виявив широкий спектр антибактеріальної дії відносно грампозитивних, грамнегативних бактерій та грибів роду *Candida*, однак з різним рівнем антимікробної чутливості: відносно *S. aureus* становив 41,66 мкг/мл, *E. coli* – 52,08 мкг/мл, *C. albicans* – 67,7 мкг/мл.

Враховуючи визначену активність стосовно мікроорганізмів, що заселяють біотоп кишечника та можуть стати ендogenous чинниками інфекційної патології, слід визнати доцільність використання кропової води у фармакотерапії ДК як з профілактичною метою, так і у складі у комплексної терапії ФШКР. Доцільність застосування кропової води обумовлено антимікробним впливом на чинники інфекційної патології.

Дослідження проведення випробування на мікробіологічну чистоту та придатності методики проводили згідно з вимогами ДФУ 2.0 (2.6.12, 2.6.13). Під час вивчення МБЧ експериментальних зразків кропової води по 10,0 г зразка вносили окремо в мірні контейнери, доводили об'єм до 100 мл, суспендували і визначали рН середовища. Зміни рН у досліді не відбувається. Результати перевірки придатності методики випробування на мікробіологічну чистоту (визначення загального числа життєздатних аеробних бактерій на середовищі № 1) наведено у табл. 7.34.

Таблиця 7.34

**Результати перевірки придатності методики випробування
на мікробіологічну чистоту (визначення загального числа життєздатних
аеробних бактерій на середовищі № 1), КУО/мл**

Препарат	<i>S. aureus</i> ATCC 25923		<i>E. coli</i> ATCC 25922		<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	
	дослід	контроль	дослід	контроль	дослід	контроль
Вода кропова	92	100	90	100	20	23

За результатами досліджень, наведеними в табл. 7.35, експериментальний зразок кропової води в умовах випробування на мікробіологічну чистоту на живильному середовищі № 1 у розведенні 1 : 100 у присутності типової нейтралізувальної рідини не виявляє протимікробної дії на *S. aureus* ATCC 6538, *E. coli* ATCC 25922, *B. subtilis* ATCC 6633.

Результати перевірки придатності методики випробування на мікробіологічну чистоту (визначення загального числа життєздатних грибів на середовищі № 2) наведено у табл. 7.35.

Таблиця 7.35

**Результати перевірки придатності методики випробування
на мікробіологічну чистоту (визначення загального числа
життєздатних грибів на середовищі № 2), КУО/мл**

Препарат	<i>C. albicans</i> ATCC 885-653		<i>A. niger</i> ATCC 704	
	дослід	контроль	дослід	контроль
Вода кропова	85	88	30	32

Результати дослідження, наведені в табл. 7.36, показали, що тест-зразок кропової води в умовах випробування на МБЧ на живильному середовищі № 2 у розведенні 1 : 100 не виявляє пригнічувальної дії на життєздатність грибів.

Результати перевірки придатності методики випробування на МБЧ для проведення випробувань на окремі види мікроорганізмів наведено в табл. 7.36.

Таблиця 7.36

**Результати перевірки придатності методики випробування на
мікробіологічну чистоту (випробування на окремі види мікроорганізмів)**

Препарат	Середовище	<i>E. coli</i>		<i>S. typhimurium</i>	
		дослід	контроль	Дослід	контроль
Вода кропова	№ 3	+	+	+	+
Вода кропова	№ 8	<i>S. aureus</i>		<i>P. aeruginosa</i>	
		+	+	+	+

Примітка: «+» – наявність росту тест-мікроорганізмів.

За результатами досліджень, наведеними в табл. 7.37, різниці в інтенсивності росту кожного тест-мікроорганізмів у досліді і контролі не спостерігалось. Експериментальні зразки кропової води у розведенні 1 : 100 в умовах випробування на МБЧ на живильних середовищах № 3 та 8 не виявляють пригнічувальної дії на життєздатність *E. coli*, *S. typhimurium*, *S. aureus* і *P. aeruginosa*.

На основі проведених досліджень розроблено методику випробування на МБЧ, яка наведена в проєкті методів контролю якості.

Відсутність пригнічувальної дії на тест-штами аеробних бактерій у розведенні препарату 1 : 10 і тест-штами грибів у розведенні препарату 1 : 10 у типовій нейтралізуючій рідині свідчить про придатність розробленої пробопідготовки [141].

Результати МБЧ експериментального зразка кропової води, яка була визначена за розробленою методикою, наведені в табл. 7.37.

Таблиця 7.37

**Результати визначення мікробіологічної чистоти
експериментального зразка кропової води**

Препарат	Число КУО/г		Наявність в 1,0 г		
	бактерій	грибів	<i>Staphylococcus spp.</i>	<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Escherichia coli</i>
Кропова вода	< 10	< 10	Відсутні	Відсутні	Відсутні

Отже, випробовуваний експериментальний зразок кропової води відповідає вимогам ДФУ.

7.6.2 Розроблення специфікації та дослідження стабільності кропової води

За результатами проведених експериментальних досліджень розроблено специфікацію на препарат (табл. 7.38).

Таблиця 7.38

Специфікація на кропову воду

Показник	Характеристика показника якості
1	2
Опис	Рідина з опалесценцією та олійними краплями, неоднорідна, з нейтральним смаком та слабким запахом фенхелю
Ідентифікація: <i>анетол</i> <i>терпеноїди</i>	На хроматограмі досліджуваного розчину мають проявитися зони: – фіолетового кольору на рівні відповідної зони такого самого кольору хроматограми розчину порівняння (анетол); – червоно-коричневого кольору на рівні відповідної зони такого самого кольору хроматограми розчину порівняння (терпеноїди)

1	2
pH	Від 6,0 до 7,0
Маса вмісту контейнера, мл	Від 97,0 до 103,0 у пакуванні по 100,0 мл
Кількісне визначення, %	Вміст ефірної олії має бути не менше 0,004 (пряме алкаліметричне титрування)
Кількісне визначення, мкг/мл	Вміст анетолу має бути не менше 2408 (метод газової хроматографії)
Мікробіологічна чистота	Загальне число аеробних мікроорганізмів не більше 10^2 КУО/г, загальне число дріжджових та плісневих грибів не більше 10 КУО/г. Не виявлено <i>S. aureus</i> та <i>Escherichia coli</i> в 1,0 г препарату

Розроблено проєкт загальної фармакопейної статті (монографії) «Вода кропова» з метою уведення її до ДФУ.

Висновки до розділу 7

1. На підставі проведених фізико-хімічних, технологічних, реологічних, мікробіологічних досліджень розроблено склад (ефірна олія фенхелю звичайного плодів – 0,01, олія персикова – 10,0, соєвий лецитин – 10,0, вода очищена – до 100,0) мікроемульсії дитячої «Бєбіфенел», проведено її стандартизацію (опис, термо- та колоїдна стабільність, показник pH, в'язкість, однорідність маси доз, що витягаються із багатодозових контейнерів, ідентифікація (методом ТШХ доведено наявності анетолу та терпеноїдів), визначення кількісного вмісту ефірної олії (0,004–0,006 %), визначення мікробіологічної чистоти, визначення герметичності контейнера, визначення маси вмісту упаковки. Результати мікробіологічних досліджень свідчать про широкий спектр антибактеріальної дії мікроемульсії відносно грампозитивних, грамнегативних бактерій та грибів роду *Candida*. Технологічний процес складається з таких стадій: підготовчі роботи, відважування інгредієнтів, змішування інгредієнтів, фасування і оформлення препарату до відпуску. Виготовлення препарату проводиться в асептичних умовах. Технологію виготовлення емульсії апробовано

в умовах аптеки. Розроблено технологічну інструкцію на мікроемульсію дитячу «Бєбіфєнєл».

2. На підставі комплексу проведених фізико-хімічних, технологічних, реологічних, біофармацевтичних, мікробіологічних досліджень розроблено склад (єфірна олія фєнхєлю звичайного плодів – 0,66, єфірна олія кмину звичайного плодів – 0,66, кунжутна олія рафінована – 10,0, соєвий лєцитин – 10,0, пєктин яблучний – 1,0, калію сорбіт – 0,04 %, смаковий ароматизатор – «Тархун» 0,01, вода очищена – до 100,0 г) та технологію виготовлення (зважування компонентів, отримання олійного розчину, отримання водного розчину, отримання мікроемульсії, фасування мікроемульсії і маркування, упакування мікроемульсії) мікроемульсії «Єфсікол». Визначено критичні параметри, які мають підлягати моніторингу під час виготовлення препарату. Розроблено проєкт технологічного регламенту на виробництво мікроемульсії «Єфсікол» в промислових умовах.

3. Результати мікробіологічних досліджень свідчать про широкий спектр антибактеріальної дії мікроемульсії «Єфсікол» відносно грампозитивних, грамотригативних бактерій та грибів роду *Candida*. Випробовуваний експериментальний зразок мікроемульсії відповідає вимогам ДФУ за показником «Мікробіологічна чистота». Фармакологічними дослідженнями на експериментальній моделі гострого карагенінового набряку доведено виражену протизапальну активність розроблених препаратів мікроемульсії «Єфсікол», мікроемульсії «Бєбіфєнєл», кропової води.

4. На основі комплексу проведених досліджень розроблено специфікацію на мікроемульсію «Єфсікол»: опис, ідентифікація (методом ТШХ – анєтол, терпєноїди, карвон та карвєон), показник рН, в'язкість, кількісне визначення вмісту єфірної олії методом алкаліметричного титрування – не менше 1,284 %; а також методом газової хроматографії – вміст карвону не менше 2850,0 та анєтолу – 5100,0 мкг/мл; досліджено її стабільність у процесі зберігання – 2 роки у двох видах упакування (контейнери скляні та полімерні) за температури не вище 25 °С та 1 місяць за температури не вище 25 °С без

консерванту. Розроблено проєкт методів контролю якості та технологічну інструкцію на виготовлення мікроемульсії «Ефсікол» в умовах аптеки.

5. Мікробіологічними дослідженнями доведено біологічну безпечність поліекстракту сухого «Поліекс», капсул «Полімет», мікроемульсії «Біфенел», мікроемульсії «Ефсікол» шляхом біотестування дослідних зразків на клітинах *P. caudatum*. Визначено високі значення тест-параметрів щодо рухової активності клітин та швидкості їх розмноження, що свідчить про нетоксичність розроблених препаратів.

6. Розроблено проєкт загальної фармакопейної монографії «Вода кропова» з метою введення її у ДФУ.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Development of an emulsion composition with fennel and caraway essential oils for use in the combined therapy of ulcerative colitis / Oleksandr Shmalko et al. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2024;2(48):74-82. doi:<http://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.302941> (*Skopus*). (Особистий внесок: планування експерименту, участь у проведенні досліджень, узагальнення одержаних даних, написання статті).

2. Патент України № 154655 на корисну модель «Спосіб одержання лікарського засобу у формі емульсії для лікування та профілактики запальних захворювань кишечника»; заявка u 2023 02325, бюлетень № 48 від 29.11.2023 р. 5 с. (Особистий внесок: планування експерименту, проведення досліджень, узагальнення одержаних даних).

3. Патент України № 128631 на винахід «Лікарський засіб у формі емульсії для лікування запальних захворювань кишечника»; заявка a202302324, бюл. № 36 від 04.09.2024 р. 6 с. (Особистий внесок: планування експерименту, проведення досліджень, узагальнення одержаних даних).

4. Дослідження антимікробної активності та мікробіологічної чистоти кропової води / О. О. Шмалько та ін. *Health & Education*. Вип. 1. 2024. С. 143–148.

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2024.1.19> (Особистий внесок: планування експерименту, участь в узагальненні одержаних даних, формулювання висновків та перспектив, участь у написанні статті).

5. Шмалько О. О., Боднар Л. А. Обґрунтування складу та технології отримання у лабораторних умовах мікроемульсії для застосування в педіатрії. *Вісник фармації*. 2024. № 1(107). С. 34–41. <https://doi.org/10.24959/nphj.24.138> (Особистий внесок: планування експерименту, узагальнення одержаних даних, формулювання висновків та перспектив, написання статті).

6. Шмалько О. О., Філімонова Н. І., Вишневська Л. І. Мікробіологічні дослідження з розроблення складу мікроемульсії протизапальної та антимікробної дії. *Фармацевтичний журнал*. 2024. № 3. С. 66-78. DOI: 10.32352/0367-3057.3.24.06 (Особистий внесок: планування експерименту, узагальнення одержаних даних, формулювання висновків та перспектив, написання статті).

7. Fylypiuk O., Shmalko O., Vyshnevskaya L. Aqua foeniculi: different approaches to the compounded technology. *PharmacologyOnline*. Vol. 3. 2021. P.1256–1264. <http://pharmacologyonline.silae.it> ISSN : 1827-8620 (*Skopus*). (Особистий внесок: планування експерименту, участь у узагальненні одержаних даних та написанні статті).

8. Шмалько О. О. Щодо сучасного стану розроблення лікарських препаратів у формі мікроемульсій. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології, присвячена 100-річчю з дня народження Д. П. Сала* : матеріали III Міжнар. наук.-практ. конф. (м. Харків, 24 листоп. 2023 р.). Х. : НФаУ. 2023. С. 492-493.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування та експериментальне вирішення наукової проблеми фармацевтичної розробки лікарських препаратів (твердих желатинових капсул, мікроемульсій для дітей та дорослих) на основі рослинної сировини для застосування у комплексній терапії хронічного неспецифічного виразкового коліту. Створено, стандартизовано і запропоновано для застосування в практичній медицині субстанцію рослинного походження – поліекстракт сухий «Поліекс».

1. За результатами проведених досліджень, аналізу вітчизняного фармацевтичного ринку та даних наукової і довідникової літератури обґрунтовано доцільність застосування компонентів природного походження для розроблення лікарських препаратів з метою використання у комплексній терапії хронічного неспецифічного виразкового коліту.

2. Визначено методологічний підхід до фармацевтичної розробки твердих желатинових капсул з метою застосування в комплексній терапії хронічного неспецифічного виразкового коліту, мікроемульсій для дітей та дорослих на основі рослинної сировини для використання під час запальних захворювань кишечника.

3. За результатами докінгу відібрано шість перспективних лікарських рослин з найвищим вмістом біологічно активних речовин протизапальної дії: оман високий, цикорій дикий, грицики звичайні, фенхель звичайний, хвощ польовий, вероніка лікарська. За результатами попередніх власних та досліджень інших науковців ми обрали ще петрушки кучерявої плоди, нагідок лікарських квітки, кропиви дводомної листя, вовчого тіла болотяного кореневища з метою посилення кровоспинної, ранозагоювальної, спазмолітичної, анальгезувальної, вітрогінної, андрогенної, регенераційної, десенсибілізувальної дії, що сприятиме кращій фармакотерапії хронічного неспецифічного виразкового коліту.

4. Проведено дослідження щодо отримання субстанції рослинного походження – поліекстракту сухого. Експериментально обґрунтовано доцільність застосування методу фільтраційної екстракції; екстрагент – 20 % етанол; швидкість екстракції – 2-3 мл/хв; співвідношення сировина : екстрагент (DER) – 1 : 10. Технологію отримання поліекстракту сухого апробовано в умовах промислового виробництва ПАТ «ХФЗ «Червона зірка».

5. На підставі методу математичного планування експерименту, фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних та біологічних досліджень теоретично обґрунтовано та експериментально підтверджено склад твердих желатинових капсул «Полімет» (поліекстракту сухого «Поліекс» – 80 мг, МКЦ 101 – 145 мг, аеросилу – 3 мг, тальку – 2 мг на одну капсулу).

6. На підставі методу математичного планування експерименту, фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних та біологічних досліджень теоретично обґрунтовано та експериментально підтверджено склад мікроемульсії для дітей «Бєбіфєнєл» (єфірна олія фєнхєлю звичайного плодів – 0,01, олія персикова – 10,0, соєвий лєцитин – 10,0, вода очищена – до 100,0) та мікроемульсії для дорослих «Ефсікол» (єфірна олія фєнхєлю звичайного плодів – 0,66, єфірна олія кмину звичайного плодів – 0,66, кунжутна олія рафінована – 10,0, соєвий лєцитин – 10,0, пєктин яблучний – 1,0, калію сорбіт – 0,04 %, смаковий ароматизатор – «Тархун» 0,01, вода очищена – до 100,0 г).

7. За результатами оцінки ризиків встановлено основні критичні параметри для виготовлення розроблених лікарських препаратів у формі капсул та мікроемульсій, розроблено раціональну технологію їх одержання та складено технологічні схеми виробництва. Технологію отримання капсул «Полімет» апробовано в умовах промислового виробництва ПАТ «ХФЗ «Червона зірка»; мікроемульсій «Бєбіфєнєл» та «Ефсікол» – в умовах аптек з екстемпоральним виготовленням препаратів.

8. Досліджено стабільність твердих желатинових капсул «Полімет», мікроемульсії для дітей «Бєбіфєнєл» та мікроемульсії для дорослих «Ефсікол», визначено відповідність показників їх якості вимогам ДФУ, визначено умови

і термін їх зберігання – 2 роки за температури, що не перевищує 25 °С: «Полімет» по 10 капсул у блістері з плівки полівінілхлоридної та фольги алюмінієвої друкованої лакованої; «Ефсікол» у двох видах упакування (контейнери скляні та полімерні). На підставі проведених експериментальних випробувань основних показників якості запропонованих лікарських препаратів розроблено відповідні специфікації, що внесені до проєктів МКЯ.

9. Фармакологічними та мікробіологічними дослідженнями визначено протизапальну, антиоксидантну, репаративну та антимікробну активність рослинного поліекстракту сухого «Поліекс», твердих желатинових капсул «Полімет»; протизапальну та антимікробну активність мікроемульсії «Бєбіфєнєл», мікроемульсії «Ефсікол», а також біологічну безпечність розроблених препаратів.

10. Розроблено проєкт монографії «Вода кропова» з метою введення її у ДФУ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Алмакаєв М. С., Башура О. Г., Сіденко Л. М. Оцінювання ризиків на етапі фармацевтичної розробки комбінованого препарату у формі капсул. *Вісник фармації*. 2021. № 2. С. 75-84. DOI : 10.24959/nphj.21.54.
2. Аналіз структури патології органів шлунково-кишкового тракту у дітей / К. В. Волошин та ін. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2021. Вип. 8. С. 22–31. DOI: 10.26565/2617-409X-2021-8-02
3. Аналіз тенденцій та необхідності екстемпорального виготовлення лікарських форм в аптеках під час воєнного часу та пандемії COVID-19 в Україні / О. М. Заліська та ін. *Фармацевтичний журнал*. 2023. № 4. С. 14–26. DOI: 10.32352/0367-3057.4.23.02
4. Анохіна Г. А., Харченко В. В., Червак І. М. Особливості впливу рослинних засобів на функціональний стан кишечника при лікуванні хворих із запором. *Сучасна гастроентерологія*. 2018. № 1. С. 61–66. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/SGastro_2018_1_10 (дата звернення: 22.02.2024).
5. Антибіотикорезистентність умовно-патогенних мікроорганізмів: Актуальність, умови виникнення, шляхи подолання / Л. Б. Романюк та ін. *Інфекційні хвороби*. 2019. № 4(98). С. 63–71.
6. Баула О. П., Деркач Т. М. Забезпечення якості лікарських засобів рослинного походження: стан та перспективи. *Фармацевтичний часопис*. 2017. № 2. С. 79–78.
7. Белоусова О. Метеоризм у детей и подростков (функциональное гастроинтестинальное расстройство или симптом органической патологии). *З турботою про дитину*. 2018. № 3. С. 6–10.
8. Белоусов Ю. В. Гастроэнтерология детского возраста. Харків : Консул, 2000. 528 с.
9. Боднар Л. А., Половко Н. П. Дослідження з розробки складу самоемульгувальних композицій з симвастатином. *Вісник Фармації*. 2023. № 1 (105). С. 32–37. DOI: 10.24959/nphj.23.104

10. Боднар Л. А., Половко Н. П. Експериментальне обґрунтування складу самоемульгуючих композицій. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : матеріали I Міжнар. наук.-практ. конф. Харків :НФаУ, 2021. С. 81–85.

11. Боднар Л. А., Половко Н. П. Обґрунтування вибору допоміжних речовин до складу самоемульгуючих композицій. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали V Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 26 листоп. 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 110–111.

12. Боднар Л. А., Половко Н. П. Теоретичний аналіз досвіду використання поверхнево-активних речовин в складі самоемульгуювальних композицій. *Сучасні досягнення фармацевтичної справи* : зб. наук. пр. Вип. 1. Харків : НФаУ, 2022. С. 101–104.

13. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів: метод. рек. МОЗ України / Ю. Л. Волянський та ін. Київ, 2004. 38 с.

14. Вишневська Л. І., Постой В. В. Розробка складу та технології комбінованого гелю з рослинними екстрактами. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2019. № 1 (57). С. 4–10. DOI: 10.24959/uekj.19.8

15. Вишневська Л. І., Филипюк О. М. Фенхель звичайний (*Foeniculum vulgatum* L.) у медицині та фармації. *Екстемпоральні прописи. Фітопрепарати* : метод. рек. Харків : НФаУ, 2022. 42 с.

16. Вишневська Л. І., Шмалько О. О. Біофармацевтичні та мікробіологічні дослідження твердих желатинових капсул із багатокомпонентним рослинним сухим екстрактом. *Український біофармацевтичний журнал*. 2019. № 2 (59). С. 22–26.

17. Вишневська Л. І., Шмалько О. О., Солдатов Д. П. Дослідження з розробки багатокомпонентного екстракту урохолуму сухого та його фармако-технологічних показників. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2019. № 2 (58). С. 16–21. DOI: 10.24959/uekj.19.19

18. Волкова О. Н. Младенческая колика у детей: взгляд с позиции Римских критериев IV. *Педиатрия. Восточная Европа*. 2018. Т. 6, № 3. С. 489–495.

19. Гарифуліна М. А., Воронкова О. С., Шевченко Т. М., Вінніков А. І. Характеристика стафілококів та їх роль у патології дітей. *Вісник Дніпропетровського університету. Біологія, медицина*. 2014. № 5(2). С. 115–120.
20. Гарна О. В., Ветров П. П., Георгіянц В. А. Взаємозв'язок основних технологічних параметрів рослинної сировини. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2012. № 1. С. 54–57.
21. Гладух Є. В., Буряк О. В., Чуєшов В. І. Вибір допоміжних речовин при розробці комбінованих крапель симетикону та екстракту фенхелю. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку*: матеріали XII наук.-практ. INTERNET-конф., м. Харків, 22 трав. 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 219–220.
22. Гладух Є. В., Чуєшов В. І. До питання розробки фармацевтичних препаратів у вигляді мікроемульсій. *Вісник фармації*. 2002. № 2(30). С. 16–17.
23. Гендерні та вікові особливості морфологічного стану слизової оболонки товстої кишки хворих на хронічні запальні захворювання кишечника / Ю. А. Гайдар та ін. *Гастроентерологія*. 2020. Т. 54, № 1. С. 24–29.
24. Горобець А. О. Неспецифічний виразковий коліт у дітей. *Перинатологія і педіатрія*. 2015. № 1. С. 74–80.
25. Гюльмамедов Ф. І., Томашевський М. І., Ярош А. М. Перспективи сучасної фізичної реабілітації хворих на неспецифічний виразковий коліт. *Педагогіка, психологія та медико-біологічні проблеми фізичного виховання і спорту*: наук. моногр. / за ред. проф. Єрмакова С. С. Харків : ХДАДМ (ХХПІ), 2008 (6). С. 229–242.
26. Дані Всесвітньої організації охорони здоров'я про поширення хвороб органів травлення у світі. URL: https://www.who.int/health-topics/digestive-diseases#tab=tab_1
27. Дані Міністерства охорони здоров'я України про поширення хвороб органів травлення. URL: <https://moz.gov.ua/article/health/zdorove-ukrajin-civ-stan-za-2020-rik>
28. Джуренко Н. І., Машковська С. П., Паламарчук О. П. Нагідки лікарські (*Calendula officinalis* L.) в медицині, косметології, кулінарії та садовому

дизайні. *Етноботанічні традиції в агрономії, фармації та садовому дизайні* : матеріали III Міжнар. наук. конф., присвяч. Міжнародному року здоров'я рослин. Умань, 2020. С. 83–91.

29. Дзюблик І. В., Коваль А. С. Технологічні дослідження лікувально-косметичної емульсії як чинник впливу на фармакокінетичну активність м'яких лікарських форм. *Український журнал військової медицини*. 2023. № 4. С. 111–119. DOI: 10.46847/ujmm.2023.4(4)-111

30. Державна Фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.; 2015. Т. 1. 1128 с.

31. Дмитрієвський Д. І., Гербіна Н. А., Смородська В. В. Розробка емульсії скипидару: хімічні, фізико-хімічні та технологічні аспекти. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : зб. наук. пр. 2018. Вип. 4. С. 72–75.

32. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студентів вищ. фармац. навч. закл. / авт. уклад.: І. М. Перцев та ін. ; за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2010. 600 с.

33. Дослідження антимікробної активності та мікробіологічної чистоти кропової води / О. О. Шмалько та ін. *Health & Education*. 2024. Вип. 1. С. 143–148. DOI: 10.32782/health-2024.1.19

34. ДСТУ 4765:2007. Креми косметичні. Загальні технічні умови. Київ : Держспоживстандарт України, 2008. 12 с.

35. ДСТУ 4492:2005. Олія соняшникова. Технічні умови. Офіц. вид. ; чинний від 01.01.2007. Київ : Держспоживстандарт України, 2006. 26 с.

36. Дудіна О. О., Терещенко А. В. Ситуаційний аналіз стану здоров'я дитячого населення. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я*. 2014. № 2 (60). С. 49–57.

37. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів / В. М. Коваленко та ін. *Доклінічні дослідження лікарських засобів* :

метод. рек. / за ред. член-кор. АМН України О. В. Стефанова. Київ : Авіцена, 2001. С. 295.

38. Журавльова Л. В., Сікало Ю. К., Олійник М. О. Клінічний випадок вторинного остеопорозу у пацієнта з неспецифічним виразковим колітом. *Патологія*. 2022. Т. 17, № 3 (50). С. 423–430.

39. Журавльова Л. В., Шеховцова Ю. О. Етіопатогенетичні аспекти формування функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту: акцент на зміни кишкової проникності. *Сучасна гастроентерологія*. 2021. № 2. С. 79-86.

40. Загорский С. Э. Проблема младенческих кишечных колик: современный взгляд. *Педиатрия. Восточная Европа*. 2018. Т. 6, № 2. С. 297–307.

41. Звягинцева Т. Д., Гриднева С. В. Неспецифический язвенный колит: современное состояние проблемы. *Здоров'я України*. 2015. № 21/1. URL: <http://health-ua.com/article/17897> (дата звернення: 22.10.2024).

42. Іванько О. Г., Скрипникова Я. С. Інфекція *Candida albicans* – найбільш розповсюджене грибкове захворювання у дітей. URL: https://health-ua.com/inf_zabolevaniya/gribkovi-infekciyi/68507-nfektcyia-Candida-albicans-najblsh-rozpovsyudzhene-gribkove-zahvoryuvannya-u (дата звернення: 22.10.2024).

43. Інфекційна захворюваність населення України / Центр громадського здоров'я України. URL: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/inshi-infekciyni-zakhvoryuvannya/infekciyna-zakhvoryuvanist-naselennya-ukraini> (дата звернення: 22.10.2024).

44. Кисельова К. Є., Шмалько О. О., Вишневська Л. І. Ефірна олія як активний фармацевтичний інгредієнт у фармацевтичній розробці. *Фармако-економіка в Україні: стан та перспективи розвитку* : матеріали XII наук.-практ. інтернет-конф. Харків : НФаУ, 2020. С. 247.

45. Коліт: симптоми і ознаки, класифікація, лікування, огляд препаратів, профілактика / Медичний портал. URL: <http://afterstudy.com.ua/kolit-symptomu-i-oznaky-klasyfikatsiya.html>

46. Кольки у немовлят: сучасні погляди на відому проблему / О. М. Горленко та ін. *Проблеми клінічної педіатрії*. 2017. № 1/2. С. 15–19.

47. Козир Г. Р., Васенда М. М. Вибір допоміжних речовин для одержання маси для капсулювання із сухим екстрактом чорнобривців. *Медична та клінічна хімія*. 2024. Т. 25, № 4. С. 113–117. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2023.i4.14382

48. Козловська А. Неспецифічний виразковий коліт: 5 речей, які потрібно знати. *Український медичний часопис*. 2019. URL: <https://umj.com.ua/uk/novyna-137731-nespetsifichnij-virazkovij-kolit-5-rechej-yaki-potribno-znati>. (дата звернення: 22.10.2024).

49. Котвіцька А. А., Цубанова Н. А., Кононенко Н. М., Просяник Л. Ф. Екофармація – новий міждисциплінарний напрямок. Методологія. Перспективи розвитку. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2018. Т. 4, № 1. С. 3–11.

50. Кривов'яз О. В., Голод А. С. Обґрунтування складу і раціональної технології дитячих емульсій. *Фармацевтичний журнал*. 2011. № 3. С. 38–42. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/pharmazh_2011_3_9 (дата звернення: 22.10.2024).

51. Кривов'яз О. В., Голод А. С. Персональні ліки» як раціональний шлях відродження екстемпоральної рецептури в Україні. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2011. Вип. 24, № 2. С. 81–83. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/apfimntp_2011_24_2_25 (дата звернення: 22.10.2024).

52. Кривов'яз О. В., Томашевська Ю. О., Голод А. С. Сучасний стан і перспективи лікування кишкової коліки у немовлят. *Запорозький медичний журнал*. 2012. № 4. С. 101–103. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zmzh_2012_4_32 (дата звернення: 22.10.2024).

53. Крищишин А. П., Камінський Д. В., Лесик Р. Б. Створення інноваційних лікарських засобів (підходи та методологія *drug design*) – одне з ключових питань сучасної фармацевтичної освіти. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 2015. Т. 13, вип. 1 (49). С. 49–58.

54. Кучмістов В. О., Кучмістова О. Ф., Шматенко В. В. Фармацевтичне дослідження природньої вільнодисперсної багатокомпонентної системи. *Військова медицина України*. 2018. Т. 18, № 1. С. 91–96.

55. Лебединець В. О., Курінна М. В. Оцінка ризиків на етапі фармацевтичної розробки лікарського засобу індопрес ретард у таблетованій формі. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2016. № 4 (48). С. 11–19. DOI: 10.24959/uekj.16.43
56. Лисюк Ю. С., Когут Л. М., Романчак Д. Л., Войтович О. В. Псевдомембранозний коліт – практичні аспекти діагностики і лікування (короткий огляд літератури). *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2017. № 4. С. 96–101.
57. Литвинова О. Н., Крилова Г. О. Аналіз особливостей поширеності та захворюваності хвороб органів травлення серед дітей. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2023. № 4 (98). С. 18-22. DOI 10.11603/1681-2786.2023.4.14421
58. Лікарський засіб у формі емульсії для лікування запальних захворювань кишечника : пат. України на винахід 128631. № а202302324; заявл. 06.12.23 р.; опубл. 04.09.2024 р., Бюл. № 36.
59. Лікарський засіб у формі капсул для лікування та профілактики хронічного неспецифічного виразкового коліту : пат. України на винахід 128616. № а202302472; заявл. 23.05.2023 р.; опубл. 28.08.2024 р., Бюл. № 35.
60. Лікарські засоби. Випробування стабільності: Настанови з якості: Настанова 42-3.3-2004 / В. Георгієвський та ін. Київ : МОЗ України, 2004. 60 с.
61. Лікарські засоби. Належна виробнича практика: настанови з якості : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2015 / М. Ляпунов та ін. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2015. 315 с.
62. Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції : настанови з якості : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2014. / М. Ляпунов та ін. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2014. 41 с.
63. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 / розроб.: М. Ляпунов та ін. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2020. 356 с.

64. Лікарські засоби: Настанова щодо допоміжних речовин у реєстраційному досьє на лікарський засіб : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.6:2023/ МОЗ України. Офіц. вид. Київ : МОЗ України, 2023. 33 с.

65. Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності: Настанови з якості : Настанова 42-3.2:2004 / В. Георгієвський та ін. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2004. 40 с.

66. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8). Стандартизація фармацевтичної продукції : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 / розроб.: М. Ляпунов та ін. Вид. офіц. Київ : МОЗ України; МОРІОН, 2011. 33 с.

67. Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9) : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 / розроб.: М. Ляпунов та ін. Вид. офіц. Київ: МОЗ України, 2011. 26 с.

68. Лікарські засоби. Формалізоване загальне оцінювання ризиків з метою встановлення відповідної належної виробничої практики для допоміжних речовин, використовуваних в лікарських препаратах для людини (видання офіційне) настанови з якості : Настанова СТ-Н МОЗУ 42–4.8:2016 / О. Безугла та ін. Київ : МОЗ України, 2016. 14 с.

69. Лікарські рослини. Енциклопедичний довідник / за ред. А. М. Гроздінського. Київ : УРЕ, 1991. 544 с.

70. Матрук Д. Лікування функціональних колік у немовлят. *Ліки України*. 2018. № 1(217). С. 62-64.

71. Лупак О. М., Антоняк Г. Л. Біологічно активні речовини суцвіть Нагідок лікарських (*Calendula officinalis* L.), культивованих в умовах передкарпаття. *The development of nature sciences: problems and solutions: Conference Proceedings*. Brno : Baltija Publishing, 2018. Р. 11-14.

72. Місник В. П., Клименко Л. О. Функціональні порушення травного тракту у дітей грудного віку та можливості їх корекції. *Сучасна педіатрія*. 2006. № 1(10). С. 155–157.

73. Медико-соціологічне дослідження способу життя і його впливу на здоров'я людини / В. Й. Шатило та ін. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я*. 2022. № 3. С. 16–21.

74. Медичний портал. URL: <http://afterstudy.com.ua/kolit-symptomu-i-oznaky-klasyfikatsiya.html>

75. Мнушко З. М., Хижняк Т. О., Страшний В. В. Ефективність взаємозв'язку маркетингових комунікацій та фармакоекономічних досліджень. *Клінічна фармація*. 2003. № 1. С. 4-8.

76. Монографії ВООЗ про лікарські рослини, що широко використовуються в Нових незалежних державах (ННД) SMPvol5_R.indd і 30.06.10 14:32 / WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2010

77. Наказ МОЗ України № 944 від 14.12.2009 р. Про затвердження порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0972-01#Text> (дата звернення: 22.10.2024).

78. Наказ МОЗ України № 167 Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» від 05.04.2007 р. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0167282-07#Text>. (дата звернення: 22.10.2024).

79. Наказ МОЗ України № 330 від 26.02.2024 р. Про внесення змін до деяких наказів Міністерства охорони здоров'я України. Київ : МОЗ України, 2024. 6 с.

80. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015 Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек. Київ : МОЗ України, 2015. 109 с.

81. Настанова щодо допоміжних речовин у реєстраційному досьє на лікарський засіб : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.6:2023 / Міністерство охорони здоров'я України. Офіц. вид. Київ : МОЗ України, 2023. 33 с.

82. Немченко А. С., Балинська М. В. Маркетингові дослідження ринку лікарських засобів для комплексного лікування гострих кишкових інфекцій вірусної етіології у дітей. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2017. Т. 3, № 2. С. 70–79.

83. Нестеровська О. Кольки у немовлят: диференційна діагностика та лікування. *Педіатрія*. 2022. № 1(62)-2(63). С. 9.

84. Оптимізація процесу використання лікарської рослинної сировини / І. В. Павлюк та ін. *Науковий вісник НЛТУ України*. 2015. № 25(6). С. 216–220.
85. Основні показники здоров'я населення та діяльності закладів охорони здоров'я Харківської області за 2018–2019 рр. Харківський обласний інформаційно-аналітичний центр медичної статистики. Департамент охорони здоров'я Харківської обласної державної адміністрації. Харків, 2020. URL: http://khomiac.org/doc/Pokaznyky_2019.pdf. (дата звернення: 22.10.2024).
86. Пелех І. Р., Білоус С. Б. Сучасні підходи до застосування емульгаторів та консервантів у складі дерматологічних лікарських засобів. *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 3. С. 52–57. DOI: 10.11603/2312-0967.2018.3.9453.
87. Покращення розчинності важкорозчинних у воді субстанцій: самоемульгувальні системи доставки ліків : наук. метод. рек. / уклад.: Л. А. Боднар, Н. П. Половко. Харків : НФаУ, 2023. 52 с.
88. Порівняльна характеристика експериментальних моделей хронічного коліту, що відтворюється в умовах *in vivo* / О. В. Бабенко та ін. *Медицина сьогодні і завтра*. 2022. Т. 91, № 1. DOI: 10.35339/msz.2022.91.1.bbn
89. Приходько В. Ю. Особливості захворювань товстої кишки у пацієнтів літнього віку. *Ліки України*. 2009. № 6 С. 48–54.
90. Про затвердження вимог до харчових ароматизаторів, вимог до харчових добавок та вимог до харчових ензимів : Наказ МОЗ України від 08.01.2024 р. № 45. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0119-24#Text> (дата звернення: 22.10.2024).
91. Розроблення складу капсул на основі сухого екстракту шавлії мускатної та специфікації контролю якості / Холов Сафаралі та ін. *Health & Education*. 2024. № 1. С. 136-142.
92. Рингач Н. О., Керецман А. О. Хвороби органів травлення: історичні паралелі змін класифікації та епідеміологічної ситуації. *Сімейна медицина*. 2015. № 4(60). С. 137–141.
93. Салманов А. Г., Трохимчук В. В., Вернер О. М. Антимікробна резистентність глобальна проблема. *International journal of antibiotics and probiotics*. 2018. № 4. Р. 6–19.

94. Самборський О. С., Слободянюк М. М., Євтушенко О. М. Обґрунтування методологічного підходу до визначення сили ринкових позицій лікарських засобів на прикладі противиразкових препаратів. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2020. Т. 6, № 4. С. 60–71.

95. Семченко К. В., Вишневська Л. І. Методологічні підходи до розроблення складу капсул «Фітогельмін». *Фармацевтичний журнал*. 2020. Т. 75, № 6. С. 78–85.

96. Сергиенко Е. И. Хронические воспалительные заболевания кишечника и вирусные инфекции. *Сучасна гастроентерологія*. 2017. № 6(98). С. 76–83.

97. Сілаєва Л. Ф., Шмалько О. О., Вишневська Л. І., Кисельова К. Є. Мікробіологічні дослідження ефірної олії низки лікарських рослин щодо рівня їх антимікробної дії. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : матеріали VIII Міжнарод. наук.-практ. конф., м. Харків, 7–8 листоп. 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. Вип. 6. С. 416–419.

98. Смойловська Г. П. Хромото-мас-спектрометричне визначення летких компонентів кропиви дводомної (*Urtica dioica* L.). *Фармацевтичний журнал*. 2015. № 6. С. 73–77.

99. Смойловська Г. П., Малюгіна О. О., Єренко О. К., Хортецька Т. В. Дослідження вмісту карбонових кислот у траві грициків звичайних (*Capsella bursa-pastoris* (L.) Medik.). *Фармацевтичний журнал*. 2022. Т. 77, № 1. С. 86–93. DOI: 10.32352/0367-3057.1.22.08

100. Спосіб одержання лікарського засобу у формі емульсії для лікування та профілактики запальних захворювань кишечника: пат. 154655 України. № u202302325; заявл. 16.05.2023 ; опубл. 29.11.2023, бюл. № 48/2023.

101. Спосіб одержання багатокомпонентного лікарського засобу у формі капсул для лікування та профілактики хронічного неспецифічного виразкового коліту: пат. 154760 України. № a202302470; заявл. 23.05.2023; опубл. 13.12.2023 р., бюл. № 50.

102. Стан здоров'я дитячого населення – майбутнє країни (частина 1) / Ю. Г. Антипкін та ін. *Здоров'я дитини*. 2018. Т. 13, № 1. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/45740>. (дата звернення: 22.10.2024).

103. Степанов Ю. М., Скирда Ю. М., Петишко О. П. Хвороби органів травлення – актуальна проблема клінічної медицини. *Гастроентерологія*. 2019. Т. 53, № 1. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/47597> (дата звернення: 22.10.2024).

104. Степанов Ю. М., Скирда Ю. М., Петишко О. П. Хронічні запальовальні захворювання кишечника: особливості епідеміології в Україні. *Гастроентерологія*. 2017. Т. 51, № 2. С. 97–105.

105. Степанов Ю. М., Сімонова О. В. Характеристика ендоскопічної картини товстої кишки у хворих на неспецифічний виразковий коліт залежно від гендерних і вікових особливостей. *Медичні перспективи*. 2018. Т. 23, 2 ч. 1. С. 118.

106. Степанов Ю. М., Федорова Н. С. Ефективність рифаксиміну у корекції синдрому надлишкового бактеріального росту при хронічних запальних та функціональних захворюваннях кишечника. *Гастроентерологія*. 2019. Т. 54, № 1. С. 49–54. DOI: 10.22141/2308-2097.53.4.2019.182740.

107. Сучасна фітотерапія : навч. посіб. / С. В. Гарна та ін. Харків : Друкарня Мадрид, 2016. 580 с.

108. Сучасні підходи до корекції метеоризму в дітей раннього віку / О. Г. Шадрін та ін. *Здоров'я ребенка*. 2018. Т. 13, № 2. С. 38–45.

109. Сучасні підходи до лікування кишкових кольок у дітей з харчовою непереносимістю. *Современная педиатрия* / О. Г. Шадрін та ін. 2015. № 3(67). С. 163–169.

110. Ткачук О. М., Шмалько О. О., Нестерук Т. М., Вишнеvsька Л. І. Розроблення технології виготовлення лікарського препарату з фенхелю звичайного плодів у фільтр-пакеті. *Вісник фармації*. 2023. № 2(106). С. 25–30. DOI: 10.24959/nphj.23.116

111. Тягар хвороб органів травлення. Висновки з дослідження глобального тягара хвороб у 2019 році. URL: <https://phc.org.ua/news/tyagar-khvorob-organiv-travlennya-visnovki-z-doslidzhennya-globalnogo-tyagarya-khvorob-u-2019>. (дата звернення: 22.10.2024).

112. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної(спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги запальні захворювання кишечника(хвороба крона, виразковий коліт : Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 11.02.2016 № 90. URL: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2016_90_Krona/2016_90_YKPMO_Kron.pdf

113. Фадєєнко Г. Д., Соломенцева Т. А. Лікування виразкового коліту: фокус на прихильність до терапії. *Сучасна гастроентерологія*. 2020. № 5(115). С. 38–44.

114. Фармацевтична енциклопедія / НАН України, НАМН України, НФаУ; ред. рада: В. П. Черних (голова). 2-ге вид., переробл. і доповн. Київ : МОРІОН, 2010. 1632 с.

115. Филипюк О. М., Вишневська Л. І. Біофармацевтичні та мікробіологічні дослідження настоїв фенхелю звичайного плодів. *Вісник фармації*. 2022. № 2 (104). С. 21-25. DOI: 10.24959/nphj.22.96

116. Филипюк О. М., Вишневська Л. І. Дослідження деяких фармакотехнологічних, фізико-хімічних та фармакогностичних властивостей фенхелю звичайного (*Foeniculum vulgare*) плодів. *Фармацевтичний журнал*. 2022. № 4. С. 84–91.

117. Филипюк О., Шмалько О., Вишневська Л. Аналіз асортименту препаратів, що застосовуються при функціональних шлунково-кишкових розладах, на фармацевтичному ринку України. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2021. № 3. 70–78. DOI: 10.24959/sphhcj.21.238

118. Харченко Н. В. Классификация, особенности течения, алгоритма диагностики заболеваний кишечника. *Сучасна гастроентерологія*. 2005. № 1(21). С. 33–41.

119. Харчова непереносимість у патогенезі функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту в дітей раннього віку: підходи до діагностики та лікування / О. Г. Шадрін та ін. *Перинатология и педиатрия*. 2016. № 1(65). С. 104–111.
120. Хоменко В. Є. Дискусійні питання малюкової кольки (у світлі Римських критеріїв IV). *Дитячий лікар*. 2017. № 3. С. 15–17.
121. Хохленкова Н. В., Ярних Т. Г., Буряк М. В. Експериментальне обґрунтування основних параметрів екстракції кори дуба. Повідомлення 1. *Вісник фармації*. 2009. № 4(60). С. 35–38.
122. Черних В. П., Половко Н. П. Реалії та перспективи екстемпорального виробництва ліків в Україні. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : зб. наук. пр. Харків : НФаУ, 2017. Вип. 2. С. 3–7.
123. Шмалько О. О., Боднар Л. А. Обґрунтування складу та технології отримання у лабораторних умовах мікроемульсії для застосування в педіатрії. *Вісник фармації*. 2024. № 1(107). С. 34–41. DOI: 10.24959/nphj.24.138
124. Шмалько О.О. Боднар Л.А. Розробка методик ідентифікації й кількісного визначення суми флавоноїдів у складі рослинного поліекстракту. *Modern chemistry of medicines* : матеріали Міжнар. Internet-конф. до 85-річчя з дня народження професора Петра Овксентійовича Безуглого, м. Харків, 25 верес. 2024 р. Харків : НФаУ, 2024. С. 133.
125. Шмалько О. О., Вишневська Л. І. Актуальність розроблення препаратів у формі мікроемульсій для використання в дитячій практиці. *Сучасна фармація: реалії сьогодення та перспективи розвитку* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Одеса, 9–12 квіт. 2024 р. Одеса, 2024. С. 168–170.
126. Шмалько О. О. Вишневська Л. І. Використання емульгаторів у складі фармацевтичних емульсій. *Індустрія 4.0 :сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі з нагоди 95-річчя І. М. Перцева* : матеріали I Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 16 трав. 2024 р. Харків : НФаУ, 2024. С. 255–258.

127. Шмалько О. О., Вишневська Л. І. Дизайн експериментальних досліджень при отриманні багатокомпонентних екстракційних субстанцій та препаратів. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології*: матеріали X Міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. 60-річчю з дня народж. д-ра фармацевт. наук, проф. Гладуха Є. В., м. Харків, 10–11 трав. 2023 р. Харків : НФаУ, 2023. С. 10–15.

128. Шмалько О. О., Вишневська Л. І. Дослідження з розроблення методик аналізу мікроемульсії «Ефсікол». *Індустрія 4.0 : сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі з нагоди 95-річчя І. М. Перцева*: матеріали I Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 16 трав. 2024 р. Харків : НФаУ, 2024. С. 214–218.

129. Шмалько О. О., Вишневська Л. І. Дослідження з розроблення методик кількісного визначення біологічно активних речовин у екстракті рідкому. *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження*: матеріали VI Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 12 квіт. 2024 р. Харків : НФаУ, 2024. С. 194.

130. Шмалько О. О., Вишневська Л. І. Дослідження з розроблення складу капсул з екстрактом сухим багатокомпонентним. *Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи*: матеріали IX Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 25 квіт. 2024 р. Харків : НФаУ, 2024. С. 206–207.

131. Вишневська Л. І., Шмалько О. О. Біофармацевтичні та мікробіологічні дослідження твердих желатинових капсул із багатокомпонентним рослинним сухим екстрактом. *Український біофармацевтичний журнал*. 2019. № 2 (59). С. 22–26.

132. Шмалько О. О., Вишневська Л. І. Мікробіологічні дослідження препарату у формі твердих желатинових капсул «Полімет». *Проблеми та досягнення сучасної біотехнології*: матеріали IV Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 22 берез. 2024 р. Харків : НФаУ, 2024. С. 376–377.

133. Шмалько О. О., Вишневська Л. І. Прогноз фітотерапевтичного ефекту залежно від складу багатокомпонентного екстракту комплексної дії.

Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження : матеріали V Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 14 квіт. 2023 р. Харків : НФаУ, 2023. С. 176.

134. Шмалько О. О., Вишневська Л. І. Раціональний дизайн – новітня технологія розроблення ліків на основі рослинної сировини. *Формування Національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти, теорії та практики* : матеріали VII Всеукр. наук.-освіт. internet-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 13-14 берез. 2024 р. Харків : НФаУ, 2024. С. 547.

135. Шмалько О. О., Вишневська Л. І. Раціональний підхід у розробленні лікарських препаратів на основі рослинної сировини. *Сучасні досягнення експериментальної, клінічної, екологічної біохімії та молекулярної біології* : зб. публ. I Міжнар. наук.-практ. online конф., присвяч. 85-річчю з дня заснування каф. біохімії, м. Харків, 07 берез. 2024 р. Харків : НФаУ, 2024. С. 564–565.

136. Шмалько О. О., Вишневська Л. І., Стрілець О. П., Яковенко В. К. Дослідження з вивчення ефективності антимікробних консервантів у розробці складу комбінованого сиропу. *ScienceRise*. 2016. Vol. 2, № 2(2). С. 4-9.

137. Шмалько О. О. Методологія розробки оригінальних лікарських препаратів на основі лікарської рослинної сировини для лікування запальних захворювань кишечника. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2023. Т. 9, № 2. С. 11–18. DOI:10.24959/sphhcj.23.286

138. Шмалько О. О., Ковальова Т. М., Боднар Л. А., Вишневська Л. І. Фармацевтичні емульсії. Традиції та інновації : наук. метод. рек.. Харків : НФаУ, 2024. 67 с.

139. Шмалько О. О., Филиппук О. М., Вишневська Л. І. Технологія отримання екстракту сухого фенхелю звичайного плодів у лабораторних умовах. *Сучасні досягнення фармацевтичної справи* : зб. наук. пр. X Міжнар. наук.-практ. конф., 10-11 листоп. 2022 р. Харків : НФаУ, 2022. Вип. 1. С. 238-244.

140. Шмалько О. О., Філімонова Н. І., Джораєва С. К., Вишнеvsька Л. І. Вивчення антимікробної активності сухого фітоекстракту. *Аннали Інституту Мечникова*. 2024. № 2. С. 54–58. DOI: 10.5281/zenodo.11636381

141. Шмалько О. О., Філімонова Н. І., Вишнеvsька Л. І. Мікробіологічні дослідження з розроблення складу мікроемульсії протизапальної та антимікробної дії. *Фармацевтичний журнал*. 2024. № 3. С. 66-78. DOI: 10.32352/0367-3057.3.24.06

142. Шмалько О. О. Щодо сучасного стану розроблення лікарських препаратів у формі мікроемульсій. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : матеріали III Міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. 100-річчю з дня народж. Д. П. Сала, м. Харків, 24 листоп. 2023 р. Харків : НФаУ. 2023. С. 492–493.

143. Шмалько О. О., Яковенко В. К. Визначення оптимальних параметрів отримання сумарного рідкого екстракту. *Безперервний професійний розвиток фармацевтичних працівників: сучасний стан, проблеми та перспективи* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 30-річчю заснування Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, м. Харків, 2 листоп. 2023 р. Харків : НФаУ. 2023. С. 365.

144. Шмалько О. О., Яковенко В. К. Дослідження з розроблення методик аналізу біологічно активних речовин у екстракті рідкому. *Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 25-річчю фармацевт. ф-ту Національного мед. ун-ту ім. О. О. Богомольця, м. Київ, 19-20 груд. 2023 р. Київ, 2023. С. 408–409.

145. Шмалько О. О., Яковенко В. К. Експериментальні дослідження з розроблення методик аналізу біологічно активних речовин у багатокомпонентному екстракті рідкому комплексної дії. *Медицина та клінічна хімія*. 2023. № 4. С. 30–37. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2023.i4.14370

146. Шмалько О. О., Вишнеvsька Л. І. Експериментальні дослідження з розроблення складу і технології твердих желатинових капсул та методик їх аналізу. *Медична та клінічна хімія*. 2024. № 2. С. 96–104.

147. Шмалько О. О., Яковенко В. К. Обґрунтування складу та технології отримання у лабораторних умовах екстракту сухого комплексної дії. *Вісник фармації*. 2023. № 2(106). С. 43–50. DOI: 10.24959/nphj.23.124

148. Шмалько О. О. Прогнозний економічний аналіз створення фармацевтичного підприємства по виробництву інфузійних розчинів обсягом 10 млн флаконів на рік. *Ольвійський форум – 2023 : стратегії країн Причорноморського регіону в геополітичному просторі : матеріали XVII міжнар. наук. конф.*, м. Миколаїв, 15–18 черв. 2023 р. Миколаїв, 2023. С. 64.

149. Шойржонович Махаматов Уміджон, Абдулхамідовна Хабібуллаєва Мохічехра. Метеоризм у дітей і підлітків і його профілактика. *Європейський журнал інновацій у неформальній освіті*. 2022. Т. 2, № 1. С. 83–85.

150. Шостак Т. А., Калинюк Т. Г., Вронська Л. В. Ідентифікація та кількісне визначення флавоноїдів комплексного густого екстракту трави звіробою та квіток нагідок. *Фармацевтичний журнал*. 2017. № 3-4. С. 71–79.

151. Шостак Т. А., Калинюк Т. Г., Гудзь Н. І. Особливості фармацевтичної розробки рослинних препаратів (Огляд літератури). *Фітотерапія. Часопис*. 2014. № 4. С. 77–82.

152. Штучна Н. І., Вишнеvsька Л. І. Досвід роботи екстемпоральної аптеки та забезпечення населення ліками в умовах воєнного стану. *Вісник фармації*. 2022. № 2 (104). С. 54–60. DOI: 10.24959/nphj.22.97

153. 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.

154. 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 імені П. Л. Шупика*. 2018. № 30. С. 674–682.

155. Abubakar A. U., Ismail M. S., Aliyu A. S. An SVM-Based Classification and Stability Analysis of Synthetic Emulsions Co-Stabilized by a Nonionic Surfactant and Laponite Clay. *Science and Technology Behind Nanoemulsions*. 2018. P. 111–129. DOI: 10.5772/intechopen.75707.
156. ACG clinical guideline: ulcerative colitis in adults / D. T. Rubin et al. *Am J Gastroenterol*. 2019. Vol. 114(3). P. 384–413. DOI:10.14309/ajg.0000000000000152.
157. A comprehensive review and update on ulcerative colitis / M. Gajendran et al. *Dis Mon*. 2019. Vol. 65(12). P. 100851. DOI: 10.1016/j.disamonth.2019.02.004.
158. Acorus calamus: a bio-reserve of medicinal values / Khwairakpam Amrita Devi et al. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*. 2018. Vol. 29, № 2. P. 107–122. DOI: 10.1515/jbcpp-2016-0132
159. Aiyegroro O. A., Okoh A. I. Preliminary phytochemical screening and in vitro antioxidant activities of aqueous extract of *Helichrysum longifolium* DC. *BMC compl. And Alt. Med*. 2010. Vol. 10. P. 21. DOI: 10.1186/1472-6882-10-21.
160. A comparative study of dimethicone and supermint anti-flatulence effects on reducing flatulence in patients with irritable bowel syndrome / Nasiri A. A. et al. *Der Pharmacia Lettre*. 2016. Vol. 8(1). P. 97–101.
161. Active ingredients of *Inula helenium* L. exhibits similar anti-cancer effects as isoalantolactone in pancreatic cancer cells / Y. Y. Yan et al. *Natural Product Letters*. 2020. Vol. 34, № 17. P. 2539–2544.
162. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis / J. D. Feuerstein et al. *Gastroenterology*. 2020. Vol. 158(5). P. 1450–1461.
163. Agyare C., Appiah T., Boakye Y. D., Apenteng J. A. *Petroselinum crispum*: a Review, Medicinal Spices and Vegetables from Africa. *Academic Press*. 2017. P. 527–547. DOI: 10.1016/B978-0-12-809286-6.00025-X
164. Ahmed A. F., Shi M., Liu C., Kang W. Comparative analysis of antioxidant activities of essential oils and extracts of fennel (*Foeniculum vulgare* Mill.)

seeds from Egypt and China. *Food Science and Human Wellness*. 2019. Vol. 8. № 1. P. 67–72. DOI: 10.1016/j.fshw.2019.03.004

165. Al-Snafi A. E. The Chemical Constituents and Pharmacological Effects of *Capsella Bursa-Pastoris* – A Review. *International Journal of Pharmacology & Toxicology*. 2015. Vol. 5, № 2. P. 76–81.

166. Al-Snafi Ali Esmail. The pharmacology of *Equisetum arvense* – A review. *IOSR Journal of Pharmacy*. 2017. Vol. 7(2). P. 31–42.

167. Al-Snafi A. The nutritional and therapeutic importance of *Olea europaea* – A review. *TMR Integrative Medicine*. 2023. Vol. 7. P. e23030. DOI: 10.53388/TMRIM202307030

168. A Modular and Cost-Effective Droplet Microfluidic Device for Controlled Emulsion Production / H. Jiang et al. *Polymers*. 2024. Vol. 16. P. e765. DOI: 10.3390/polym16060765.

169. A new class of emulsion systems – Fast inverted o/w emulsions: Formulation approach, physical stability and colloidal structure / R. Korać et al. *Colloids and Surfaces A Physicochemical and Engineering Aspects*. 2014. Vol. 461. P. 267–278. DOI: 10.1016/j.colsurfa.2014.08.005

170. Antimicrobial Activity of Chamomile Essential Oil: Effect of Different Formulations / S. Das et al. *Molecules*. 2019. Vol. 24. P. e4321. DOI: 10.3390/molecules24234321.

171. An In Silico Investigation to Explore Anti-Cancer Potential of *Foeniculum vulgare* Mill. Phytoconstituents for the Management of Human Breast Cancer / B. Kaur et al. *Molecules*. 2022. Vol. 27, № 13. DOI: 10.3390/molecules27134077

172. A Novel qNMR Application for the Quantification of Vegetable Oils Used as Adulterants in Essential Oils / E. Truzzi et al. *Molecules*. 2021. Vol. 26. P. 5439. DOI: 10.3390/molecules26185439

173. An overview of systematic reviews of complementary and alternative therapies for infantile colic / R. Perry et al. *Syst. Rev*. 2019. Vol. 8. P. 271.

174. Anti-Inflammatory Activity of *Calendula officinalis* L. Flower Extract / D. Silva et al. *Cosmetics*. 2021. Vol. 8, № 2. DOI: 10.3390/cosmetics8020031

175. Anti-inflammatory activity of roots of *Cichorium intybus* due to its inhibitory effect on various cytokines and antioxidant activity / W. Rizvi et al. *Ancient science of life*. 2014. Vol. 34(1). P. 44–49. DOI: 10.4103/0257-7941.150780

176. Anti-inflammatory and antioxidant effects of umbelliferone in chronic alcohol-fed rats / M. O. Sim et al. *Nutrition research and practice*. 2015. Vol. 9(4). P. 364–369. DOI: 10.4162/nrp.2015.9.4.364

177. Anti-Inflammatory and Anti-Superbacterial Properties of Sulforaphane from Shepherd's Purse / W. J. Choi et al. *The Korean journal of physiology & pharmacology : official journal of the Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology*. 2014. Vol. 18(1). P. 33–39. DOI: 10.4196/kjpp.2014.18.1.33

178. Anti-inflammatory effect of glycyrrhizin with *Equisetum arvense* extract / F. Shiba et al. *Odontology*. 2021. P. 464–473. DOI: 10.1007/s10266-020-00563-3

179. Antiinflammatory effects of various drugs on acetic acid induced colitis in the rat / L. R. Fitzpatrick et al. *Agents and actions*. 1990. Vol. 30. P. 393–402.

180. Antimicrobial and antibiofilm activities of *Cichorium intybus*: a review / M. Bezerra et al. *Research, Society and Development*. 2022. Vol. 11, № 2. DOI: 10.33448/rsd-v11i2.25384.

181. Antimicrobial, Phytochemical and Crude Lipid Content of Sunflower (*Helianthus annuus*) and Coconut (*Cocos nucifera*) Oils / S. B. Mohammed et al. *ASJ International Journal of Advances in Scientific Research and Reviews*. 2019. Vol. 04(03). P. 121–128.

182. Antispasmodic Potential of Medicinal Plants: A Comprehensive Review / Abdur Rauf et al. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2021. Vol. 2021. P. 4889719. DOI: 10.1155/2021/4889719

183. Antoni L., Nuding S., Wehkamp J., Stange E. F. Intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014. Vol. 20(5). P. 1165–1179. DOI: 10.3748/wjg.v20.i5.1165.

184. Anxiolytic and Antidepressant-like Effects of *Foeniculum vulgare* Essential Oil / A. P. García et al. *Pharmacognosy Journal*. 2022. Vol. 14. P. 425–431. DOI: 10.5530/pj.2022.14.54.

185. Application of QbD Principles for the Evaluation of Empty Hard Capsules as an Input Parameter in Formulation Development and Manufacturing / S. Stegemann et al. *AAPS PharmSciTech*. 2014. Vol. 15, № 3. P. 542–549. DOI: 10.1208/s12249-014-0094-y.

186. Archaea and fungi of the human gut microbiome: Correlations with diet and bacterial residents / C. Hoffmann et al. *PLoS ONE*. 2013. № 8. P. 1–12. DOI: 10.1371/journal.pone.0066019

187. A Review of Pickering Emulsions: Perspectives and Applications / F. B. de Carvalho-Guimarães et al. *Pharmaceuticals*. 2022. Vol. 15, № 1413. DOI: 10.3390/ph15111413.

188. Arianto A., Cindy C. Preparation and Evaluation of Sunflower Oil Nanoemulsion As a Sunscreen. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2019. Vol. 7, № 22. P. 3757–3761. DOI: 10.3889/oamjms.2019.497.

189. Arya V. S., Kanthlal S. K., Geevarghese L. The role of dietary polyphenols in inflammatory bowel disease: A possible clue on the molecular mechanisms involved in the prevention of immune and inflammatory reactions. *J Food Biochem*. 2020. Vol. 44. P. e13369. DOI: 10.1111/jfbc.13369

190. Asakura H., Kitahora T. Antioxidants and Polyphenols in Inflammatory Bowel Disease: Ulcerative Colitis and Crohn Disease. *Polyphenols: Prevention and Treatment of Human Disease (Second Edition)*. 2018. Ch. 23. P. 279–292. DOI:10.1016/B978-0-12-813008-7.00023-0

191. Assessment of in vivo estrogenic and anti-inflammatory activities of the hydro-ethanolic extract and polyphenolic fraction of parsley (*Petroselinum sativum* Hoffm.) / M. Slighoua et al. *Journal of Ethnopharmacology*. 2021. Vol. 265. DOI: 10.1016/j.jep.2020.113290

192. A Study of Perception of Safety and Functional Efficacy of a Medicated Digestive Syrup in Gastrointestinal Disorders / A. Kabiraj et al. *The Antiseptic*. 2023. 120, 23–26.

193. A standardised frankincense extract reduces disease activity in relapsing-remitting multiple sclerosis (the SABA phase IIa trial) / K. H. Stürner et al. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2017. Vol. 89. P. 330–338.

194. A systematic review of *Calendula officinalis* extract for wound healing / O. Givol et al. *Wound Repair and Regeneration*. Vol. 27, № 5. DOI: 10.1111/wrr.12737
195. Azwanida N. N. A review on the extraction methods use in medicinal plants, principle, strength and limitation. *Med aromat plants*. 2015. Vol. 4, № 3. P. 6.
196. Badgujar S. B., Patel V. V., Bandivdekar A. H. *Foeniculum vulgare* Mill: a review of its botany, phytochemistry, pharmacology, contemporary application, and toxicology. *BioMed research international*. 2014. Vol. 2014. P. 842674. DOI: 10.1155/2014/842674
197. Basics of pharmaceutical emulsions: A review / A. Barkat et al. *African journal of pharmacy and pharmacology*. 2011. Vol. 525. P. 2715–2725. DOI: 10.5897/AJPP11.698.
198. Bäumlér A. J., Sperandio V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. *Nature*. 2016. № 535. P. 85–93. DOI: 10.1038/nature18849
199. *Bergenia crassifolia* (L.) Fritsch – Pharmacology and phytochemistry / Shikov Alexander et al. *Phytomedicine*. 2014. Vol. 21. 1534–1542. DOI: 10.1016/j.phymed. 2014. 06. 009
200. Bioactive sesquiterpenes from *Inula helenium* / X. Zheng et al. *Bioorganic Chemistry*. 2021. Vol. 114. DOI: 10.1016/j.bioorg.2021.105066
201. Biological activity of essential oil from *Foeniculum vulgare* / P. Boroťová et al. *Acta Horticulturae et Regiotecturae*. 2021. Vol. 24. P. 148–152. DOI: 10.2478/ahr-2021-0037.
202. Błaszczuk M., Sęk J., Przybysz L. Analysis of droplet displacement during transport of polydisperse emulsion as drug carriers in microchannels. *Microfluidics and Nanofluidics*. 2022. Vol. 26, № 19. DOI: 10.1007/s10404-022-02526-2.
203. Bodnar L., Polovko N., Bevz N., Hrudko V., Perepelytsia O. Biopharmaceutical justification of the creation of self-emulsifying drug delivery systems

with simvastatin. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2023. Vol. 2, № 42. P. 4–10. DOI: 10.15587/2519-4852.2023.277351

204. Bonilla Valladares P., Bonilla M. Controlled release nano-emulsion with ibuprofen and soy lecithin. *Química Central*. 2022. Vol. 7. P. 44–49.

205. Borozan A., Popescu S., Bordean D. M., Dobrei A. Carum Carvi – A species of Food Interest with Antimicrobial Properties. A Short Review. *Current Trends in Natural Sciences*. 2022. Vol. 11. P. 315–321. DOI: 10.47068/ctns.2022.v11i21.034.

206. Brazilian-Portuguese validation assessment of the Gastrointestinal Quality of Life Index for Patients after laparoendoscopic cholecystectomy / Posegger Karin Romano, et al. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*. 2022. Vol. 32, № 2. P. 125–131.

207. Brito-de la Fuente E., Muñiz S., Ascanio G. Lipid emulsions in clinical nutrition: Enteral and parenteral nutrition. *Dietary Lipids: Nutritional and Technological Aspects*. 2023. Vol. 105. DOI: 10.1016/bs.afnr.2022.12.003

208. Bowel ultrasound for predicting surgical management of necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis / A. C. Cuna et al. *Pediatr. Radiol*. 2018. Vol. 48(5). P. 658–66. DOI: 10.1007/s00247-017-4056-x.

209. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update / A. F. Peery et al. *Gastroenterology*. 2012. Vol. 143(5). P. 1179–1187.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.08.002.

210. Burger D., Travis S. Conventional medical management of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011. Vol. 140. P. 1827–1837. e2.

211. Burgos-Díaz C., Opazo Navarrete M., Morales E. Recent Advances in Emulsions and Applications. 2nd ed. Basel; Switzerland, 2022. 288 p. DOI: 10.3390/books978-3-0365-8951-0

212. Buza V., Matei M. C., Ștefănuț L. C. Inula helenium: A literature review on ethnomedical uses, bioactive compounds and pharmacological activities. *Lucrări Științifice Seria Medicină Veterinară*. 2020. Vol. 63, № 1. P. 53–59.

213. Caffeine-Containing Emulsion: Influence of the HLB and Mixing Proportions, the Oil's Chemical Composition, and the Existence of Caffeine on Emulsion Properties / J. Mekarun et al. *ACS Omega*. 2024. Vol. 9(2). P. 2113-2122. DOI: 10.1021/acsomega.3c03674.

214. Carboxylic Acids from Herbs of *Veronica austriaca*, *V. cuneifolia*, and *V. armena* / A. M. Kovalyova et al. *Chemistry of Natural Compounds*. 2020. Vol. 56(6). P. 1111–1113. DOI: 10.1007/s10600-020-03238-1

215. Cetin İ., Aydın M., Bilgic S. Review of Mathematical Modeling Research: A Descriptive Content Analysis Study. *Necatibey Eğitim Fakültesi Elektronik Fen ve Matematik Eğitimi Dergisi*. 2023. Vol. 17(2). DOI: 10.17522/balikesirnef.1321365

216. Change in Severity of Abdominal Pain and Flatulence During Lactulose Breath Testing Associated With Positive Small Intestinal Bacterial Overgrowth Diagnosis / Jay Kanaparthi et al. *Official journal of the American College of Gastroenterology* | *ACG*. 2022. Vol. 117(10S). P. e381-e382.

217. Characterization and phytoconstituents of *Petroselinum crispum* (Mill) and *Coriandrum sativum* (Linn) and their impacts on inflammation – An in vitro analysis against human adenocarcinoma cells with molecular docking / S. Thangavelu et al. *South African Journal of Botany*. 2022. Vol. 146. P. 776–788. DOI: 10.1016/j.sajb.2021.12.024

218. Characterization of the addition of lipophilic Span 80 to the hydrophilic Tween 80-stabilized emulsions / G. Lv et al. *Colloids and Surfaces A Physicochemical and Engineering Aspects*. 2014. Vol. 447. P. 8-13. DOI: 10.1016/j.colsurfa.2014.01.066

219. Charoenthai N., Sodalee K., Puttipipatkachorn S. Octenyl succinic anhydride starch and its polyelectrolyte complexes as stabilizers in Pickering emulsions. *Pharm Sci Asia*. 2022. Vol. 49, № 5. P. 399-407. DOI: 10.29090/psa.2022.05.22.198.

220. Chemical Composition and Antifungal Activity of *Foeniculum vulgare* Mill. / F. Belabdelli et al. *Chemistry Africa*. 2020. Vol. 3. P. 323–328. DOI: 10.1007/s42250-020-00130-x

221. Cleary E., Jackson M. J., Ledley F. Government as the First Investor in Biopharmaceutical Innovation: Evidence From New Drug Approvals 2010–2019. *Institute for New Economic Thinking Working Paper Series*. 2020. № 133. P. 33.

222. Clemente J. C., Ursell L. K., Parfrey L. W., Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: An integrative view. *Cell*. 2012. Vol. 148. P. 1258–1270. DOI: 10.1016/j.cell.2012.01.035.

223. Confirmation of advisability for improving technology of extraction for biologically active substances from medicinal plants / N. E. Stadnytska et al. *Сучасні напрямки в хімії, біології, фармації і біотехнології* : матеріали Міжнар. наук. конгр., м. Львів, 29 верес.–2 жовт. 2015 р. Львів : Вид-во Львівської політехніки, 2015. С. 103.

224. Complementary and alternative medicines used by patients with inflammatory bowel diseases / A. S. Cheifetz et al. *Gastroenterology*. 2017. Vol. 152. P. 415–429.

225. Corredor-Chaparro M., Vargas-Riveros D., Mora-Huertas C. E. Hypromellose – Collagen hydrogels/sesame oil organogel based bigels as controlled drug delivery systems. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2022. Vol. 75. P. e103637. DOI: 10.1016/j.jddst.2022.103637

226. Council of Experts, United States Pharmacopeial Convention. Food Chemicals Codex. 8th ed. Rockville : United States Pharmacopeia (USP), 2012. 1102 p.

227. Cruceriu D., Balacescu O., Rakosy E. Calendula officinalis: Potential Roles in Cancer Treatment and Palliative Care. *Integrative Cancer Therapies*. 2018. Vol. 17, № 4. P. 1068–1078. DOI: 10.1177/1534735418803766

228. Cui J., Hossain M., Wang Z., Chang C. Enzymatically produced nanocellulose as emulsifier for Pickering emulsion. *Food Hydrocolloids*. 2023. Vol. 144. DOI: 10.1016/j.foodhyd.2023.108997.

229. Danese S., Fiocchi C. Ulcerative colitis. *The New England Journal of Medicine*. 2011. Vol. 365. P. 1713–1725.

230. De Angelis G., Amstad E. Influence of the hydrophile–lipophile balance of perfluorinated surfactants on the emulsion stability. *MRS Bulletin*. 2024. DOI: 10.1557/s43577-024-00704-x.

231. De Silva H. H. V. K. N., Abeywardana Y. N. L., Pathirana R. N., Sanjeewani N. A. Formulation, stability evaluation and characterization of Tween 80 consisting of Neem oil-based emulsion. *World Journal of Biology Pharmacy and Health Sciences*. 2023. Vol. 13, № 1. P. 20–27. DOI: 10.30574/wjbphs.2023.13.1.0284.

232. Determination of biologically active substances in taproot of common chicory (*Cichorium intybus* L.) / Panteley Denev et al. *Scientific Bulletin. Series F. Biotechnologies*. 2014. Vol. XVIII. URL: <https://biotechnologyjournal.usamv.ro/index.php/scientific-papers/185-determination-of-biologically-active-substances-in-taproot-of-common-chicory-cichorium-intybus-l> (Date of access: 02.04.2024).

233. Development, characterization, and evaluation by cutaneous bioengineering of a natural emulsion, to provide a standardized vehicle base for topical compounded preparations / G. C. Leal et al. *Research, Society and Development*. 2022. Vol. 11, № 16. DOI: 10.33448/rsd-v11i16.38290.

234. Development of an emulsion composition with fennel and caraway essential oils for use in the combined therapy of ulcerative colitis / O. Shmalko et al. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2024. Vol. 2(48). P. 74-82. DOI: 10.15587/2519-4852.2024.302941

235. Development of Bigels Based on Date Palm-Derived Cellulose Nanocrystal-Reinforced Guar Gum Hydrogel and Sesame Oil/Candelilla Wax Oleogel as Delivery Vehicles for Moxifloxacin / H. Shaikh et al. *Gels*. 2022. Vol. 8, № 6. DOI: 10.3390/gels8060330

236. Development of cottonseed-based emulsions for encapsulation of vitamin A / M. Iftikhar et al. *Food Science and Technology*. 2023. Vol. 43. P. e97222. DOI: 10.1590/fst.97222.

237. Development of new dermatological formulations for the treatment of cutaneous candidiasis / A. Zinsou et al. *Scientific African*. 2020. Vol. 8. P. e00342. DOI: 10.1016/j.sciaf.2020.e00342.

238. Dhadde Gurunath S., Mali Hanmant S., Raut Indrayani D., Nitalikar Manoj M. An Overview on Multiple Emulsions. *Asian Journal of Pharmacy and Technology*. 2021. Vol. 11. DOI: 10.52711/2231-5713.2021.00026

239. Diarrhea and flatulence are major bowel disorders after radical cystectomy: Results from a cross-sectional study in bladder cancer patients / C. Hupe Marie et al. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. Elsevier. 2018 Vol. 36(5). P. 237. DOI: 10.1016/j.urolonc.2017.12.014

240. Dietary supplement and complementary and alternative medicine use are highly prevalent in patients with gastrointestinal disorders: results from an online survey / S. L. Yoon et al. *J Diet Suppl*. 2019. Vol. 16. P. 635–648.

241. Djedri S., Chemat Z., Belhadji L. Formulation of an Anti-inflammatory Pharmaceutical Drinkable Emulsion Based on Artemisia Absinthium L Essential Oil. *Research Square*. 2023. DOI: 10.21203/rs.3.rs-3060487/v1.

242. Drossman D. A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016. Vol. 150(6). P. 1262–1279.

243. Effect of Boswellia serrata on antioxidant status in an experimental model of colitis rats induced by acetic acid / R. M. Hartmann et al. *Dig Dis Sci*. 2012. Vol. 57(8). P. 2038–44. DOI: 10.1007/s10620-012-2134-3. PMID:22451119

244. Effects of Carum carvi L. (Caraway) extract and essential oil on TNBS-induced colitis in rats / A. Keshavarz et al. *Research in pharmaceutical sciences*. 2013. Vol. 8(1). P. 1–8.

245. Effects of Esterified Maltodextrin on In Vitro Gastrointestinal Digestibility of Tween 80-Stabilized Oil-in-water Emulsion / S. Udomrati et al. *European Journal of Lipid Science and Technology*. 2020. Vol. 122(12). DOI: 10.1002/ejlt.202000066

246. Effect of flavonoids on arachidonic acid metabolism / A. F. Welton et al. *In Plant flavonoids in biology and medicine*. 1986. P. 231–242.
247. Effect of Hydroalcoholic Extract of *Capsella bursa pastoris* on Early Postpartum Hemorrhage: A Clinical Trial Study / S. Ghalandari et al. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2017. Vol. 23, № 10. P. 794-799.
248. Elsedig I. M., Fath K., ELfaiz F. Physico-chemical, GC-MS Spectrometry Analysis and Antimicrobial Activity of *Foeniculum vulgare* Seeds Oil. *International Research Journal of Pure and Applied Chemistry*. 2023. Vol. 24. P. 1-8. DOI: 10.9734/irjpac/2023/v24i2803
249. Emulsion, micro emulsion and nano emulsion: A review / K. Divya et al. *World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences*. 2021. Vol. 10, № 4. P. 641-660. DOI: 10.20959/wjpps20214-18643.
250. Emulsion stabilization mechanism of combination of esterified maltodextrin and Tween 80 in oil-in-water emulsions / S. Udomrati et al. *Food Science and Biotechnology*. Vol. 29. DOI: 10.1007/s10068-019-00681-x
251. Epidemiology of gastrointestinal symptoms in young and middle-aged Swiss adults: prevalences and comorbidities in a longitudinal population cohort over 28 years / M. Avramidou et al. *BMC Gastroenterol*. 2018. Vol. 18. DOI: 10.1186/s12876-018-0749-3
252. *Equisetum arvense* L aqueous extract: a novel chemotherapeutic supplement for treatment of human colon carcinoma / L. Wang et al. *Archives of Medical Science*. 2021. Vol. 19(5). P. 1472-1478. DOI: 10.5114/aoms/138146
253. *Equisetum arvense* L. Extract Induces Antibacterial Activity and Modulates Oxidative Stress, Inflammation, and Apoptosis in Endothelial Vascular Cells Exposed to Hyperosmotic Stress / A. Pallag et al. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2018. Vol. 2018. P. 3060525. DOI: 10.1155/2018/3060525
254. *Equisetum arvense*: New Evidences Supports Medical use in Daily Clinic / D. M. Carneiro et al. *Pharmacog. Rev*. 2019. Vol. 13, № 26. DOI: 10.5530/phrev.2019.2.4.

255. Eruygur N., Uçar E. Cholinesterase, α -Glucosidase, α -Amylase, and Tyrosinase Inhibitory Effects and Antioxidant Activity of *Veronica officinalis* Extracts. *Turkish Journal of Agricultural Research*. 2018. Vol. 5, № 3. P. 253-259.

256. Espert M., Salvador A., Sanz T. Rheological and microstructural behaviour of xanthan gum and xanthan gum-Tween 80 emulsions during in vitro digestion. *Food Hydrocolloids*. 2019. Vol. 95. P. 454-461. DOI: 10.1016/j.foodhyd.2019.05.004

257. Essential oil and chemical composition of wild and cultivated fennel (*Foeniculum vulgare* Mill.): A comparative study / M. Abdellaoui et al. *South African Journal of Botany*. 2020. Vol. 135. P. 93–100. DOI: 10.1016/j.sajb.2020.09.004

258. Evaluation of nutritional, phytochemical, antioxidant and cytotoxic potential of *Capsella bursa-pastoris*, a wild vegetable from potohar region of Pakistan / Iqra Riaz et al. *Kuwait J. Sci*. 2021. Vol. 48 (3). P. 1–11.

259. Evaluation of the intestinal microbiota and short-chain fatty acids content in patients with chronic inflammatory bowel diseases / M. Stoykevich et al. *Gastroenterology*. 2021. Vol. 55(2). P. 98–103. DOI: 10.22141

260. Exploring properties of sweet basil seed mucilage in development of pharmaceutical suspensions and surfactant-free stable emulsions / D. Avlani et al. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2019. Vol. 11(1). P. 124. DOI: 10.22159/ijap.2019v11i1.29877

261. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testin / R. Leclercq et al. *Clinical Microbiology Infection*. 2013. Vol. 19(2). P.141–160.

262. European Pharmacopoeia. 8th ed. Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2013. P. 3655.

263. European Pharmacopoeia 9.0 / European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). 9th ed. Strasbourg : Council of Europe, 2017. URL: <http://online6.edqm.eu/ep900> (Date of access: 17.10.2022).

264. Fabrication and stability of W/O/W emulsions stabilized by gum arabic and polyglycerol polyricinoleate / F. Niu et al. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2023. Vol. 104, № 2. P. 797-808. DOI: 10.1002/jsfa.12972

265. Fajri M., Ahmadi A., Sadrkhanlou R. Protective effects of Equisetum arvense methanolic extract on sperm characteristics and in vitro fertilization potential in experimental diabetic mice: An experimental study. *Int J Reprod Biomed.* 2020. Vol. 18, № 2. P. 93–104. DOI: 10.1 8502/ijrm.v18i2.6415.

266. Fast Inverted Photoprotective o/w Emulsions Loaded With Dihydroquercetin and β -Carotene: An Innovative Approach to In Vitro Assessment of Antioxidant Activity in a Bioenvironment / R. Martić et al. *Natural Product Communications.* 2022. Vol. 17. e1934578X2211128. DOI: 10.1177/1934578X221112811

267. Fennel main constituent, trans-anethole treatment against LPS-induced acute lung injury by regulation of Th17/Treg function / S. Zhang et al. *Molecular Medicine Reports.* 2018. Vol. 18. P. 1369–1376. DOI: 10.3892/mmr.2018.9149

268. Flavan-3-ols isolated from some medicinal plants inhibiting COX-1 and COX-2 catalysed prostaglandin biosynthesis / Y. Noreen et al. *Planta Med.* 1998. Vol. 64. P. 520–524.

269. Foeniculum vulgare essential oil ameliorates acetic acid-induced colitis in rats through the inhibition of NF- κ B pathway / Rezayat Mahdi et al. *Inflammopharmacology.* 2018. Vol. 26(3). P. 851-859. DOI: 10.1007/s10787-017-0409-1

270. Formulation and Characterization of Niacinamide and Collagen Emulsion and Its Investigation as a Potential Cosmeceutical Product / E. Dănilă et al. *Cosmetics.* 2024. Vol. 11(2). P. 40. DOI: 10.3390/cosmetics11020040.

271. Formulation and Characterization of Double Emulsions W/O/W Stabilized by Two Natural Polymers with Two Manufacturing Processes (Comparative Study) / M. Boudoukhani et al. *ChemEngineering.* 2024. Vol. 8(2). P. 34. DOI: 10.3390/chemengineering8020034

272. Formulation and Evaluation of Herbal Face Cream. Research / S. Valarmathi et al. *J. Pharm. and Tech.* 2020. Vol. 13(1). P. 216-218. DOI: 10.5958/0974-360X.2020.00043.8

273. Formulation of a eugenol-based O/W emulsion for application as a topical and oral anesthetic by low-energy emulsification / Y. Cedeño et al. *Artículo de Investigación. Revista Ciencia e Ingeniería*. 2021. Vol. 43, № 2. P. 157-164. DOI: 10.53766/CEI/2021.43.02.04.

274. Fürst Robert, Zündorf Ilse. Evidence-based phytotherapy in Europe: where do we stand? *Planta medica*. 2015. Vol. 81, № 12/13. P. 962-967.

275. Formulation, stability evaluation and characterization of Tween 80® consisting of Neem oil-based emulsion / H. Silva et al. *World Journal of Biology Pharmacy and Health Sciences*. 2023. Vol. 13(1). P. 20-27. DOI: 10.30574/wjbphs.2023.13.1.0284.

276. Fylypiuk O., Shmalko O., Vyshnevskaya L. Aqua foeniculi: different approaches to the compounded technology. *PharmacologyOnline*. Vol. 3. 2021. P. 1256–1264. URL: <http://pharmacologyonline.silae.it> (Date of access: 17.10.2024).

277. Gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: common overlapping gastrointestinal disorders / N. De Bortoli et al. *Ann Gastroenterol*. 2018. Vol. 31, № 6. P. 639-648.

278. Gullapalli R. P., Mazzitelli C. L. Gelatinand Non-Gelatin Capsule Dosage Forms. *J. Pharm. Sci*. 2017. Vol. 106, № 6. P. 1453–1465. DOI: 10.1016/j.xphs.2017.02.006

279. Hajhashemi V., Klooshani V. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Urtica dioica* leaf extract in animal models. *Avicenna journal of phytomedicine*. 2013. Vol. 3(2). P. 193–200.

280. Hanauer S. B. Crohn's disease: step up or top down therapy. *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol*. 2003. Vol. 17(1). P. 131–137.

281. Heat stability promoted Pickering emulsions stabilized by gliadin/sodium caseinate nanoparticles and konjac glucomannan / W. Xu et al. *LWT – Food Science and Technology*. 2023. Vol. 182. P. e114847.

282. Herbal and plant therapy in patients with inflammatory bowel disease Ann / Aikaterini Triantafyllidi et al. *Gastroenterol*. 2015. Vol. 28(2). P. 210–220.

283. Herbal medicines: a cross-sectional study to evaluate the prevalence and predictors of use among Jordanian adults / F. El-Dahiyat et al. *J of Pharm Policy and Pract.* 2020. Vol. 13. P. 2. DOI: 10.1186/s40545-019-0200-3

284. Hosseini Sharieh ‘The Effect of Urtica Dioica Leaf Extract Intake on Serum TNF- α , Stool Calprotectin and Erythrocyte Sedimentation Rate in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Double-blind, Placebo-controlled, Randomized / Shiva Nematgorgani et al. *Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism.* 2020. Vol. 13(4). P. 1-13. DOI:10.3233/MNM-190367

285. <https://compendium.com.ua/dec/268141/452151>.

286. <http://pharma.net.ua/analytic/analysis/13920>

287. [https://www.who.int/news-room/detail/17-06-2018-who-releases-new-international-classification-of-diseases-\(icd-11\)](https://www.who.int/news-room/detail/17-06-2018-who-releases-new-international-classification-of-diseases-(icd-11)) (Date of access: 17.10.2024).

288. Hwang M. K., Lee D. E., Lee K. W., Lee H. J. Protective effect of quercetin against arsenite-induced COX-2 expression by targeting PI3K in rat liver epithelial cells. *J. Agric. Food Chem.* 2010. Vol. 58. P. 5815–5820. DOI: 10.1021/jf903698s.

289. IHME VizHub GBD Compare. URL: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/#> (Date of access: 17.10.2024).

290. Improving the structure and properties of whey protein emulsion gel using soluble interactions with xanthan and basil seed gum / M. Sarraf et al. *Food Science & Nutrition.* 2023. Vol. 11(11). P. 6907-6919. DOI: 10.1002/fsn3.3598

291. Infant colic: Mechanisms and management / J. Zeevenhooven et al. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2018. Vol. 15. P. 479–496. DOI: 10.3390/nu15030615.

292. Infantile Colic and Long-Term Outcomes in Childhood: A Narrative Synthesis of the Evidence / Indrio Flavia et al. *Nutrients.* 2023. Vol. 15(3). P. 615.

293. Infantile Colic and the Subsequent Development of the Irritable Bowel Syndrome / Kim Ju Hee et al. *Journal of neurogastroenterology and motility.* 2022. Vol. 28(4). P. 618-629. DOI: 10.5056/jnm21181.

294. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and treatments / M. Fak-houry et al. *Journal of Inflammation Research*. 2014. Vol. 7. P. 113–120.
295. Influence of excipients on the structural and mechanical properties of semisolid dosage forms / H. Kukhtenko et al. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2017. Vol. 11(3). P. 575-578.
296. Influence of the emulsifier on nanostructure and clinical application of liquid crystalline emulsions / V. Teeranachaideekul et al. *Scientific Reports*. 2023. Vol. 13(1). P. 4185. DOI: 10.1038/s41598-023-31329-w.
297. Influence of Nozzle Geometry and Scale-Up on Oil Droplet Breakup in the Atomization Step during Spray Drying of Emulsions / S. Höhne et al. *Fluids*. 2024. Vol. 9, № 70. DOI: 10.3390/fluids9030070.
298. Intestinal microbiota of infants with colic: Development and specific signatures / C. De Weerth et al. *Pediatrics*. 2013. Vol. 131. P. e550–e558.
299. Investigation of Guar Gum and Xanthan Gum Influence on Essential Thyme Oil Emulsion Properties and Encapsulation Release Using Modeling Tools / S. Ribeiro et al. *Foods*. 2024. Vol. 13, № 6. P. e816. DOI: 10.3390/foods13060816
300. Investigation of the Genotoxic, Antigenotoxic and Antioxidant Profile of Different Extracts from *Equisetum arvense* L. / M. Dormousoglou et al. *Antioxidants*. 2022. Vol. 11(7). P. 1393. DOI: 10.3390/antiox11071393
301. In vitro screening of *Cichorium intybus*, a local medicinal plant for antimicrobial activities / M. S. Zainab et al. *Phytopharmacology Research Journal*. 2022. Vol. 1, № 2. P. 1-10.
302. In vitro studies to evaluate the wound healing properties of *Calendula officinalis* extracts / C. Nicolaus et al. *Journal of Ethnopharmacology*. 2017. Vol. 196. P. 94–103. DOI: 10.1016/j.jep.2016.12.006
303. Janda K., Gutowska I., Geszke-Moritz M., Jakubczyk K. The Common Cichory (*Cichorium intybus* L.) as a Source of Extracts with Health-Promoting Properties – A Review. *Molecules*. 2021. Vol. 26, № 6. DOI: 10.3390/molecules26061814

304. Juárez C., Gracia-Fadrique J. Structures similar to lipid emulsions and liposomes. Dipalmitoylphosphatidylcholine, Cholesterol, Tween 20-Span 20 or Tween 80-Span 80 in aqueous media. *Journal of liposome research*. 2016. Vol. 27(2). P. 139-150. DOI: 10.1080/08982104.2016.1174944

305. Kabiraj A., Deshmukh R. Formulation, Analytical Method Development and Validation of an Emulsion of Multi-Enzyme with Carminative Oils. *Current Pharmaceutical Analysis*. 2024. Vol. 20(1). P. 46-60. DOI: 10.2174/0115734129286029240106123114

306. Kashif Ameer, Hafiz Muhammad Shahbaz, Joong-Ho Kwon. Green extraction methods for polyphenols from plant matrices and their by products: a review. *Comprehensive reviews in food science and food safety*. 2017. Vol. 16(2). P. 295–315.

307. Katerina Romas, Natalya Polovko, Liliia Vyshnevskaya, Alexander Shmalko. The Investigation of the Stability of the Granules Based on Arginine and Tincture of Ginseng. *Journal of Global Pharma Technology*. 2020. Vol. 12(2). P. 108–114.

308. Keita Å. V., Söderholm J. D. Mucosal permeability and mast cells as targets for functional gastrointestinal disorders. *Curr Opin Pharmacol*. 2018. Vol. 43. P. 66-71.

309. Kenny C. R., Stojakowska A., Furey A., Lucey B. From Monographs to Chromatograms: The Antimicrobial Potential of *Inula helenium* L. (Elecampane) Naturalised in Ireland. *Molecules*. 2022. Vol. 27, № 4. P. 1406. DOI: 10.3390/molecules27041406

310. Ke W., Zhao X., Lu Z. Foeniculum vulgare seed extract induces apoptosis in lung cancer cells partly through the down-regulation of Bcl-2. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021. Vol. 135. P. 111213. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.111213

311. Khanum R., Thevanayagam H. Lipid peroxidation: Its effects on the formulation and use of pharmaceutical emulsions. *Asian journal of pharmaceutical sciences*. 2017. Vol. 12. P. 401–411. DOI: 10.1016/j.ajps.2017.05.003.

312. Kisioglu Halis B., Tamer F. Impact of lipid emulsions in parenteral nutrition on platelets: A literature review. *Journal of Nutritional Science*. 2024. Vol. 13. P. e18. DOI: 10.1017/jns.2024.11.
313. Kotova V., Shapkin V., Tertyshna K. Chemical and Pharmaceutical Features of Obtaining Pectins from Apple Pomace and Prospects for Use in Medicine and Pharmacy. *SSP Modern Pharmacy and Medicine*. 2024. Vol. 4, № 1. P. 1–12. DOI: 10.53933/sspmppm.v4i1.126
314. Krishna G., Dasari T. Nano Emulsions: A Novel Targeted Delivery of Cancer Therapeutics. *IntechOpen*. 2024. DOI: 10.5772/intechopen.1004748.
315. Lee H. Y., Ghimeray A. K., Yim J. H., Chang M. S. Antioxidant, Collagen Synthesis Activity in Vitro and Clinical Test on Anti-Wrinkle Activity of Formulated Cream Containing Veronica officinalis Extract. *Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications*. 2015. Vol. 5. P. 45-51. DOI: 10.4236/jcdsa.2015.51006/
316. Le Son H., Mai Nhi N. H. Ameliorative Efficacy of Combined Betel and Tea Tree Essential Oil-Incorporated Cream on DNCB-Induced Atopic Dermatitis-like Symptoms in BALB/c Mice. *Asian Journal of Research in Biochemistry*. 2023. Vol. 13. P. 44–56. DOI: 10.9734/ajrb/2023/v13i3259.
317. Leung A. K., Lemay J. F. Infantile colic: a review. *Journal of the Royal Society of Health*. 2004. Vol. 124, № 4. P. 162–166.
318. Lindsay K. Caesar, Nadja B. Cech Synergy and antagonism in natural product extracts: when 1 + 1 does not equal 2. *Nat. Prod. Rep.* 2019. Vol. 36. P. 869–888.
319. Li Q., Zhao Z. Interfacial characteristics, colloidal properties and storage stability of dairy protein-stabilized emulsion as a function of heating and homogenization. *RSC Advances*. 2020. Vol. 10. P. 11883-11891. DOI: 10.1039/D0RA00677G.
320. Liu L., Fisher K., Bussey W. Comparison of Emulsion Stabilizers: Application for the Enhancement of the Bioactivity of Lemongrass Essential Oil. *Polymers*. 2024. Vol. 16(3). P. 415. DOI: 10.3390/polym16030415.

321. Loidolt P., Madlmeir S., Khinast J. G. Mechanistic modeling of a capsule filling process. *Int. J. Pharm.* 2017. Vol. 532(1). P. 47–54. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2017.08.125
322. Luanda A., Ripanda A., Makangara J. J. Therapeutic potential of *Equisetum arvense* L. for management of medical conditions. *Phytomedicine Plus*. 2023. Vol. 3(2). P. 100444. DOI: 10.1016/j.phyplu.2023.100444
323. Mahboubi Mohaddese. *Mentha spicata* L. essential oil, phytochemistry and its effectiveness in flatulence. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*. 2021. Vol. 11, № 2. P. 75–81.
324. Maletha D., Singh S., Ramanarayanan S. Hepatoprotective and nephroprotective efficacy of *Cichorium intybus* following imidacloprid induced subchronic toxicity in WLH cockerels. *The Indian Journal of Animal Sciences*. 2022. Vol. 92(8). P. 940–945. DOI: 10.56093/ijans.v92i8.123891.
325. Manjeet K. R., Ghosh B. Quercetin inhibits LPS-induced nitric oxide and tumor necrosis factor- α production in murine macrophages. *Int. J. Immunopharmacol.* 1999. Vol. 21. P. 435–443.
326. Manko-Jurkowska D., Domian E. The Effect of Heat and Salt Treatment on the Stability and Rheological Properties of Chickpea Protein-Stabilized Emulsions. *Applied Sciences*. 2024. Vol. 14(17). P. 2698. DOI: 10.3390/app14072698.
327. Mechanisms underlying the antihypertensive properties of *Urtica dioica* / R. Qayyum et al. *Journal of Translational Medicine*. 2016. Vol 14(1). P. 254. DOI: 10.1186/s12967-016-1017-3.
328. Medicinal chemistry of the anti-diabetic effects of *Momordica charantia*: active constituents and modes of actions / J. Singh et al. *Open Med. Chem. J.* 2011. Vol. 5, № 2. P. 70–77.
329. Mesut B., Özsoy Y., Aksu B. The Place of Drug Product Critical Quality Parameters in Quality by Design (QBD). *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015. Vol. 12, № 1. P. 75–92. URL: https://www.researchgate.net/publication/281925128_ (Date of access: 02.04.2024).

330. Micro Emulsions: An Overview And Pharmaceutical Applications / S. K. Azad et al. *World Journal of Current Medical and Pharmaceutical Research*. 2020. Vol. 2(2). P. 201-205. DOI: 10.37022/WJCMPR.2020.2222
331. Microencapsulation of Olive Oil: A Comprehensive Review / D. Chaabane et al. *Periodica Polytechnica Chemical Engineering*. 2022. Vol. 66. DOI: 10.3311/PPch.19587
332. Milian I., Marchyshyn S., Kozachok S., Yavorivskiy N. Investigation of phenolic compounds of the herbs of Veronica Genus. *The Pharma Innovation Journal*. 2016. Vol. 5, № 7. P. 41–46.
333. Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery / X. Y. Meng et al. *Current computer-aided drug design*. 2011. Vol. 7(2). P. 146–157. DOI: 10.2174/157340911795677602
334. Monica Nan, Vlase L., Eşianu Sigrid, Tămaş M. The Analysis of Flavonoids from *Inula helenium* L. Flowers and Leaves. *Acta Medica Marisiensis*. 2015. Vol. 57, № 3. P. 319–323.
335. Motley T. J. The Ethnobotany of Sweet Flag, *Acorus calamus* (Araceae). *Economic Botany*. 1994. Vol. 48(4). P. 397–412. URL: <http://www.jstor.org/stable/4255666>. (Date of access: 02.04.2024).
336. Mucosal healing and deep remission: what does it mean? / G. Rogler et al. *World J Gastroenterol*. 2013. Vol. 19(43). P. 7552–7560.
337. Nagar M. Review on Nano-Emulsion Drug Delivery System and Formulation, Evaluation and Their Pharmaceutical Applications. *International Journal of Health Care and Nursing*. 2023. Vol. 2, № 1. P. 35–61. DOI: 10.55938/ijhcn.v2i1.43.
338. Natural-Derived Polysaccharides From Plants, Mushrooms, and Seaweeds for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease / Li Cailan et al. *Frontiers in Pharmacology*. 2021. Vol. 12. P. 651813. DOI: 10.3389/fphar.2021.651813
339. Natural Food Polysaccharides Ameliorate Inflammatory Bowel Disease and Its Mechanisms / Y. Wang et al. *Foods*. 2021 Vol. 10(6). P. 1288. DOI: 10.3390/foods 10061288

340. Necip A., Işık M. Bioactivities of *Hypericum Perforatum* L. and *Equisetum Arvense* L. fractions obtained with different solvents. *International Journal of Life Sciences and Biotechnology*. 2019. Vol. 2, № 3. P. 221–230. DOI: 10.38001/ijlsb.636502

341. Nepeta species: From farm to food applications and phytotherapy / S. Bahare et al. *Trends in food science & technology*. 2018. Vol. 80. P. 104–122. DOI: 10.1016/j.tifs.2018.07.030

342. Nettle (*Urtica dioica* L.) as a source of antioxidant and anti-aging phytochemicals for cosmetic applications / C. Bourgeois et al. *Comptes Rendus Chimie*. 2016. Vol. 19, № 9. P. 1090-1100. DOI: 10.1016/j.crci.2016.03.019

343. Niederquell A., Machado A., Kuentz M. A diffusing wave spectroscopy study of pharmaceutical emulsions for physical stability assessment. *International Journal of Pharmaceutics*. 2017. Vol. 530(1-2). P. 213-223. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2017.07.038

344. Nie Y., Lin Q., Luo F. Effects of Non-Starch Polysaccharides on Inflammatory Bowel Disease. *Int J Mol Sci*. 2017. Vol. 18(7). P. 1372. DOI: 10.3390/ijms18071372

345. Novel Approach to the Treatment of Neuropathic Pain Using a Combination with Palmitoylethanolamide and *Equisetum arvense* L. in an In Vitro Study / S. Ruga et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. Vol. 24, № 6. P. 5503. DOI: 10.3390/ijms24065503

346. Nur Aqilah Kamarudin, Masturah Markom, Jalifah Latip. Effects of solvents and extraction methods on herbal plants *Phyllanthus niruri*, *Orthosiphon stamineus* and *Labisia pumila*. *Indian Journal of Science and Technology*. 2016. Vol. 9, № 21. P. 1-5. DOI: 10.17485/ijst/2016/v9i21/95235

347. Oguntibeju O. O. Medicinal plants with anti-inflammatory activities from selected countries and regions of Africa. *J Inflamm Res*. 2018. Vol. 11. P. 307–317. DOI: 10.2147/JIR.S167789

348. Okafo S., Ordu J., Kpokpowei J., Okechukwu N. Evaluation of the Emulsifying Property of *Detarium Microcarpum* Gum in Ibuprofen Emulsion

Formulations. *International Journal of Pharmaceutical and Bio-Medical Science*. 2024. Vol. 4, № 3. P. 133–139. DOI: 10.47191/ijpbms/v4-i3-04.

349. Okantey Kuevi D. N., Kuntworbe N., Ayertey E. Effects of pH and Electrolytes on Castor Oil Emulsions with Various Stabilisers Using Khaya senegalensis Gum as an Emulsifier. *Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences*. 2021. Vol. 2021. P. 7049332. DOI: 10.1155/2021/7049332.

350. Okoye G. E., Ngwuluka N. C., Okafor U. C., Ben-Umeh K. C. Formulation and Characterization of Metformin Emulsions Using Locally Sourced Materials. *International Journal of Biomedical and Clinical Sciences*. 2020. Vol. 6, № 4. P. 388-398.

351. Optimization of a New Antioxidant Formulation Using a Simplex Lattice Mixture Design of Apium graveolens L., Coriandrum sativum L., and Petroselinum crispum M. Grown in Northern Morocco / G. Nouioura et al. *Plants*. 2023. Vol. 12, № 5. DOI: 10.3390/plants12051175

352. Pharmaceutical Applications of Supercritical Fluid Extraction of Emulsions for Micro-/Nanoparticle Formation / H. Park et al. *Pharmaceutics*. 2021. Vol. 13. P. e1928. DOI: 10.3390/pharmaceutics13111928.

353. Pharmacological, nutraceutical, functional and therapeutic properties of fennel (Foeniculum vulgare) / S. Noreen et al. *International Journal of Food Properties*. 2023. Vol. 26, № 1. P. 915-927. DOI: 10.1080/10942912.2023.2192436

354. Phenolic Glycosides from Capsella bursa-pastoris (L.) Medik and Their Anti-Inflammatory Activity / J. M. Cha et al. *Molecules*. 2017. Vol. 22, № 6. P. 1023. DOI: 10.3390/molecules22061023

355. Physicochemical, potential nutritional, antioxidant and health properties of sesame seed oil: a review / E. B. Oboulbiga et al. *Frontiers in Nutrition*. 2023. Vol. 10. P. 1127926. DOI: 10.3389/fnut.2023.1127926

356. Phytochemical and GCMS analysis on the ethanol extract of Foeniculum Vulgare and Petroselinum crispum leaves / Jamaluddeen Mohammed Abubakar et al. *Int. J. Chem. Technol*. 2021. Vol. 5(2). P. 117-124. DOI: 10.32571/ijct.911711

357. Phytochemical Characterization of Methanolic Extract of Cichorium Intybus and Its In-Vitro Antioxidant Potential / A. Pathak et al. *Journal of Veterinary Pharmacology and Toxicology*. 2021. Vol. 20, № 2. P. 24–28.

358. Phytochemical Characterization of Veronica officinalis L., V. teucrium L. and V. orchidea Crantz from Romania and Their Antioxidant and Antimicrobial Properties / A. Mocan et al. *Int J Mol Sci*. 2015. Vol. 16, № 9. P. 21109–27.

359. Phytochemical constitutes and biological activities of essential oil extracted from irradiated caraway seeds (*Carum carvi* L) / A. Aly et al. *International Journal of Radiation Biology*. 2022. Vol. 99. P. 1–17. DOI: 10.1080/09553002.2022.2078004

360. Phytochemicals and biological activities of caraway (*Carum carvi* L.) essential oil / M. El-Rady et al. *Egyptian Pharmaceutical Journal*. 2023. Vol. 22(2). P. 285–293. DOI: 10.4103/epj.epj_154_22.

361. Phytochemistry and Pharmacology of the Genus Equisetum (Equisetaceae): A Narrative Review of the Species with Therapeutic Potential for Kidney Diseases / T. Boeing et al. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2021. Vol. 2021. 17 p. DOI 10.1155/2021/6658434

362. Phytotherapy of benign prostatic hyperplasia. A minireview / E. Pagano et al. *Phytotherapy Research*. 2014. Vol. 28, № 7. P. 949–955.

363. Phytotherapy in the management of diabetes: A review / G. Paolo et al. *Molecules*. 2018. Vol. 23, № 1. P. 105.

364. Plant-animal extracts and biocompatible polymers forming oil-in-water emulsions: Formulations for food and pharmaceutical industries / K. Felix-Sagaste et al. *Hybrid Advances*. 2023. Vol. 3. P. 1–12. DOI: 10.1016/j.hybadv.2023.100072

365. Plocek A., K. Wasowska-Królikowska, E. Toporowska-Kowalska. Rome III classification of functional gastrointestinal disorders in children with chronic abdominal pain. *Medycyna Wieku Rozwojowego*. 2010. Vol. 14(4). P. 350–356.

366. Polyphenols, intracellular signalling and inflammation / C. Santangelo et al. *Ann Ist Super Sanita*. 2007. Vol. 43. P. 394–405.

367. Prakash V., Parida L. Vitamin E encapsulated nano-emulsions formulation, rheological and antimicrobial analysis. *Journal of medical pharmaceutical and allied sciences*. 2023. Vol. 12, № 3. P. 5820–5825. DOI: 10.55522/jmpas.V12I3.5019.

368. Preliminary Analysis of Emulsion-Based Formulations Containing Pumpkin Seed Oil and Hemp Seed Oil for Internal Use / M.-C. Anicescu et al. *Materials of 8th International Conference on Advanced Materials and Systems*. 2020. P. 115–120. DOI: 10.24264/icams-2020.II.1.

369. Preparation and evaluation of nano-emulsion formulation by using spontaneous emulsification / D. Dalu et al. *Journal of Clinical Otorhinolaryngology, Head, and Neck Surgery*. 2023. Vol. 27, № 1. P. 837–846.

370. Preparation and physicochemical evaluation of phytosterol-enriched sesame oil microemulsions / N. Amiri et al. *Journal of Food Process Engineering*. 2024. Vol. 47(3). P. 1-8. DOI: 10.1111/jfpe.14570

371. Preparation of Herbal Formulation for Inflammatory Bowel Disease Based on In Vitro Screening and In Vivo Evaluation in a Mouse Model of Experimental Colitis / J. Lee et al. *Molecules*. 2019. Vol. 24(3). P. 464. DOI: 10.3390/molecules24030464

372. Prevalence and health outcomes of functional gastrointestinal symptoms in infants from Birth to 12 Months of Age / Vandenplas Y. et al. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2015. Vol. 61. P. 531–537.

373. Production of oil in water emulsions in microchannels at high throughput: Evaluation of emulsions in view of cosmetic, nutraceutical or pharmaceutical applications / R. Nehme et al. *Chemical Engineering and Processing – Process Intensification*. 2021. Vol. 161. P. e108301. DOI: 10.1016/j.cep.2021.108301

374. Quercetin, Inflammation and Immunity / Li Y. et al. *Nutrients*. 2016. Vol. 8(3). P. 167. DOI: 10.3390/nu8030167

375. Quality by design approach for formulation development: A case study of dispersible tablets / N. A. Charoo et al. *International Journal of Pharmaceutics*. 2012. Vol. 423, № 2. P. 167–178. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2011.12.024

376. Quality-by-Design II: Application of Quantitative Risk Analysis to the Formulation of Ciprofloxacin Tablets / H. G. Claycamp et al. *AAPS PharmSciTech*. 2016. Vol. 17, № 2. P. 233–244. DOI: 10.1208/s12249-015-0349-2
377. Recent advances in understanding and managing infantile colic / S. Daelemans et al. *F1000Research*. 2018. Vol. 7. P. 1426.
378. Remington J. P. The science and practice of pharmacy. London : Lip-pincott Williams and Wikins, 2005. 2393 p.
379. Sarasu J. Murugu, Narang Manish, Shah Dheeraj. Infantile colic: an up-date. *Indian pediatrics*. 2018. Vol. 55. P. 979-987.
380. Sato S., Mukai Y. Modulation of Chronic Inflammation by Quercetin: The Beneficial Effects on Obesity. *J Inflamm Res*. 2020. Vol. 13. P. 421–431. DOI: 10.2147/JIR.S228361
381. Screening of pharmacological uses of *Urtica dioica* and others benefits / R. Dhouibi et al. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 2020. Vol. 150. P. 67-77. DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2019.05.008
382. Self-organizing Map Analysis for Understanding Comprehensive Relationships between Formulation Variables, State of Water, and the Physical Stability of Pharmaceutical Emulsions / Y. Onuki et al. *Chem. Pharm. Bull.* 2015. Vol. 63, № 11. P. 901–906.
383. Serafin A., Pogorzelec M., Bronowicka-Mielniczuk U., Spólna K. Habitat preferences of *Comarum palustre* L. in the peatlands of eastern Poland. *Mires and Peat*. 2022. Vol. 28(19). P. 16. DOI: 10.19189/MaP.2020.OMB.StA.2150.
384. Serafini M., Peluso I., Raguzzini A. Flavonoids as anti-inflammatory agents. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2010 Vol. 69(3). P. 273–278. DOI: 10.1017/S002966511000162X
385. Sesquiterpenoids from the roots of *Inula helenium* inhibit acute myelogenous leukemia progenitor cells / Y. Ding et al. *Bioorganic Chemistry*. 2019. Vol. 86. P. 363–367. DOI: 10.1016/j.bioorg.2019.01.055
386. Shah N., Patel K., Singhvi I. Topical Delivery of Eberconazole Nitrate Loaded Microemulsion: Formulation, Design and Evaluation. *International Journal*

of *Pharmaceutical Sciences and Drug Research*. 2023. Vol. 15. P. 478–487. DOI: 10.25004/IJPSDR.2023.150412

387. Shendi E. G. Olive Oil: Nutraceutical and Pharmaceutical Food. *International Journal of Medical Reviews*. 2019. Vol. 6, № 1. P. 28-30. DOI: 10.29252/IJM

388. Shmalko O., Bevz N., Vyshnevskyy I., Vyshnevskaya L. Experimental research on development and validation of methods of quantitative determination of flavonoids and essential oil in solid multi-component capsules «Uroholum». *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2019. № 6 (22). P. 43–49. DOI: 10.15587/2519-4852.2019.190552

389. Shmalko O. O., Pestun I.V., Vyshnevskaya L. I. Marketing substantiation of Introduction of a new Herbal medicine for the Treatment of Inflammatory bowel diseases into the Pharmaceutical market of Ukraine. *Research J. Pharm. and Tech.* 2020. Vol. 13(11). P. 5431–5437. DOI: 10.5958/0974-360X.2020.00948.8

390. Shmalko O. O., Vyshnevskaya L. I. Researches on pharmaceutical development of solid gelatine capsules with dried multiple component extract of anti-phlogogenic, diuretic and choleretic action. *Annals of Mechnikov Institute*. 2019. № 2. P. 39–43. DOI: 10.5281/zenodo.3265092

391. Shmalko O., Vyshnevskaya L., Soldatov D. Preparation and Study of the Substance of Multi-Component Dry Extract of Belisa as a Stage of Pharmaceutical Development of Sedative Capsules. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2020. Vol. 3(25). P. 28–32. DOI: 10.15587/2519-4852.2020.206771

392. Shmalko O., Vyshnevskaya L. The Relevance of Microemulsion Development for the Complex Therapy of Nonspecific Ulcerative Colitis. *Contemporary Pharmacy: Issues, Challenges and Expectations 2024 : The International Conference, Kaunas, Lithuania, March 22 2024 p. Kaunas, 2024*. P. 106.

393. Schneider F., Danski M. T. R., Vayego S. A. Usage of *Calendula officinalis* in the prevention and treatment of radiodermatitis: a randomized double-blind controlled clinical trial. *Rev. esc. enferm. USP*. 2015. Vol. 49(02). P. 221-228. DOI: 10.1590/S0080-623420150000200006

394. Shprakh Z. Formulation of somatostatin analog tablets using quality by design approach. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2021. Vol. 11, № 4. P. 096–105. DOI: 10.7324/JAPS.2021.110412S540
395. Shreiner A. B., Kao J. Y., Young V. B. The gut microbiome in health and in disease. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2015. Vol. 31(1). P. 69–75. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000139.
396. Shukla J. B., Jani G. K., Omri A. W. Formulation and evaluation of Oral Self Microemulsifying Drug Delivery System Of Candesartan Cilexetil. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2016. Vol. 8, № 5. P. 238–243.
397. Signicance of antioxidant potential of plants and its relevance to therapeutic applications / D. M. Kasote et al. *International Journal of Biological Sciences*. 2015. Vol. 11, № 8. P. 982–991.
398. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome / J. Bures et al. *World J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 16, № 24. P. 2978–2990. DOI: 10.3748/wjg.v16.i24.2978
399. Sonawane A., Deshmukh A., Sonawane S. A Review on Self Micro Emulsifying Drug Delivery System (SMEDDS). *Ijsrm.Human*. 2021. Vol. 19 (1). P. 25–33.
400. Stabilization of ginger essential oil Pickering emulsions by pineapple cellulose nanocrystals / A. Phosanam et al. *Current Research in Food Science*. 2023. Vol. 7. P. e100575. DOI: 10.1016/j.crfs.2023.100575.
401. Stabilization of Pickering emulsions via synergistic interfacial interactions between cellulose nanofibrils and nanocrystals / Y. Han et al. *Food Chem.* 2022. Vol. 395. P. 133603. DOI: 10.1016/j.foodchem.2022.133603.
402. Stadnytska N. E. Confirmation of advisability for improving technology of extraction for biologically active substances from medicinal plants. *Сучасні напрямки в хімії, біології, фармації і біотехнології : матеріали Міжнар. наук. конгр., м. Львів, 29 верес.–2 жовт. 2015 р. Львів : Львівська політехніка, 2015. С. 103.*

403. Stanghellini V. Relationship between upper gastrointestinal symptoms and lifestyle, psychosocial factors and comorbidity in the general population: results from the Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST). *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1999. Vol. 231. P. 29–37. URL: <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/10565621/> (Date of access: 17.10.2023).
404. Sterry W., Paus R. *Dermatology*. Burgdorf : Thieme, 2006. 754 p.
405. Stinging nettle, *Urtica dioica* L.: botanical, phytochemical and pharmacological overview / L. Grauso et al. *Phytochem Rev.* 2020. Vol. 19. P. 1341–1377. DOI: 10.1007/s11101-020-09680-x
406. Stone P., Curtis S. J. *Pharmacy practice*. London : Pharmaceutical Press, 2002. 355 p.
407. Structural and mechanistic insights into 5-lipoxygenase inhibition by natural products / Gilbert N. C. et al. *Nat Chem Biol.* 2020. Vol. 16. P. 783–790.
408. Study of In Vitro and In Vivo Carbamazepine Release from Coarse and Nanometric Pharmaceutical Emulsions Obtained via Ultra-High-Pressure Homogenization / J. D. Echeverri et al. *Pharmaceuticals*. 2020. Vol. 13, № 53. DOI: 10.3390/ph13040053.
409. Study of macro- and microelements composition of *Veronica longifolia* L. herb and *Veronica teucrium* L. herb and rhizomes, and extracts obtained from these species / A. P. Osmachko et al. *Azerbaijan Pharmaceutical and Pharmacotherapy Journal*. 2017. Vol. 17(1). P. 24–28.
410. Study of quantitative and qualitative variations in essential oils of Sicilian *Rosmarinus officinalis* L. / T. Tuttolomondo et al. *Nat Prod Res.* 2015. Vol. 29(20). P. 1928–34. DOI: 10.1080/14786419.2015.1010084
411. Synthesis of Carboxymethyl Chitosan and its Rheological Behaviour in Pharmaceutical and Cosmetic Emulsions / D. Tzaneva et al. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2017. Vol. 7. P. 70–78. DOI: 10.7324/JAPS.2017.71010
412. Systematic review and meta-analysis showed that complementary and alternative medicines were not effective for infantile colic / S. Cabanillas-Barea et al. *Acta Paediatr.* 2023. Vol. 112(7). P. 1378–1388. DOI: 10.1111/apa.16807

413. Systematic Review of Complementary and Alternative Medicine Treatments in Inflammatory Bowel Diseases / J. Langhorst et al. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2015. Vol. 9, № 1. P. 86–106. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jju007
414. Szaferiski W., Mitkowski P., Janczarek M. Production of cosmetic emulsions based on plant biocomponents. *Chemical and Process Engineering: New Frontiers*. 2023. Vol. 44, № 4. P. e42. DOI: 10.24425/cpe.2023.147401.
415. Tailoring Nanostructured Cellulose for Efficient Pickering Emulsions Stabilization / A. Pirozzi et al. *Macromolecular Materials and Engineering*. 2024. Vol. 309(5). P. 1-8. DOI: 10.1002/mame.202300451.
416. Tanjung Y., Akmal T., Virginia H. Formulation of Hand Cream Essential Oil of Basil (*Ocimum basilicum*) Leaves. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. 2022. Vol. 1(1). P. 33. DOI: 10.24198/ijpst.v1i1.41529.
417. Thakur R., Sharma A., Verma P., Devi A. A Review on Pharmaceutical Emulsion. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development*. 2023. Vol. 11, № 3. P. 168–172. DOI: 10.22270/ajprd.v11i3.1181.
418. The Crying of Infants With Colic: A Controlled Empirical Description / R. G. Barr et al. *Pediatrics*. 1992. № 90. P. 14–21.
419. The Effect of Fennel (*Foeniculum vulgare*) on the JAK/STAT Pathway and Intestinal Barrier Function / John Rabalais et al. *The FASEB Journal*. 2018. Vol. 32(S1). P. lb357-lb357. DOI: 10.1096/fasebj.2018.32.1_supplement.lb357
420. The effect of extraction method on the major constituents and biological effects of *Trachyspermum ammi*. L. fruits / F. Farjadmand et al. *Research Journal of Pharmacognosy*. 2018. № 5. P. 55–61.
421. The impact of human activities and lifestyles on the interlinked microbiota and health of humans and of ecosystems / L. Flandroy et al. *Sci. Total. Environ.* 2018. Vol. 627. P. 1018–1038. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2018.01.288.
422. The Japanese Pharmacopoeia. 18th ed. London, 2021. № 220. 2587 p.
423. The novel benzopyran class of selective cyclooxygenase-2 inhibitors. Part 2: The second clinical candidate having a shorter and favorable human half-life / J. L. Wang et al. *Bioorg Med Chem Lett*. 2010. Vol. 20. P. 7159–7163.

424. The potential roles of natural plant polysaccharides in inflammatory bowel disease: A review / Wenna Yang et al. *Carbohydrate Polymers*. 2022. Vol. 277. P. 118821. DOI: 10.1016/j.carbpol.2021.118821

425. Therapeutic Perspectives of Molecules from *Urtica dioica* Extracts for Cancer Treatment / S. Esposito et al. *Molecules*. 2019. Vol. 24(15). P. 2753. DOI: 10.3390/molecules24152753.

426. The structure of human 5-lipoxygenase / Gilbert N. C. et al. *Science*. 2011. Vol. 331(6014). P. 217–219. DOI: 10.1126/science.1197203.

427. The United States Pharmacopeia. The National formulary. Rockville, Md.: United States Pharmacopeial Convention, 2012. 11123 p.

428. Traditionally used *Veronica officinalis* inhibits proinflammatory mediators via the NF- κ B signalling pathway in a human lung cell line / Gründemann Carsten et al. *Journal of ethnopharmacology*. 2012. Vol. 145(1). P. 118-126. DOI: 10.1016/j.jep.2012.10.039.

429. Trends in Formulation of Night Cream Containing Essential Oil / N. Isnaini et al. *Journal of Patchouli and Essential Oil Products*. 2023. Vol. 2(2). P. 33–40. DOI: 10.24815/jpeop.v2i2.36090.

430. Trends in incidence and outcomes of necrotizing enterocolitis over the last 12 years: a multicenter cohort analysis / S. M. Han et al. *J. Pediatr Surg*. 2020. Vol. 55(6). P. 991001. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2020.02.046.

431. Tripathi K., Feuerstein J. D. New developments in ulcerative colitis: latest evidence on management, treatment, and maintenance. *Drugs Context*. 2019. № 8. P. 212572. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6490072/> (Date of access: 17.10.2023).

432. UkrHelth. URL: <https://ukrhealth.net/>

433. Ulcerative colitis – recent and potential methods of treatment – review / M. Tomasik et al. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023. Vol. 13. 65–73. DOI: 10.12775/JEHS.2023.13.03.009.

434. Umbelliferone prevents oxidative stress, inflammation and hematological alterations, and modulates glutamate-nitric oxide-cGMP signaling in

hyperammonemic rats / O. Mousa Germoush et al. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018. Vol. 102. P. 392–402. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.03.104

435. Umesh H. R., Ramesh K. V. & Devaraju K. S. Molecular docking studies of phytochemicals against trehalose–6–phosphate phosphatases of pathogenic microbes. *Beni-Suef Univ J Basic*. 2020. Vol. 9(1). P. 5. DOI: 10.1186/s43088-019-0028-6

436. United States Pharmacopeia. 24 ed. Rockville, 2000. 2569 p.

437. Unnikrishnan S., Donovan J., Macpherson R., Tormey D. In-process analysis of pharmaceutical emulsions using computer vision and artificial intelligence. *Chemical Engineering Research and Design*. 2020. Vol. 166(46). P. 1-7. DOI: 10.1016/j.cherd.2020.12.010

438. Unnikrishnan S., Donovan J., Macpherson R., Tormey D. Machine Learning for Automated Quality Evaluation in Pharmaceutical Manufacturing of Emulsions. *Journal of Pharmaceutical Innovation*. 2019. Vol. 15(6). P. 1–12. DOI: 10.1007/s12247-019-09390-8

439. Unsaponifiable Compounds and Phenols Content, Antioxidant and Antitrypsin Activities of Prunus persica Kernel Oil / C. Landolsi et al. *Journal of Oleo Science*. 2024. Vol. 73(6). P. 865–874. DOI: 10.5650/jos.ess24027

440. Aggarwal A., Singla S. K., Tandon C. Urolithiasis: Phytotherapy as an adjunct therapy. *Indian Journal of Experimental Biology*. 2014. Vol. 52(2). P. 103–111.

441. Urtica dioica-Derived Phytochemicals for Pharmacological and Therapeutic Applications / Y. Taheri et al. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2022. Vol. 2022. P. 30. DOI: 10.1155/2022/4024331

442. Use of complementary and alternative medicine for inflammatory bowel disease is associated with worse adherence to conventional therapy: The COMPLIANT Study / G. C. Nguyen et al. *Inflamm Bowel Dis*. 2016. Vol. 22(6). P. 1412–1417.

443. Uses of Nanoemulsions in Pharmaceuticals Industries / A. Elshamy et al. *Current Trends in Green Nano-emulsions. Smart Nanomaterials Technology*. 2023. Vol. 60(48). P. 263–297. DOI: 10.1007/978-981-99-5398-1_15

444. USP Compounding Compendium. The National formulary. Rockville, Md.: United States Pharmacopeial Convention, 2020. 1123 p.

445. Vandenplas Y., Hauser B., Salvatore S. Functional Gastrointestinal Disorders in Infancy: Impact on the Health of the Infant and Family. *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* 2019. Vol. 22(3). P. 207–216. DOI: 10.5223/pghn.2019.22.3.207.

446. Verma N. K., Mishra J. N. Multiple emulsions and its stabilization: A review. *International Journal of Chemistry Studies*. 2019. Vol. 3, № 3. P. 12–16.

447. Verma N. K., Srivastava S. P., Kumar S. Multiple emulsions and its applications: A review. *Asian Journal of Phytomedicine and Clinical Research*. 2019. Vol. 7, № 2. P. 74–81.

448. Verma R. Development and Evaluation of Polyherbal Formulation with Carminative Effect. *Internationale Pharmaceutica Scientia*. 2023. Vol. 16(1). P. 1–8. DOI: 10.31531/2231-5896.1000131

449. Vyshnevskaya L., Severina H.I., Prokopenko Y., Shmalko A. Molecular docking investigation of anti-inflammatory herbal compounds as potential LOX-5 and COX-2 inhibitors. *Pharmacia*. 2022. Vol. 69(3). P. 733–744.

450. WHO guidelines on good herbal processing practices(GHPP) for herbal medicines / Traditional and Complementary Medicine, Service Delivery and Safety Department, World Health Organization. Geneva, 2016. 57 p.

451. WHO Monographs on medicinal plants commonly used in the Newly Independent States (NIS) / WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. 2010. 455 p. URL: <https://iris.who.int/handle/10665/44059>

452. WHO. National Policy on Traditional Medicine and Regulation of Herbal Medicines. Report of a World Health Organization Global Survey. Geneva, Switzerland: WHO, 2005. 168 p.

453. Williamson E. M. Synergy and other interactions in phytomedicines. *Phytomedicine*. 2001. Vol. 8, № 5. P. 401–409. DOI: 10.1078/0944-7113-00060

454. WHO monographs on selected medicinal plants. Vol. 1. Geneva : World Health Organization, 1999. Vol. 2, 2002. URL: <https://iris.who.int/handle/10665/42052> (Date of access: 17.10.2023).

455. WHO traditional medicine strategy: 2014-2023. Switzerland, 2013. 76 p.
URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506096> (Date of access: 17.10.2023).
456. World Health Organization. Guidelines for medicine donations. 2011.
457. World Health Organization. Practical guidance for assessment of disease burden at national and local levels.
458. Wound healing effect of *Carum carvi* L. on the incised skin wound in male rats: Histopathology, total protein and biomechanical evaluations / M. Rafsanjani et al. *Veterinary medicine and science*. 2022. Vol. 8(2). P. 2726-2737. DOI: 10.1002/vms3.961.
459. Wozniak M., Kowalska M., Ludwiński P. Emulsions, their quality and importance in food, cosmetic, and pharmaceutical industries. *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research*. 2024. Vol. 80(6). P. 863–877. DOI: 10.32383/appdr/174249
460. Wrona O., Rafin'ska K., Mozen'ski C., Buszewski B. Supercritical fluid extraction of bioactive compounds from plant materials. *Journal of AOAC international*. 2017. Vol. 100(6). P. 1624–1635. DOI: 10.5740/jaoacint.17-0232
461. Yangyang R. Y., Rodriguez J. R. Clinical presentation of Crohn's, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: Symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes. *Semin Pediatr Surg*. 2017. Vol. 26(6). P. 349–55. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2017.10.003.
462. Yoon J. H., Baek S. J. Molecular targets of dietary polyphenols with anti-inflammatory properties. *Yonsei Med J*. 2005. Vol. 46(5). P. 585–596. DOI: 10.3349/ymj.2005.46.5.585
463. Young-Eun Joo Natural Product-Derived Drugs for the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Intestinal Research*. 2014. Vol. 12(2). P. 103–109. DOI: 10.5217/ir.2014.12.2.103
464. Zallot C., Peyrin-Biroulet L. Deep remission in inflammatory bowel disease: looking beyond symptoms. *Curr Gastroenterol Rep*. 2013. Vol. 15(3). P. 315.

465. Polova Z., Nehoda T., Butkevych T. Investigation of Oil in Water Emulsion properties depending on the change of Emulsifiers combinations. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2023. Vol. 16(12). P. 5603-9. DOI: 10.52711/0974-360X.2023.00906

466. Zheng H., Rao J. Nanoemulsions and Emulsions. *Bioactive Delivery Systems for Lipophilic Nutraceuticals*. 2023. URL: <https://books.rsc.org/books/search-results?page=1&q=Nanoemulsions%20and%20Emulsions&SearchSourceType=1> (Date of access: 17.10.2023).

467. Zeevenhooven J., Koppen I. J. N., Benninga M. A. The new Rome IV criteria for functional gastrointestinal disorders in infants and toddlers. *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* 2017. Vol. 20. P. 1–13.

468. Чувствительность грибов рода *Candida* к препаратам азолового ряда. *Медичні аспекти здоров'я жінки*. 2016. № 1. С. 41–44. URL: <https://mazg.com.ua/ua/archive/2016/1/pages-41-44/chuvstvitelnost-gribov-roda-candida-k-preparatam-azolovogo-ryada> (Date of access: 17.10.2023).

ДОДАТКИ

Додаток А

Таблиця 3.1

Лікарські засоби, зареєстровані в Україні, для лікування гострих і хронічних колітів

Групи за класифікацією АТС	Препарати, зареєстровані в Україні станом на 02.2019 року	МНН	Лікарська форма	Виробник	Країна	Фармакотерапевтична дія
1	2	3	4	5	6	7
А ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ТРАВНУ СИСТЕМУ І МЕТАБОЛІЗМ						
А03 ЗАСОБИ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ У РАЗІ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ШЛУНКОВО-КИШКОВИХ РОЗЛАДІВ						
А03А ЗАСОБИ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ У РАЗІ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ РОЗЛАДІВ З БОКУ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ						
А03А А Синтетичні антихолінергічні засоби, естерифіковані третинні аміни						
А03А	ІБЕРОГАСТ®	Comb drug	Краплі оральні	Штайгервальд Арцнай-міттельверк ГмбХ	Німеччина	Регулювання і нормалізація моторики ШКТ. Протизапальна, антиоксидантна, вітрогінна, антибактеріальна, цитопротекторна
А03АА04	АСПАЗМІН	Mebeverine	Капсули з модифікованим вивільненням тверді	АТ "Київський вітамінний завод"	Україна	Спазмолітична
А03АА04	ДУСПАТАЛІН®	Mebeverine	Капсули пролонгованої дії, тверді	Майлан Лабораторіз САС	Франція	Спазмолітична
А03АА04	ДУСПАТАЛІН®	Mebeverine	Таблетки, вкриті оболонкою	Майлан Лабораторіз САС	Франція	Спазмолітична
А03АА04	МЕБСІН РЕТАРД®	Mebeverine	Капсули	Евертоджен Лайф Сас-нсиз Лімітед	Індія	Спазмолітична
А03АА04	МЕВЕРИН®	Mebeverine	Капсули	ПАТ "Київмедпрепарат"	Україна	Спазмолітична
А03АА04	СПАРК®	Mebeverine	Капсули пролонгованої дії тверді	ПАТ "Фармак"	Україна	Спазмолітична
А03АА05	ТРИБУДАТ	Trimebutine	Порошок для оральної суспензії	Дезаройос Фармасьютікоз Бахо Арагон, С.Л.	Іспанія	Спазмолітична, метеоризм, відчуття переповнення
А03АА05	ТРИБУДАТ	Trimebutine	Розчин для ін'єкцій	КУПЕР ЕС.ЕЙ.	Греція	Спазмолітична, метеоризм, відчуття переповнення
А03АА05	ТРИБУДАТ	Trimebutine	Таблетки	Дезаройос Фармасьютікоз Бахо Арагон, С.Л.	Іспанія	Спазмолітична, метеоризм, відчуття переповнення
А03АА05	ТРИМСПА 200	Trimebutine	Таблетки, вкриті плівковою оболонкою	Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед	Індія	Спазмолітична, метеоризм, відчуття переповнення

Продовження дод. А
Продовження табл. 3.1

1	2	3	4	5	6	7
A03AX13	АФЛЕТИН	Silicones	Капсули м'які	АТ "КИЇВСЬКИЙ ВІ-ТАМІННИЙ ЗАВОД"	Україна	Метеоризм
A03AX13	БОБОТИК	Silicones	Краплі оральні, емульсія	МЕДАНА ФАРМА Акціонерне Товариство	Польща	Метеоризм
A03AX	ВІНБОРОН®	Phenicaberan*	Таблетки, вкриті плівковою оболонкою	ПАТ НВЦ "Борщагівський ХФЗ"	Україна	Спазмолітична
A03AX	ГАСТРИТОЛ "ДР. КЛЯЙН"	Comb drug	Краплі оральні	Др. Густав Кляйн ГмбХ & Ко. КГ	Німеччина	Спазмолітична, протизапальна, метеоризм
A03AX13	ДИСФЛАТИЛ	Silicones	Краплі для перорального застосування	Легасі Фармасьютікалз Світселенд ГмбХ	Швейцарія	Метеоризм
A03AX04	ДИЦЕТЕЛ®	Pinaverium bromide	Таблетки, вкриті плівковою оболонкою	Майлан Лабораторіс САС	Франція	Симптоматичне лікування болю, тимчасових кишкових розладів і кишкового дискомфорту, пов'язаних з порушенням функції кишечника
A03AD02	ДРОТАВЕРИН	Drotaverine	Розчин для ін'єкцій	ПАТ НВЦ "Борщагівський ХФЗ"	Україна	Спазмолітична
A03AD02	ДРОТАВЕРИН	Drotaverine	Таблетки	ПАТ "Хімфармзавод "Червона зірка"	Україна	Спазмолітична
A03AD02	ДРОТАВЕРИН	Drotaverine	Таблетки	ТОВ "Дослідний завод "ГНЦЛС"	Україна	Спазмолітична
A03AD02	ДРОТАВЕРИН	Drotaverine	Таблетки	ПАТ Київмедпрепарат	Україна	Спазмолітична
A03AD02	ДРОТАВЕРИН-ДАРНИЦЯ	Drotaverine	Розчин для ін'єкцій	ПрАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця"	Україна	Спазмолітична
A03AD02	ДРОТАВЕРИН-ДАРНИЦЯ	Drotaverine	Розчин для ін'єкцій,	ПрАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця"	Україна	Спазмолітична
A03AD02	ДРОТАВЕРИН-ДАРНИЦЯ	Drotaverine	Таблетки	ПрАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця"	Україна	Спазмолітична
A03AD02	ДРОТАВЕРИН ФОРТЕ	Drotaverine	Таблетки	ТОВ "Дослідний завод "ГНЦЛС"	Україна	Спазмолітична
A03AD02	ДРОТАВЕРИНУ ГІДРОХЛОРИД	Drotaverine	Таблетки	ПАТ "Лубнифарм"	Україна	Спазмолітична

Продовження дод. А
Продовження табл. 3.1

1	2	3	4	5	6	7
A03AX	ЕНТЕРОСПАЗМІЛ	Comb drug	Капсули	Альфасігма С.п.А.	Італія	Комбінована спазмолітична і метеоризм
A03AX	ЕНТЕРОСПАЗМІЛ	Comb drug	Капсули	Фармацевтична лабораторія РОДАЕЛЬ	Франція	Комбінована спазмолітичний і метеоризм
A03AX13	ЕСПІКОЛ БЕБІ	Silicones	Краплі оральні	Індоко Ремедіс Лімітед	Індія	Метеоризм
A03AX13	ЕСПУМІЗАН®	Silicones	Капсули м'які	Каталент Німеччина Ебербах ГмбХ	Німеччина	Метеоризм
A03AX13	ЕСПУМІЗАН® L	Silicones	Краплі оральні, емульсія	БЕРЛІН-ХЕМІ АГ	Німеччина	Метеоризм
A03AX13	ЕСПУМІЗАН® БЕБІ	Silicones	Краплі оральні, емульсія	БЕРЛІН-ХЕМІ АГ	Німеччина	Метеоризм
A03AX13	ІНФАКОЛ	Silicones	Суспензія оральна з крапельним дозатором	Пурна Фармасьютікалз НВ	Бельгія	Метеоризм
A03AX	КМИНУ ПЛОДИ	Carum carvi**	Плоди по 50 г у пачці з внутрішнім пакетом	ПрАТ "Ліктрави"	Україна	Вітрогінна, спазмолітична, бактерицидна, відхаркувальна, проносна, жовчогінна та потогінна дія у складі комплексної терапії
A03AX13	КОЛІГАЗ-ЗДОРОВ'Я	Silicones	Таблетки жувальні	ТОВ "Фармацевтична компанія "Здоров'я" ТОВ "КУСУМ ФАРМ"	Україна	Метеоризм
A03AX13	КОЛІГАЗ-ЗДОРОВ'Я	Silicones	Капсули м'які		Україна	Метеоризм
A03AX13	КОЛІКІД®	Silicones	Суспензія оральна		Україна	Метеоризм
A03AX13	КОЛІКІД®	Silicones	Таблетки, вкриті оболонкою		Україна	Метеоризм
A03AX13	КУПЛАТОН	Silicones	Краплі оральні	Оріон Корпорейшн	Фінляндія	Метеоризм
A03AX13	МОТИЛІГАС	Silicones	Капсули м'які	Каталент Франсе Бейнаїм СА	Франція	Метеоризм
A03AD02	НІСПАЗМ ФОРТЕ	Drotaverine	Таблетки, вкриті плівковою оболонкою	мібе ГмбХ Арцнайміттель	Німеччина	Спазмолітична
A03AD02	НО-Х-ШІА®	Drotaverine	Розчин для ін'єкцій	ПАТ "Лекхім - Харків"	Україна	Спазмолітична
A03AD02	НО-Х-ШІА®	Drotaverine	Супозиторії ректальні		Україна	Спазмолітична
A03AD02	НО-Х-ШІА®	Drotaverine	Таблетки		Україна	Спазмолітична
A03AD02	НО-Х-ШІА® ФОРТЕ	Drotaverine	Таблетки		Україна	Спазмолітична
A03AD02	НО-ШІА®	Drotaverine	Розчин для ін'єкцій	ХІНОЇН Завод Фармацевтичних та Хімічних Продуктів Прайвіт Ко. Лтд.	Угорщина	Спазмолітична
A03AD02	НО-ШІА®	Drotaverine	Таблетки		Угорщина	Спазмолітична
A03AD02	НО-ШІА® КОМФОРТ	Drotaverine	Таблетки, вкриті плівковою оболонкою		Угорщина	Спазмолітична
A03AD02	НО-ШІА® ФОРТЕ	Drotaverine	Таблетки		Угорщина	Спазмолітична

Продовження дод. А
Продовження табл. 3.1

1	2	3	4	5	6	7
A03AD02	НОХШАВЕРИН "ОЗ"	Drotaverine	Розчин для ін'єкцій	ТОВ "Дослідний завод "ГНЦЛС"	Україна	Спазмолітична
A03AD01	ПАПАВЕРИН	Papaverine	Розчин для ін'єкцій	ПАТ "Лекхім - Харків"	Україна	Спазмолітична
A03AD01	ПАПАВЕРИН	Papaverine	Супозиторії	АТ "Нижфарм"	Російська Федерація	Спазмолітична
A03AD01	ПАПАВЕРИН-ДАРНИЦЯ	Papaverine	Розчин для ін'єкцій	ПрАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця"	Україна	Спазмолітична
A03AD01	ПАПАВЕРИН-ЗДОРОВ'Я	Papaverine	Розчин для ін'єкцій	ТОВ "Фармацевтична компанія "Здоров'я"	Україна	Спазмолітична
A03AD01	ПАПАВЕРИН-ЗДОРОВ'Я	Papaverine	Таблетки		Україна	Спазмолітична
A03AD01	ПАПАВЕРИНУ ГІДРОХЛОРИД	Papaverine	Розчин для ін'єкцій	ТОВ "НІКО"	Україна	Спазмолітична
A03AD01	ПАПАВЕРИНУ ГІДРОХЛОРИД	Papaverine	Розчин для ін'єкцій	ТОВ "Дослідний завод "ГНЦЛС"	Україна	Спазмолітична
A03AX	ПЛАТИФІЛІН-ДАРНИЦЯ	Platyphylline*	Розчин для ін'єкцій	ПрАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця"	Україна	Спазмолітична у складі комплексної терапії
A03AX	ПЛАТИФІЛІН-ЗДОРОВ'Я	Platyphylline*	Розчин для ін'єкцій	ТОВ ФК "Здоров'я"	Україна	Спазмолітична у складі комплексної терапії
A03AB18	РІАБАЛ	Prifinium bromide	Сироп	Зе Араб Фармасьюті- кал Менуфекчурінг Ко.	Йорданія	Спазмолітична
A03AB18	РІАБАЛ	Prifinium bromide	Таблетки, вкриті плівковою оболонкою	Лтд.	Йорданія	Спазмолітична
A03AX13	СИМЕТИКОН	Silicones	Краплі оральні	ТОВ "Фармацевтична фірма "Вертекс" ТОВ ФК "Здоров'я",	Україна	Метеоризм
A03AX13	СИМЕТИКОН	Silicones	Таблетки, вкриті оболонкою		Україна	Метеоризм
A03AB06	СПАЗМОМЕН®	Otilonium bromide	Таблетки, вкриті плівковою оболонкою	БЕРЛІН-ХЕМІ АГ	Німеччина	Спазмолітична
A03AX	ФЕНХЕЛЮ ПЛОДИ	Foeniculum vulgare**	Плоди по 50 г у пачках з внутрішнім пакетом	ПрАТ "Ліктрави"	Україна	Секретолітична, спазмолітична, вітрогінна, протимікробна
A03AX12	ФЛОРΟΣΠΑΣΜΙΛ	Comb drug	Розчин для ін'єкцій	Делфарм Тур	Франція	Спазмолітична, знеболювальна

Продовження дод. А
Продовження табл. 3.1

1	2	3	4	5	6	7
A03B ПРОСТІ ПРЕПАРАТИ БЕЛАДОННИ ТА ЇЇ ПОХІДНИХ						
A03BA01	АТРОПІН-ДАРНИЦЯ	Atropine	Розчин для ін'єкцій	ПрАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця"	Україна	Симптоматична спазмолітична
A03BA01	АТРОПІНУ СУЛЬФАТ	Atropine	Розчин для ін'єкцій	ТОВ "Дослідний завод "ГНЦЛС"	Україна	Симптоматична спазмолітична
A03BA01	АТРОПІНУ СУЛЬФАТ	Atropine	Розчин для ін'єкцій	ТОВ "Харківське фармацевтичне підприємство "Здоров'я народу"	Україна	Симптоматична спазмолітична
A03D СПАЗМОЛІТИЧНІ ЗАСОБИ В КОМБІНАЦІЇ З АНАЛЬГЕТИКАМИ						
A03DA02	БАРАЛГІН	Pitofenone and analgesics	Розчин для ін'єкцій	Мікро Лабс Лімітед	Індія	Спазмолітична, знеболювальна
A03DA02	БАРАЛГІН®	Pitofenone and analgesics	Таблетки	Мікро Лабс Лімітед	Індія	Спазмолітична, знеболювальна
A03E СПАЗМОЛІТИЧНІ ТА АНТИХОЛІНЕРГІЧНІ ЗАСОБИ В КОМБІНАЦІЇ З ІНШИМИ ПРЕПАРАТАМИ						
A03ED	БЕКАРБОН	Comb drug	Таблетки	ПАТ НВЦ "Борщагівський ХФЗ"	Україна	Спазмолітична, знеболювальна
A03DB	БЕЛАЛГІН	Comb drug	Таблетки	ПАТ НВЦ "Борщагівський ХФЗ"	Україна	Спазмолітична, знеболювальна
A03DB	БЕЛАСТЕЗИН	Comb drug	Таблетки	ПАТ НВЦ "Борщагівський ХФЗ"	Україна	Спазмолітична, знеболювальна
A03ED	БЕСАЛОЛ	Comb drug	Таблетки	ТОВ ФК "Здоров'я"	Україна	Спазмолітична, протизапальна
A03BB01	БУСКОПАН®	Butylscopolamine	Розчин для ін'єкцій	Берінгер Інгельхайм Еспана, СА	Іспанія	Спазмолітична
A03BB01	БУСКОПАН®	Butylscopolamine	Супозиторії	Іstituto de Анжелі С.р.л.	Італія	Спазмолітична
A03BB01	БУСКОПАН®	Butylscopolamine	Таблетки	Дельфарм Реймс	Франція	Спазмолітична
A03ED	ГАЗОСПАЗАМ®	Comb drug	Таблетки, вкриті оболонкою	ТОВ "КУСУМ ФАРМ"	Україна	Спазмолітична, метеоризм
A03ED	КОМБІСПАЗМ® ГАСТРОКОМФОРТ	Comb drug	Таблетки, вкриті плівковою оболонкою	Евертоджен Лайф Сас-нсиз Лімітед	Індія	Спазмолітична, знеболювальна
A03DA02	МАКСИГАН®	Pitofenone and analgesics	Таблетки	Юнікем Лабораторіз Лімітед	Індія	Спазмолітична, знеболювальна
A03ED	МОВЕСПАЗМ	Comb drug	Таблетки, вкриті оболонкою	Сава Хелскеа Лтд	Індія	Спазмолітична, метеоризм

Продовження дод. А
Продовження табл. 3.1

1	2	3	4	5	6	7
A03ED	МОВЕСПАЗМ	Comb drug	Таблетки, вкриті оболонкою	Сава Хелскеа Лтд	Індія	Спазмолітична, метеоризм
A03DC	ПАРАВЕРІН®	Comb drug	Таблетки	ТОВ "КУСУМ ФАРМ"	Україна	Спазмолітична
A03DA02	РЕАЛГІН	Pitofenone and analgesics	Розчин для ін'єкцій	ПАТ "Лубнифарм"	Україна	Спазмолітична, знеболювальна
A03DA02	РЕАЛГІН	Pitofenone and analgesics	Таблетки	ПАТ "Лубнифарм"	Україна	Спазмолітична, знеболювальна
A03DA02	РЕНАЛГАН®	Pitofenone and analgesics	Розчин для ін'єкцій	ПАТ "Лекхім - Харків"	Україна	Спазмолітична, знеболювальна
A03DA02	РЕНАЛГАН®	Pitofenone and analgesics	Таблетки		Україна	Спазмолітична, знеболювальна
A03DA02	РЕОНАЛЬГОН®	Pitofenone and analgesics	Таблетки	ПАТ "Хімфармзавод "Червона зірка"	Україна	Спазмолітична, знеболювальна
A03DA02	СПАЗМАЛГОН®	Pitofenone and analgesics	Розчин для ін'єкцій	АТ "Софарма"	Болгарія	Спазмолітична, знеболювальна
A03DA02	СПАЗМАЛГОН®	Pitofenone and analgesics	Таблетки	Балканфарма-Дупниця АТ	Болгарія	Спазмолітична, знеболювальна
A03DA02	СПАЗМІЛ-М	Pitofenone and analgesics	Таблетки	АТ "Фармацевтичні заводи Мілве"	Болгарія	Спазмолітична, знеболювальна
A03B	ШЛУНКОВІ КРАПЛІ	Comb drug	Краплі оральні	ТОВ "Тернофарм"	Україна	Спазмолітична, знеболювальна, покращує травлення
А07Е ПРОТИЗАПАЛЬНІ ЗАСОБИ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ У РАЗІ ЗАХВОРЮВАНЬ КИШЕЧНИКУ						
A07EC02	АСАКОЛ®	Mesalazine	Супозиторії ректальні	Тілотс Фарма АГ	Швейцарія	Протизапальна
A07EC02	АСАКОЛ®	Mesalazine	Таблетки, вкриті оболонкою, кишковорозчинні	Гаупт Фарма Вулфінг ГмбХ	Німеччина	Протизапальна
A07EA06	БУДЕНОФАЛЬК	Budesonide	Капсули тверді з кишковорозчинними гранулами	Др. Фальк Фарма ГмбХ	Німеччина	Протизапальна
A07EA06	БУДЕНОФАЛЬК	Budesonide	Піна ректальна	Др. Фальк Фарма ГмбХ	Німеччина	Протизапальна
A07EC02	МЕСАКОЛ	Mesalazine	Таблетки, вкриті оболонкою, кишковорозчинні	Сан Фармасьютикал Індастріз Лтд	Індія	Протизапальна
A07E	МУТАФЛОР	Mono	Капсули гастрорезистентні тверді	Ардейфарм ГмбХ	Німеччина	Протизапальна. Пробіотик
A07EC02	ПЕНТАСА	Mesalazine	Гранули пролонгованої дії	Феррінг Інтернешнл Сентер СА	Швейцарія	Протизапальна
A07EC02	ПЕНТАСА	Mesalazine	Супозиторії ректальні		Швейцарія	Протизапальна
A07EC02	ПЕНТАСА	Mesalazine	Таблетки пролонгованої дії		Швейцарія	Протизапальна

Продовження дод. А
Продовження табл. 3.1

1	2	3	4	5	6	7
A07EC01	САЛАЗОПІРИН EN-ТАБС	Sulfasalazine	Таблетки, вкриті оболонкою, кишковорозчинні	Реціфарм Уппсала АБ	Швеція	Протизапальна
A07EC02	САЛОФАЛЬК	Mesalazine	Гранули гастрорезистентні пролонгованої дії	Др. Фальк Фарма ГмбХ	Німеччина	Протизапальна
A07EC02	САЛОФАЛЬК	Mesalazine	Супозиторії ректальні		Німеччина	Протизапальна
A07EC02	САЛОФАЛЬК	Mesalazine	Суспензія ректальна		Німеччина	Протизапальна
A07EC02	САЛОФАЛЬК	Mesalazine	Таблетки, вкриті оболонкою, кишковорозчинні		Німеччина	Протизапальна
A07EC01	СУЛЬФАСАЛАЗИН	Sulfasalazine	таблетки, вкриті плівковою оболонкою	КРКА	Словенія	Протизапальна
A07EC01	СУЛЬФАСАЛАЗИН-ЕН	Sulfasalazine	Таблетки кишковорозчинні	КРКА	Словенія	Протизапальна
A07FA	ЕНТЕРОЖЕРМІНА®	Mono	Капсули	Санофі С.п.А	Італія	Лікування та профілактика дисбактеріозу кишечника та пов'язаного з ним ендогенного дисвітамінозу
A07FA	ЕНТЕРОЖЕРМІНА®	Mono	Порошок для суспензії оральної	Санофі С.п.А.	Італія	
A07FA	ЕНТЕРОЖЕРМІНА®	Mono	Суспензія оральна	ЛАБОРАТОРІЇ ЮНІ-ТЕР	Франція	
A07FA	ЕНТЕРОЖЕРМІНА® ФОРТЕ	Mono	Суспензія оральна	Санофі С.п.А.	Італія	
A07FA02	ЕНТЕРОЛ 250	Saccharomyces boulardii	Капсули	БІОКОДЕКС	Франція	Антимікробна, антитоксична, антисекреторна, підсилення неспецифічного імунного захисту, ферментативна, трофічний ефект відносно слизової оболонки тонкої кишки
A07FA02	ЕНТЕРОЛ 250	Saccharomyces boulardii	Порошок для орального застосування	БІОКОДЕКС	Франція	
A07FA51	ЛАКТОВІТ ФОРТЕ	Lactic acid producing organisms, combinations	Капсули	Мепро Фармасьютікалс Приват Лімітед	Індія	Відновлення слизової оболонки кишечника
A07FA51	ЛАКТОВІТ ФОРТЕ		Порошок для оральної суспензії	Віндлас Хелскере Pvt. Лтд	Індія	Відновлення слизової оболонки кишечника
A07FA01	ЛАЦИДОФІЛ	Lactic acid producing organisms	Капсули	Ляльман Хелс Солюшинз Інк.	Канада	Нормалізація мікрофлори кишечника
A07FA	ЛІНЕКС БЕБІ®	Mono	Порошок для оральної суспензії	Лек Фармацевтична компанія	Словенія	Нормалізація мікрофлори кишечника
A07FA01	ЛІНЕКС ФОРТЕ®	Lactic acid producing organisms	Капсули тверді		Словенія	

Продовження дод. А
Продовження табл. 3.1

1	2	3	4	5	6	7
A07FA	МУТАФЛОР	Mono	Суспензія оральна	Ардейфарм ГмбХ	Німеччина	Антимікробна, стабілізація слизової оболонки товстого кишечника, протизапальна
A07XA	УЗАРА®	Mono	Таблетки, вкриті оболонкою	СТАДА Арцнайміттель АГ (випуск серій)	Німеччина	Спазмолітична, в'яжуча
A07FA	ХІЛАК ФОРТЕ	Comb drug	Краплі оральні, розчин	Меркле ГмбХ	Німеччина	Нормалізація мікрофлори кишечника
A09A ЗАСОБИ, ЩО ПОКРАЩУЮТЬ ТРАВЛЕННЯ, ВКЛЮЧАЮЧИ ФЕРМЕНТИ						
A09AA	ЕНЗИМТАЛ	Comb drug	Драже № 10 (10x1), № 100 (10x10)	Дженом Біотек Пвт. Лтд.	Індія	Зняття диспепсії та контроль за метеоризмом і абдомінальним дискомфортом
A09AA02	ЕНЗИСТАЛ®	Comb drug	Таблетки, вкриті цукровою оболонкою	Торрент Фармасьюті-калс Лтд.	Індія	Поліпшення процесів травлення при виразковому коліті, синдромі подразненого кишечника, метеоризм
A14B НЕСТЕРОЇДНІ АНАБОЛІЧНІ ЗАСОБИ						
A14B	МЕТИЛУРАЦИЛ	Methyluracil*	Супозиторії ректальні	ПАТ "Монфарм"	Україна	Регенерувальна дія у комплексному лікуванні
A14B	МЕТИЛУРАЦИЛ	Methyluracil*	Супозиторії ректальні	ПАТ "Лекхім - Харків"	Україна	Регенерувальна дія у комплексному лікуванні
A14B	МЕТИЛУРАЦИЛ	Methyluracil*	Таблетки	ПАТ "Монфарм"	Україна	Регенерувальна дія у комплексному лікуванні
A14B	МЕТИЛУРАЦИЛ-ФАРМЕКС	Methyluracil*	Супозиторії ректальні	ТОВ "ФАРМЕКС ГРУП"	Україна	Регенерувальна дія у комплексному лікуванні
A16A ІНШІ ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА СИСТЕМУ ТРАВЛЕННЯ ТА МЕТАБОЛІЧНІ ПРОЦЕСИ						
A16AX	ВІЛЬХИ СУПЛІДДА	Alnus**	Супліддя	ПрАТ "Ліктрави"	Україна	В'яжуча, дезінфікувальна, протизапальна, десенсибілізувальна і кровоспинна; сприяє зменшенню бродильних і гниючих процесів при хронічних захворюваннях травного тракту, а також епітелізації слизових оболонок

Продовження дод. А
Продовження табл. 3.1

1	2	3	4	5	6	7
A16AX	ГАСТРОФІТ	Comb drug	Збір	ТОВ "Науково-виробнича фармацевтична компанія "ЕЙМ"	Україна	спазмолітична, стимулює репаративні процеси у слизовій оболонці шлунка та дванадцятипалої кишки, регулює функції травного тракту, нормалізує моторику кишечника
A16AX	КАЛГАН	Tormentilla erecta**	Кореневища	ПрАТ "Ліктрави"	Україна	В'язуча, бактерицидна, протизапальна
A16AX	РОМАШКИ КВІТКИ	Matricaria chamomilla**	Квітки	ПрАТ "Ліктрави"	Україна	Спазмолітична, безпечна, протизапальна; посилює процеси регенерації
A16AX	РОМАШКИ КВІТКИ	Matricaria chamomilla**	Квітки	ПрАТ Фармацевтична фабрика "Віола"	Україна	
A16AX	РОМАШКИ КВІТКИ	Matricaria chamomilla**	Квітки	ПАТ "Лубнифарм"	Україна	
A16AX	РОМАШКИ КВІТКИ	Matricaria chamomilla**	Квітки	ТОВ "Тернофарм"	Україна	
A16AX	ФІТОГАСТРОЛ	Comb drug	Збір	ПрАТ "Ліктрави"	Україна	Спазмолітична, протизапальна, обволікаюча

Список публікацій здобувача

1. Shmalko O. O., Pestun I. V., Vyshnevskaya L. I. Marketing substantiation of Introduction of a new Herbal medicine for the Treatment of Inflammatory bowel diseases into the Pharmaceutical market of Ukraine. *Research J. Pharm. and Tech.* 2020; 13(11):5431-5437. doi: 10.5958/0974-360X.2020.00948.8 [https://rjptonline.org/AbstractView.aspx?PID=2020-13-11-63\(Scopus\)](https://rjptonline.org/AbstractView.aspx?PID=2020-13-11-63(Scopus)). (Особистий внесок: планування експерименту, проведення досліджень, узагальнення одержаних даних, написання статті).
2. Katerina Romas, Natalya Polovko, Liliia Vyshnevskaya, Alexander Shmalko. The Investigation of the Stability of the Granules Based on Arginine and Tincture of Ginseng. *Journal of Global Pharma Technology*. 2020. Vol. 12. Issue 02. P. 108-114. (Scopus). (Особистий внесок: участь в узагальненні одержаних даних та написанні статті; розроблення складу і технології гранул: покращення сипкості вибором допоміжних речовин, грануляційний склад).
3. Fylypiuk O., Shmalko O., Vyshnevskaya L. Aqua foeniculi: different approaches to the compounded technology. *PharmacologyOnline*. Vol. 3. 2021. P. 1256–1264. <http://pharmacologyonline.silae.it> ISSN: 1827-8620 (Scopus). (Особистий внесок: планування експерименту, участь в узагальненні одержаних даних та написанні статті).
4. Vyshnevskaya L., Severina H., Prokopenko Y., Shmalko A. Molecular docking investigation of anti-inflammatory herbal compounds as potential LOX-5 and COX-2 inhibitors. *Pharmacia*. 2022;69(3): 733-744. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.69.e89400> (Scopus). (Особистий внесок: планування експерименту, участь у проведенні досліджень та узагальненні одержаних даних, формулювання висновків та перспектив, написання статті).

5. Development of an emulsion composition with fennel and caraway essential oils for use in the combined therapy of ulcerative colitis / O. Shmalko, T. Kovalova, L. Bodnar, V. Kovalov, V. Yakovenko, L. Vyshnevskya. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2024;2(48):74-82.doi:http://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.302941 (*Scopus*). (Особистий внесок: планування експерименту, участь у проведенні досліджень, узагальнення одержаних даних, написання статті).

6. Shmalko O., Bevz N., Vyshnevskyy I., Vyshnevskya L. Experimental research on development and validation of methods of quantitative determination of flavonoids and essential oil in solid multi-component capsules «Uroholum» / *Scientific Journal «ScienceRise: Pharmaceutical Science»*. 2019;№ 6(22). P. 43–49. DOI: 10.15587/2519-4852.2019.190552 (*Scopus*) (Особистий внесок: планування експерименту, участь в узагальненні одержаних даних, формулювання висновків та перспектив).

7. Shmalko O., Vyshnevskya L., Soldatov D. Preparation and Study of the Substance of Multi-Component Dry Extract of Belisa as a Stage of Pharmaceutical Development of Sedative Capsules. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2020;3(25). P. 28–32. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2020.206771> (*Scopus*) (Особистий внесок: планування експерименту, участь в узагальненні одержаних даних, формулювання висновків та перспектив).

8. Вишневська Л. І., Шмалько О. О. Біофармацевтичні та мікробіологічні дослідження твердих желатинових капсул із багатокомпонентним рослинним сухим екстрактом. *Український біофармацевтичний журнал*. 2019. № 2(59). С. 22–26. (Особистий внесок: планування експериментальних досліджень, узагальнення одержаних даних, формулювання висновків та перспектив, написання статті).

9. 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 фармації*. 2019. № 2 (58). С. 16–21. doi: 10.24959/uekj.19.19. (Особистий внесок: планування досліджень, узагальнення одержаних даних, формулювання висновків та перспектив).

10. Shmalko O. O., Vyshnevskia L. I. Researches on pharmaceutical development of solid gelatine capsules with dried multiple component extract of antiphlogogenic, diuretic and choleretic action. *Annals of Mechnikov Institute*. № 2. 2019. P. 39–43. DOI: 10.5281/zenodo.3265092. (Особистий внесок: планування експерименту, проведення досліджень, узагальнення одержаних даних, написання статті).

11. Филиппук О. М., Шмалько О. О., Вишневська Л. І. Аналіз асортименту препаратів, що застосовуються при функціональних шлунково-кишкових розладах, на фармацевтичному ринку України. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2021. № 3. С. 70–78. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.21.238> (Особистий внесок: планування експерименту, участь у проведенні досліджень та узагальненні одержаних даних, формулювання висновків та перспектив).

12. Шмалько О. О. Методологія розробки оригінальних лікарських препаратів на основі лікарської рослинної сировини для лікування запальних захворювань кишечника. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2023. Том 9, № 2. С. 11–18. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.23.286>. (Особистий внесок: узагальнення вимог нормативної документації, планування проведення експериментальних досліджень, написання статті).

13. Ткачук О. М., Шмалько О. О., Нестерук Т. М., Вишневська Л. І. Розроблення технології виготовлення лікарського препарату з фенхелю звичайного плодів у фільтр-пакеті. *Вісник фармації*. 2023. № 2 (106). С. 25–30. <https://doi.org/10.24959/nphj.23.116>. (Особистий внесок: планування експерименту, участь у узагальненні одержаних даних, формулювання висновків, участь у написанні статті).

14. Шмалько О. О., Яковенко В. К. Обґрунтування складу та технології отримання у лабораторних умовах екстракту сухого комплексної дії. *Вісник фармації*. 2023. № 2 (106). С. 43–50. <https://doi.org/10.24959/nphj.23.124> (Особистий внесок: планування експерименту, проведення досліджень, узагальнення одержаних даних, написання статті).

15. Шмалько О. О., Яковенко В. К. Експериментальні дослідження з розроблення методик аналізу біологічно активних речовин у багатокомпонентному екстракті рідкому комплексної дії. *Медична та клінічна хімія*. 2023. № 4. С. 30–37. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2023.i4.14370>. (Особистий внесок: планування експерименту, участь у проведенні досліджень, узагальнення одержаних даних, написання статті).

16. Шмалько О. О., Боднар Л. А. Обґрунтування складу та технології отримання у лабораторних умовах мікроемульсії для застосування в педіатрії. *Вісник фармації*. 2024. № 1(107). С. 34–41. <https://doi.org/10.24959/nphj.24.138> (Особистий внесок: планування експерименту, узагальнення одержаних даних, формулювання висновків та перспектив, написання статті).

17. Дослідження антимікробної активності та мікробіологічної чистоти кропової води / О. О. Шмалько, Н. І. Філімонова, Я. Ф. Кутасевич, О. М. Ткачук, Л. І. Вишневська. *Health & Education*. Вип. 1. 2024. С. 143–148. DOI <https://doi.org/10.32782/health-2024.1.19> (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка зразків, участь в узагальненні одержаних даних, формулювання висновків та перспектив, участь у написанні статті).

18. Шмалько О. О., Філімонова Н. І., Джораєва С. К., Вишневська Л. І. Вивчення антимікробної активності сухого фітоекстракту. *Аннали Інституту Мечникова*. 2024. № 2. С. 54–58. <https://doi.org/10.5281/zenodo.11636381>. (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка зразків, узагальнення одержаних даних, формулювання висновків та перспектив, написання статті).

19. Шмалько О. О., Філімонова Н. І., Вишневська Л. І. Мікробіологічні дослідження з розроблення складу мікроемульсії протизапальної та антимікробної дії. *Фармацевтичний журнал*. 2024. № 3. С. 66–78. (Особистий внесок: планування експерименту, підготовка зразків, узагальнення одержаних даних, формулювання висновків та перспектив, написання статті).

20. Шмалько О. О., Вишневська Л. І. Експериментальні дослідження з розроблення складу і технології твердих желатинових капсул та методик їх аналізу. *Медична та клінічна хімія*. 2024. № 2. С. 96–104 (Особистий внесок: планування експерименту, участь у проведенні досліджень, узагальнення одержаних даних, написання статті).

Патенти

21. Патент України № 128616 на винахід «Лікарський засіб у формі капсул для лікування та профілактики хронічного неспецифічного виразкового коліту»; заявка а202302472, бюл. № 35 від 28.08.2024 р. 6 с. (Особистий внесок: планування експерименту, проведення досліджень, узагальнення одержаних даних).

22. Патент України № 128631 на винахід «Лікарський засіб у формі емульсії для лікування запальних захворювань кишечника»; заявка а202302324, бюл. № 36 від 04.09.2024 р. 6 с. (Особистий внесок: планування експерименту, проведення досліджень, узагальнення одержаних даних).

23. Патент України № 154760 на корисну модель «Спосіб одержання багатокомпонентного лікарського засобу у формі капсул для лікування та профілактики хронічного неспецифічного виразкового коліту»; заявка а202302470, бюл. № 50 від 13.12.2023 р. 7 с. (Особистий внесок: планування експерименту, проведення досліджень, узагальнення одержаних даних).

24. Патент України № 154655 на корисну модель «Спосіб одержання лікарського засобу у формі емульсії для лікування та профілактики запальних захворювань кишечника»; заявка u 2023 02325, бюл. № 48 від 29.11.2023 р. 5 с. (Особистий внесок: планування експерименту, проведення досліджень, узагальнення одержаних даних).

Статті в інших виданнях

25. Сілаєва Л. Ф., Шмалько О. О., Вишневська Л. І., Кисельова К. Є. Мікробіологічні дослідження ефірної олії низки лікарських рослин щодо рівня їх антимікробної дії. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології*: матеріали зб. наук. праць. Вип. 6: VIII Міжнар. наук.-практ. конф. (м. Харків, 7–8 листоп. 2019 р.). Х.: НФаУ, 2019. С. 416–419. (Особистий внесок: планування експерименту, участь в узагальненні одержаних даних, написання статті).

26. Шмалько О. О., Филипюк О. М., Вишневська Л. І. Технологія отримання екстракту сухого фенхелю звичайного плодів у лабораторних умовах. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології*: матеріали зб. наук. праць. Вип. 1 «Сучасні досягнення фармацевтичної справи» X Міжнар. наук.-практ. конф. (м. Харків, 10–11 листоп. 2022 р.). Х.: НФаУ, 2022. С. 238–245. (Особистий внесок: планування експерименту, участь в узагальненні одержаних даних та написанні статті).

27. Шмалько О. О., Вишневська Л. І. Дизайн експериментальних досліджень при отриманні багатокомпонентних екстракційних субстанцій та препаратів. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології*: матеріали зб. наук. праць X Міжнар. наук.-практ. конф., присвяченої 60-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора Є. В. Гладуха (м. Харків, 10–11 трав. 2023 р.). Х.: НФаУ, 2023. С. 10–15. (Особистий внесок: аналіз нормативних документів, вибудовування алгоритму роботи, написання статті).

28. Шмалько О. О., Вишневська Л. І. Дослідження з розроблення методик аналізу мікроемульсії «Ефсікол». *Індустрія 4.0 : сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі*: матеріали зб. наук. праць I Міжнародної наук.-практ. конф. з нагоди 95-річчя І. М. Перцева (м. Харків, 16 трав. 2024 р.). Х.: НФаУ, 2024. С. 214–218.

Свідоцтво про авторське право на твір

29. Свідоцтво про авторське право на твір № 123760 від 13.02.2024 р. Науковий твір «Обґрунтування складу та технології отримання у лабораторних умовах екстракту сухого комплексної дії».

30. Свідоцтво про авторське право на твір № 123759 від 13.02.2024 р. Науковий твір «Методологія розробки оригінальних лікарських препаратів на основі лікарської рослинної сировини для лікування запальних захворювань кишечника».

31. Свідоцтво про авторське право на твір № 131128 від 06.11.2024 р. Науковий твір «Фармацевтичні емульсії. Традиції та інновації».

Наукові методичні рекомендації

32. Шмалько О. О., Ковальова Т. М., Боднар Л. А., Вишневська Л. І. Фармацевтичні емульсії. Традиції та інновації: наукові методичні рекомендації. Х. НФаУ. 2024. 67 с.

Тези

33. Кисельова К. Є., Шмалько О. О., Вишневська Л. І. Ефірна олія як активний фармацевтичний інгредієнт у фармацевтичній розробці. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку*: матер. XII наук.-практ. інтернет-конф. (м. Харків, 22 трав. 2020 р.). Х.: НФаУ. 2020. С. 247.

34. Шмалько О. О., Вишневська Л. І. Прогноз фітотерапевтичного ефекту залежно від складу багатокомпонентного екстракту комплексної дії. *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження*: матеріали V Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Харків, 14 квіт. 2023 р.). Х.: НФаУ. 2023. С. 176.

35. Шмалько О. О., Яковенко В. К. Визначення оптимальних параметрів отримання сумарного рідкого екстракту. *Безперервний професійний розвиток фармацевтичних працівників: сучасний стан, проблеми та перспективи*: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 30-річчю заснування Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків, 2 листоп. 2023 р.). Х.: НФаУ. 2023. С. 365.

36. Шмалько О. О. Щодо сучасного стану розроблення лікарських препаратів у формі мікроемульсій. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології*: матеріали III Міжнар. наук.-практ. конф., присвяченої 100-річчю з дня народження Д. П. Сала (м. Харків, 24 листоп. 2023 р.). Х.: НФаУ. 2023. С. 492–493.

37. Шмалько О. О., Яковенко В. К. Дослідження з розроблення методик аналізу біологічно активних речовин у екстракті рідкому. *Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку*: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 25-річчю фармацевтичного ф-ту Національного медичного ун-ту імені О. О. Богомольця (м. Київ, 19-20 груд., 2023 р.). Київ, 2023. С. 408–409.

38. Шмалько О. О., Вишнеvsька Л. І. Актуальність розроблення препаратів у формі мікроемульсій для використання в дитячій практиці. *Сучасна фармація: реалії сьогодення та перспективи розвитку*: матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнарод. участю (м. Одеса, 9–12 квіт. 2024 р.). Одес. нац. ун-т ім. І. І. Мечникова, 2024. С. 168–170.

39. Shmalko O., Vyshnevskya L. The Relevance of Microemulsion Development for the Complex Therapy of Nonspecific Ulcerative Colitis. *Contemporary Pharmacy: Issues, Challenges and Expectations 2024: The International Conference* (March 22 2024 p., Lithuania, Kaunas). Kaunas, 2024. P. 106.

40. Шмалько О. О., Вишневська Л. І. Мікробіологічні дослідження препарату у формі твердих желатинових капсул «Полімет». *Проблеми та досягнення сучасної біотехнології*: матеріали IV Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Харків, 22 берез. 2024 р.). Х. : НФаУ. 2024. С. 376–377.

41. Шмалько О. О., Вишневська Л. І. Раціональний дизайн – новітня технологія розроблення ліків на основі рослинної сировини. *Формування Національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти, теорії та практики*: матеріали VII Всеукр. наук.-освіт. internet-конф. з міжнар. участю (м. Харків, 13-14 берез. 2024 р.). Х.: НФаУ. 2024. С. 547.

42. Шмалько О. О., Вишневська Л. І. Раціональний підхід у розробленні лікарських препаратів на основі рослинної сировини. *Сучасні досягнення експериментальної, клінічної, екологічної біохімії та молекулярної біології*: збірник публікацій I Міжнар. наук.-практ. online конф., присвяченої 85-річчю з дня заснування кафедри біохімії (м. Харків, 07 берез. 2024 р.) Х.: НФаУ, 2024. С. 564–565.

43. Шмалько О. О., Вишневська Л. І. Дослідження з розроблення методик кількісного визначення біологічно активних речовин у екстракті рідкому. *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження*: матеріали VI Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Харків, 14 квіт. 2024 р.). Х.: НФаУ. 2024. С. 194.

44. Шмалько О. О., Вишневська Л. І. Дослідження з розроблення складу капсул з екстрактом сухим багатокомпонентним. *Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи*: матеріали IX Міжнар. наук.-практ. конф. (м. Харків, 25 квіт. 2024 р.). Х.: НФаУ, 2024. С. 206–207.

45. Шмалько О. О., Філімонова Н. І., Вишневська Л. І. Дослідження антимікробної активності сухого фітоекстракту комплексної дії. *Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації*: матеріали VI наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених з міжнар. участю (м. Харків, 16 трав. 2024 р.). Х.: НФаУ. 2024. С. 226.

46. Шмалько О. О. Вишневська Л. І. Використання емульгаторів у складі фармацевтичних емульсій. *Індустрія 4.0 :сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі*: матеріали зб. наукових праць І Міжнар. наук.-практ. конф. з нагоди 95-річчя І. М. Перцева (м. Харків, 16 трав. 2024 р.). Х.: НФаУ, 2024. С. 255–258.

47. Шмалько О.О. Боднар Л.А. Розробка методик ідентифікації й кількісного визначення суми флавоноїдів у складі рослинного поліекстракту. *Modern chemistry of medicines*: матеріали Міжнар. Internet-конф. до 85-річчя з дня народження професора Петра Овксентійовича Безуглого (м. Харків, 25 верес. 2024 р.). Х.: НФаУ, 2024. С. 133.

Апробація результатів дисертації

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

1. Науково-практична конференція «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (м. Харків, 7–8 листопада 2019 р., форма участі – публікація статті).
2. «Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку» (м. Харків, 22 травня 2020 р., форма участі – публікація тез).
3. Науково-практична конференція «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (м. Харків, 10–11 листопада 2022 р., форма участі – публікація статті та усна доповідь).
4. Науково-практична конференція «Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження» (м. Харків, 14 квітня 2023 р., форма участі – публікація тез).
5. Науково-практична конференція «Безперервний професійний розвиток фармацевтичних працівників: сучасний стан, проблеми та перспективи» (м. Харків, 2 листопада 2023 р., форма участі – публікація тез).
6. Науково-практична конференція «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» (м. Харків, 24 листопада 2023 р., форма участі – публікація тез).
7. Науково-практична конференція «Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку» (м. Київ, 19-20 грудня, 2023 р., форма участі – публікація тез).
8. Науково-практична конференція «Сучасна фармація: реалії сьогодення та перспективи розвитку» (м. Одеса, 9–12 квітня 2024 р., форма участі – публікація тез).
9. Науково-практична конференція «Contemporary Pharmacy: Issues, Challenges and Expectations 2024 (March 22 2024 p., Lithuania, Kaunas, форма участі – публікація тез).

10. Науково-практична конференція «Проблеми та досягнення сучасної біотехнології» (м. Харків, 22 березня 2024 р., форма участі – публікація тез).

11. Науково-практична конференція «Формування Національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти, теорії та практики» (м. Харків, 13-14 березня 2024 р., форма участі – публікація тез).

12. Науково-практична конференція «Сучасні досягнення експериментальної, клінічної, екологічної біохімії та молекулярної біології» (м. Харків, 07 березня 2024 р., форма участі – публікація тез).

13. Науково-практична конференція «Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження» (м. Харків, 14 квітня 2024 р., форма участі – публікація тез).

14. Науково-практична конференція «Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи» (м. Харків, 25 квітня 2024 р., форма участі – публікація тез).

15. Науково-практична конференція «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (м. Харків, 10–11 травня 2023 р., форма участі – публікація статті).

16. Науково-практична конференція «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (м. Харків, 16 травня 2024 р., форма участі – публікація тез).

17. Науково-практична конференція «Індустрія 4.0 : сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі» (м. Харків, 16 травня 2024 р., форма участі – публікація тез, статті та усна доповідь).

18. Науково-практична конференція «Modern chemistry of medicines» (м. Харків, 25 вересня 2024 р., форма участі – публікація тез).

Додаток В









Додаток Г

УКРАЇНА



СВІДОЦТВО

про реєстрацію авторського права на твір

№ 123760

Наукова стаття «Обґрунтування складу та технології отримання у лабораторних умовах екстракту сухого комплексної дії»

(вид, назва твору)

Автор (співавтори) Шмалько Олександр Олександрович, Яковенко Володимир Костянтинович

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

Твір оприлюднено: Опублікування: Шмалько О. О., Яковенко В. К., Обґрунтування складу та технології отримання у лабораторних умовах екстракту сухого комплексної дії // Вісник фармації. - 2023. - № 2. - С. 43-50.

(відомості про факт і дату оприлюднення твору (за наявності))

Авторські майнові права належать спільно Шмалько Олександр Олександрович, пров. Такелажний, 7, м. Миколаїв, 54034; Яковенко Володимир Костянтинович, вул. Грінченка, 11, м. Харків, 61107

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

Дата реєстрації 13 лютого 2024 р.

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


Олена ОРЛЮК



УКРАЇНА



СВІДОЦТВО

про реєстрацію авторського права на твір

№ 123759

Наукова стаття «Методологія розробки оригінальних лікарських препаратів на основі лікарської рослинної сировини для лікування запальних захворювань кишечника»

(вид, назва твору)

Автор (співавтори) Шмалько Олександр Олександрович

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

Авторські майнові права належать повністю Шмалько Олександр Олександрович, Такелажний пров., 7, м. Миколаїв, 54034

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

Дата реєстрації 13 лютого 2024 р.

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


Олена ОРЛЮК



УКРАЇНА



СВІДОЦТВО

про реєстрацію авторського права на твір

№ 131128

Науковий твір «Фармацевтичні емульсії. Традиції та інновації: наукові методичні рекомендації»

(вид, назва твору)

Автор (співавтори) Шмалько Олександр Олександрович, Ковальова Тетяна Миколаївна, Боднар Любов Анатоліївна, Вишневська Лілія Іванівна

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

Твір оприлюднено: Оpubлікування: Фармацевтичні емульсії. Традиції та інновації [Електронний ресурс] : наукові метод. рек. / уклад. О. О. Шмалько [та ін.]. - Електрон. текстові дані. - Харків : НФаУ, 2024. - 67 с. - Загол. з титул. екрана. - Бібліогр.: с. 57-66. - 00.00

(відомості про факт і дату оприлюднення твору (за наявності))

Авторські майнові права належать спільно Шмалько Олександр Олександрович, пров. Такеджний, 7, м. Миколаїв, 54034; Ковальова Тетяна Миколаївна, просп. Тракторобудівників, 160, кв. 11, м. Харків, 61129; Боднар Любов Анатоліївна, вул. Шевченка, 215, кв. 30, м. Золотоноша, Черкаська обл., 19702; Вишневська Лілія Іванівна, вул. Грінченка, 11, м. Харків, 61107

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

Дата реєстрації 6 листопада 2024 р.

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

 **Олена ОРЛЮК**



Додаток Д

«ЗАТВЕРДЖЕНО»

ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка»

Директор



Ігор ТРУТАЄВ

« 04 »

2024 р.



АКТ

АПРОБАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЇ

В УМОВАХ ПРОМИСЛОВОГО ВИРОБНИЦТВА

Даний акт складено в тому, що в умовах ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», Україна (м. Харків) тракту сухого під умовною назвою «Полієкс», який було одержано у результаті виконання наукових досліджень доцентом кафедри фармації, фармакології, медичної, біоорганічної та біологічної хімії Медичного інституту ЧНУ імені Петра Могили доц. О. Шмальком та завідувачкою кафедри аптечної технології ліків Національного фармацевтичного університету проф. Л. Вишневською.

Висновок: технологія екстракту сухого під умовною назвою «Полієкс» відтворюється в умовах промислового виробництва ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», Україна (м. Харків)

Директор з виробництва



Г. О. Кропивка

Додаток Е

«ЗАТВЕРДЖЕНО»

ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка»

Директор



Ігор ТРУТАЄВ

« 24 »

2024 р.

АКТ

АПРОБАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЇ

В УМОВАХ ПРОМИСЛОВОГО ВИРОБНИЦТВА

Даний акт складено в тому, що в умовах ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», Україна (м. Харків) було опрацьовано технологію виробництва твердих желатинових капсул під умовною назвою «Полімет», які було одержано у результаті виконання наукових досліджень доцентом кафедри фармації, фармакології, медичної, біоорганічної та біологічної хімії Медичного інституту ЧНУ імені Петра Могили доц. О. Шмальком та завідувачкою кафедри аптечної технології ліків Національного фармацевтичного університету проф. Л. Вишневською.

Висновок: технологія твердих желатинових капсул під умовною назвою «Полімет» відтворюється в умовах промислового виробництва ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», Україна.

Директор з виробництва

A handwritten signature in blue ink, which appears to read 'Г. О. Кропивка', written over a horizontal line.

Г. О. Кропивка

Додаток Ж

Додаток

Проект

Екз. №

Для службового користування

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

УЗГОДЖЕНО

Проректор з науково-педагогічної
роботи НФаУ
проф. Гіна ВЛАДИМИРОВА



« 20 » грудня 2023 р.

**ТЕХНОЛОГІЧНИЙ РЕГЛАМЕНТ
НА ВИРОБНИЦТВО**

**ПРЕПАРАТУ «Полімет, капсули», по 10 капсул у блістері;
по 2 блістера у пачці**

ТР _____

Читний разом з досьє виробничої ділянки на виробництво м'яких лікарських засобів

ДВД _____

Термін дії до « _____ » _____ р.

Розробники:

д. фарм. н., проф.

Л. І. Вишневська

к. фарм. н., доц.

О. О. Шмалько

Харків – 2023

Додаток И

Додаток

Проект

Екз. №

Для службового користування

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ



УЗГОДЖЕНО
Проректор з науково-педагогічної
роботи НФаУ
проф. Ірина ВЛАДИМИРОВА

« 20 » грудня 2023 р.

**ТЕХНОЛОГІЧНИЙ РЕГЛАМЕНТ
НА ВИРОБНИЦТВО**

ПРЕПАРАТУ «Ефсікол, емульсія», по 1 флакону (100 мл) у пачці

ТР _____

Чинний разом з досьє виробничої ділянки на виробництво м'яких лікарських засобів

ДВД _____

Термін дії до « _____ » _____ р.

Розробники:

д. фарм. н., проф.

 Л. І. Вишневська

к. фарм. н., доц.

 О. О. Шмалько

Харків – 2023

Додаток К

Додаток

Проект

«ЗАТВЕРДЖЕНО»

Проректор з науково-
педагогічної роботи НФаУ
проф. Ірина ВЛАДИМИРОВА

« 20 » грудня 2023 р.



Заявник, країна: Національний фармацевтичний університет,
м. Харків, Україна

Виробник, країна: Національний фармацевтичний університет,
м. Харків, Україна

МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

**«Polimet, capsulae»
«Полімет, капсули»**

Тверді желатинові капсули для застосування при хронічному
неспецифічному виразковому коліті

Додаток Л

Додаток

Проект



Заявник, країна: Національний фармацевтичний університет,
 м. Харків, Україна

Виробник, країна: Національний фармацевтичний університет,
 м. Харків, Україна

МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

**«Efcicol, emulsum»
 «Ефсікол, емульсія»**

Емульсія для застосування при хронічному неспецифічному виразковому коліті

Додаток М

ТЕХНОЛОГІЧНА ІНСТРУКЦІЯ			
ВИГОТОВЛЕННЯ І КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ У ФОРМІ ЕМУЛЬСІЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ КИШЕЧНИКА			Стор. 1
Рецептурно-виробничий відділ аптеки № 5	Дата впрова- дження:	Серія	1 екземпляр з Версія № 01

ЗАТВЕРДЖУЮ:
Завідувачка аптеки № 5
Стрільчук О.М.
«01» лютого 2024 р.

Діє від «__» _____ 2024 р.
Дата перегляду «__» _____ 2028 р.

**ЕКСТЕМПОРАЛЬНЕ ВИГОТОВЛЕННЯ І КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ
ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ У ФОРМІ ЕМУЛЬСІЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТА
ПРОФІЛАКТИКИ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ КИШЕЧНИКА**

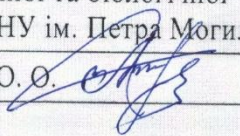
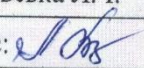
Розроблено / змінено	Узгоджено	Затверджено
Доцент кафедри кафедри фар- мації, фармакології, медичної, біоорганічної та біологічної хімії МІЧНУ ім. Петра Могили	Завідувачка кафедри аптечної технології лі- ків НФаУ, професор	Завідувачка аптеки № 5
Шмалько О.О.	Вишневська Л. І.	Стрільчук О.М.
Підпис:	Підпис:	
Дата: 29.01.24	Дата: 30.01.24	Дата: 01.02.24

ТЕХНОЛОГІЧНА ІНСТРУКЦІЯ			
ВИГОТОВЛЕННЯ І КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ЕМУЛЬСІЇ З ЕФІРНОЮ ОЛІЄЮ ФЕНХЕЛЮ ЗВИЧАЙНОГО ПЛОДІВ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ В ПЕДІАТРІЇ			Стор. 1
Рецептурно-виробничий відділ аптеки № 5	Дата впровадження:	Серія	1 екземпляр з
			Версія № 01

ЗАТВЕРДЖУЮ:
Завідувачка аптеки № 5
Стрільчук О.М.
«01» лютого 2024 р.

Діє від «__» _____ 2024 р.
Дата перегляду «__» _____ 2028 р.

ЕКСТЕМПОРАЛЬНЕ ВИГОТОВЛЕННЯ І КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ У ФОРМІ ЕМУЛЬСІЇ З ЕФІРНОЮ ОЛІЄЮ ФЕНХЕЛЮ ЗВИЧАЙНОГО ПЛОДІВ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ В ПЕДІАТРІЇ

Розроблено / змінено	Узгоджено	Затверджено
Доцент кафедри кафедри фармації, фармакології, медичної, біоорганічної та біологічної хімії МІЧНУ ім. Петра Могили	Завідувачка кафедри аптечної технології ліків НФаУ, професор	Завідувачка аптеки № 5
Шмалько О. О.	Вишневська Л. І.	Стрільчук О.М.
Підпис: 	Підпис: 	
Дата: 29.01.24	Дата: 30.01.24	Дата: 01.02.24

ТЕХНОЛОГІЧНА ІНСТРУКЦІЯ			
ВИГОТОВЛЕННЯ І КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ			Стор. 1
капсул «Полімет»			
Рецептурно-виробничий відділ аптеки № 5	Дата впрова- дження:	Серія	1 екземпляр
			з Версія № 01

ЗАТВЕРДЖУЮ:
Завідувачка аптеки № 5
Стрільчук О.М.
«01» лютого 2024 р.

Діє від «__» _____ 2024 р.
Дата перегляду «__» _____ 2028 р.

**ЕКСТЕМПОРАЛЬНЕ ВИГОТОВЛЕННЯ І КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ
ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ У ФОРМІ ТВЕРДИХ ЖЕЛАТИНОВИХ КАПСУЛ
«ПОЛІМЕТ»**

Розроблено / змінено	Узгоджено	Затверджено
Доцент кафедри кафедри фар- мації, фармакології, медичної, біоорганічної та біологічної хімії МІЧНУ ім. Петра Могили	Завідувачка кафедри аптечної технології лі- ків НФаУ, професор	Завідувачка аптеки № 5
Шмалько О. О.	Вишневська Л. І.	Стрільчук О.М.
Підпис:	Підпис:	
Дата: 29.01.24	Дата: 30.01.24	Дата: 01.02.24

Продовження дод. М

Додаток

Україна
 ПКВО «Фармація» 25380558
 Міжлікарняна аптека №110 - філія
 підприємства комунальної власності
 області «Фармація»
 54018, м. Миколаїв,
 вул. Миколаївська, 16
 Тел./факс: (0512) 21-50-16, 21-41-68
 E-mail: cta110@yandex.ru

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Завідувач міжлікарняної аптеки № 110

ПКВО «Фармація»

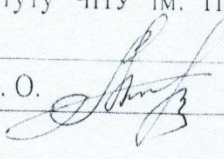
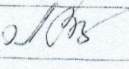
В. М. Перепелиця

«29» лютого 2024 р.

ТЕХНОЛОГІЧНА ІНСТРУКЦІЯ

НА ЕКСТЕМПОРАЛЬНЕ ВИГОТОВЛЕННЯ І КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ЛІКАР-
 СЬКОГО ЗАСОБУ У ФОРМІ ТВЕРДИХ ЖЕЛАТИНОВИХ КАПСУЛ «ПОЛІМЕТ»

Термін дії до 28 березня 2028 р.

Розроблено / змінено	Узгоджено	Затверджено
Доц. кафедри фармації, фармакології, медичної, біоорганічної та біологічної хімії медичного інституту ЧНУ ім. Петра Могили	Завідувачка кафедри аптечної технології ліків, д. фарм. н., професор	Завідувач міжлікарняної аптеки № 110 ПКВО «Фармація»
Шмалько О. О.	Вишневська Л. І.	В. М. Перепелиця
Підпис: 	Підпис: 	
Дата: 18.03.2024	Дата: 21.03.2024	Дата: 28.03.2024

Продовження дод. М

Аптека № 80			
ТЕХНОЛОГІЧНА ІНСТРУКЦІЯ			
ВИГОТОВЛЕННЯ І КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ У ФОРМІ ЕМУЛЬСІЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ КИШЕЧНИКА			Стор. 1
Рецептурно-виробничий відділ аптеки № 80	Дата впрова- дження:	Серія	1 екземпляр
			з Версія № 01



ЗАТВЕРДЖУЮ:

Завідувачка аптеки № 80

Н. І. Штучна

17 січня 2024 р.

Діє від «__» _____ 2024 р.

Дата перегляду «__» _____ 2028 р.

**ЕКСТЕМПОРАЛЬНЕ ВИГОТОВЛЕННЯ І КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ
ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ У ФОРМІ ЕМУЛЬСІЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТА
ПРОФІЛАКТИКИ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ КИШЕЧНИКА**

Розроблено / змінено	Узгоджено	Затверджено
Доц. кафедри кафедри фарма- ції, фармакології, медичної, бі- оорганічної та біологічної хімії МІЧНУ ім. Петра Могили	Завідувачка кафедри аптечної технології лі- ків НФаУ, професор	Завідувачка аптеки № 80
Шмалько О. О.	Вишневська Л. І.	Н. І. Штучна
Підпис:	Підпис:	Підпис:
Дата: 15.01.24	Дата: 15.01.24	Дата: 17.01.24

Продовження дод. М

Аптека № 80			
ТЕХНОЛОГІЧНА ІНСТРУКЦІЯ			
ВИГОТОВЛЕННЯ І КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ капсул «Полімет»			Стор. 1
Рецептурно-виробничий відділ аптеки № 80	Дата впровадження:	Серія	1 екземпляр з Версія № 01



ЗАТВЕРДЖУЮ:

Завідувачка аптеки № 80

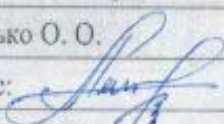
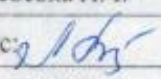
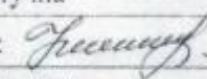
Н. І. Штучна

17 січня 2024 р.

Діє від «__» _____ 2024 р.

Дата перегляду «__» _____ 2028 р.

ЕКСТЕМПОРАЛЬНЕ ВИГОТОВЛЕННЯ І КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ
ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ У ФОРМІ ТВЕРДИХ ЖЕЛАТИНОВИХ КАПСУЛ
«ПОЛІМЕТ»

Розроблено / змінено	Узгоджено	Затверджено
Доц. кафедри кафедри фармації, фармакології, медичної, біоорганічної та біологічної хімії МІЧНУ ім. Петра Могили	Завідувачка кафедри аптечної технології ліків НФаУ, професор	Завідувачка аптеки № 80
Шмалько О. О.	Вишневська Л. І.	Н. І. Штучна
Підпис: 	Підпис: 	Підпис: 
Дата: 15.01.24	Дата: 15.01.24	Дата: 17.01.24

Аптека № 80			
ТЕХНОЛОГІЧНА ІНСТРУКЦІЯ			
ВИГОТОВЛЕННЯ І КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ЕМУЛЬСІЇ З ЕФІРНОЮ ОЛІЄЮ ФЕНХЕЛЮ ЗВичАЙНОГО ПЛОДІВ ДЛЯ ЗАСТОСУ- ВАННЯ В ПЕДІАТРІЇ			Стор. 1
Рецептурно-виробничий відділ аптеки № 80	Дата впрова- дження:	Серія	1 екземпляр з Версія № 01



ЗАТВЕРДЖУЮ:

Завідувачка аптеки № 80

Н. І. Штучна

17 січня 2024 р.

Діє від «__» _____ 2024 р.

Дата перегляду «__» _____ 2028 р.

ЕКСТЕМПОРАЛЬНЕ ВИГОТОВЛЕННЯ І КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ЛІКАР-
СЬКОГО ЗАСОБУ У ФОРМІ ЕМУЛЬСІЇ З ЕФІРНОЮ ОЛІЄЮ ФЕНХЕЛЮ
ЗВичАЙНОГО ПЛОДІВ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ В ПЕДІАТРІЇ

Розроблено / змінено	Узгоджено	Затверджено
Доц. кафедри кафедри фарма- ції, фармакології, медичної, бі- оорганічної та біологічної хімії МІЧНУ ім. Петра Могили	Завідувачка кафедри аптечної технології лі- ків НФаУ, професор	Завідувачка аптеки № 80
Шмалько О. О.	Вишневська Л. І.	Н. І. Штучна
Підпис:	Підпис:	Підпис:
Дата: 15.01.24	Дата: 15.01.24	Дата: 17.01.24

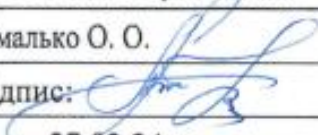
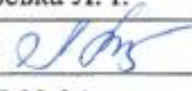
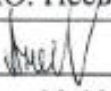
Додаток

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Завідувачка аптеки
 ТОВ ЛЕДА

 А. Ю. Несвітайло
 « 29 » лютого 2024 р.

ТЕХНОЛОГІЧНА ІНСТРУКЦІЯ
НА ЕКСТЕМПОРАЛЬНЕ ВИГОТОВЛЕННЯ І КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ
ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ У ФОРМІ ЕМУЛЬСІЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТА
ПРОФІЛАКТИКИ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ КИШЕЧНИКА

Термін дії до 29 лютого 2028 р.

Розроблено / змінено	Узгоджено	Затверджено
Доц. кафедри фармації, фармакології, медичної, біо-органічної та біологічної хімії МІЧНУ ім. Петра Могили	Завідувачка кафедри аптечної технології ліків, д. фарм. н., професор	Завідувачка аптеки № 6 ТОВ Леда
Шмалько О. О.	Вишневська Л. І. *	А. Ю. Несвітайло
Підпис: 	Підпис: 	
Дата: 27.02.24	Дата: 27.02.24	Дата: 29.02.24

Додаток

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Завідувачка аптеки № 6

ТОВ ЛЕДА

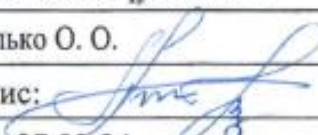
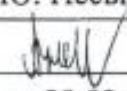
А. Ю. Несвітайло

« 29 » лютого 2024 р.

**ТЕХНОЛОГІЧНА ІНСТРУКЦІЯ**

на екстемпоральне виготовлення і контроль якості лікарського засобу у формі
емульсії з ефірною олією фенхелю звичайного плодів для застосування в педіатрії

Термін дії до 29 лютого 2028 р.

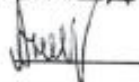
Розроблено / змінено	Узгоджено	Затверджено
Доц. кафедри фармації, фармакології, медичної, біо-органічної та біологічної хімії МІЧНУ ім. Петра Могили	Завідувачка кафедри аптекної технології ліків, д. фарм. н., професор	Завідувачка аптеки № 6 ТОВ Леда
Шмалько О. О.	Вишневська Л. І.	А. Ю. Несвітайло
Підпис: 	Підпис: 	
Дата: 27.02.24	Дата: 27.02.24	Дата: 29.02.24

Додаток

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Завідувачка аптеки № 6

ТОВ ЛЕДА


 А. Ю. Несвітайло

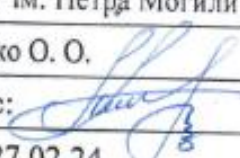
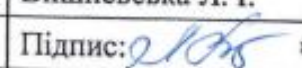
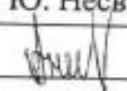
« 29 » лютого 2024 р.



ТЕХНОЛОГІЧНА ІНСТРУКЦІЯ

НА ЕКСТЕМПОРАЛЬНЕ ВИГОТОВЛЕННЯ І КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКО-ГО ЗАСОБУ У ФОРМІ ТВЕРДИХ ЖЕЛАТИНОВИХ КАПСУЛ «ПОЛІМЕТ»

Термін дії до 29 лютого 2028 р.

Розроблено / змінено	Узгоджено	Затверджено
Доц. кафедри фармації, фармакології, медичної, біо-органічної та біологічної хімії МІЧНУ ім. Петра Могили	Завідувачка кафедри аптечної технології ліків, д. фарм. н., професор	Завідувачка аптеки № 6 ТОВ Леда
Шмалько О. О.	Вишневська Л. І.	А. Ю. Несвітайло
Підпис: 	Підпис: 	
Дата: 27.02.24	Дата: 27.02.24	Дата: 29.02.24

Додаток Н

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної роботи
Запорізького державного медичного
університету, д. м. н., проф.
В. А. Візор
«29» жовтня 2020 р.



АКТ УПРОВАДЖЕННЯ

Назва пропозиції для впровадження: Дослідження з розробки багатокомпонентних екстрактів та твердих желатинових капсул.

Установа, її адреса, виконавці: Національний фармацевтичний університет, кафедра аптечної технології ліків, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.; к. фарм. н., доц. Шмалько О.О., д. фарм. н., проф. Л. І. Вишневська.

Джерела інформації:

1. Вишневська Л. І., Шмалько О. О. Біофармацевтичні та мікробіологічні дослідження твердих желатинових капсул із багатокомпонентним рослинним сухим екстрактом. *Український біофармацевтичний журнал*. №2 (59). 2019. С. 22-26.

2. 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 фармації*. № 2 (58). 2019. С. 16-21.

3. Shmalko O. O., Vyshnevskaya L. I. Researches on pharmaceutical development of solid gelatine capsules with dried multiple component extract of antiphlogogenic, diuretic and choleretic action. *Annals of Mechnikov Institute*. № 2. 2019. P. 39-43.

Упроваджено: в навчальний процес на кафедрі технології ліків Запорізького державного медичного університету у лекційний курс при вивченні тем «Тверді лікарські форми та Екстракти».

Ефективність впровадження:

Показники	За даними	
	розробників	установи, що впроваджує
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним в джерелі інформації Результати наукових досліджень використовуються студентами на кафедрі технології ліків.		

Завідувач кафедри технології ліків
Запорізького державного
медичного університету
д. фарм. наук, професор

В. В. Гладішев



ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної роботи НФаУ
проф. Анна ВЛАДИМИРОВА

«20»

грудня 2023 р.

АКТ УПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Дослідження щодо розроблення складу та технології отримання екстракту і на його основі твердих желатинових капсул для терапії хронічного неспецифічного виразкового коліту.

2. Установа, її адреса, виконавці: Медичний інститут ЧНУ імені Петра Могили, кафедра фармації, фармакології, медичної, біоорганічної та біологічної хімії; 54000 м. Миколаїв, вул. Десантників, 10; доц. О. О. Шмалько.

3. Джерела інформації: 1. Шмалько О. О., Яковенко В. К. Обґрунтування складу та технології отримання у лабораторних умовах екстракту сухого комплексної дії. *Вісник фармації*. 2023. № 2 (106). С. 43-50.

2. Vyshnevskia L, Severina NI, Prokopenko Y, Shmalko A (2022). Molecular docking investigation of anti-inflammatory herbal compounds as potential LOX-5 and COX-2 inhibitors. *Pharmacia*. 69(3): 733-744.

3. Шмалько О. О., Вишневська Л. І. Дизайн експериментальних досліджень при отриманні багатокомпонентних екстракційних субстанцій та препаратів. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології*: матер. збірки наук. праць X Міжнар. наук.-практ. конф., присвяченої 60-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора Гладуха С. В. (м. Харків, 10-11 трав. 2023 р.). Х.: НФаУ, 2023. С. 10-15.

4. Патент № 154760 на корисну модель «Спосіб одержання багатокомпонентного лікарського засобу у формі капсул для лікування та профілактики хронічного неспецифічного виразкового коліту»; заявка а202302470, бюл. № 50 від 13.12.2023 р. 7 с.

5. Шмалько О. О., Филиппук О. М., Вишневська Л. І. Технологія отримання екстракту сухого фенхелю звичайного плодів у лабораторних умовах. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології*: матер. збірки наук. праць вип. 1 «Сучасні досягнення фармацевтичної справи» X Міжнар. наук.-практ. конференції (м. Харків, 10-11 листоп. 2022 р.). Х.: НФаУ, 2022. С. 238-245.

4. Впроваджено: в навчальний процес кафедри технологій фармацевтичних препаратів у лекційний курс при вивченні тем «Екстракційні препарати» та «Тверді лікарські форми».

Завідувач кафедри технологій
фармацевтичних препаратів,
д. фарм. н., проф.

Олександр КУХТЕНКО

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Професор з науково-педагогічної роботи НФаУ
 проф. Інна ВЛАДИМИРОВА



_____ грудня 2023 р.

АКТ УПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** Дослідження щодо розроблення складу та технології отримання екстракту і на його основі твердих желатинових капсул для терапії хронічного неспецифічного виразкового коліту.
- 2. Установа, її адреса, виконавці:** Медичний інститут ЧНУ імені Петра Могили, кафедра фармації, фармакології, медичної, біоорганічної та біологічної хімії; 54000 м. Миколаїв, вул. Десантників, 10; доц. О. О. Шмалько.
- 3. Джерела інформації:** 1. Шмалько О. О., Яковенко В. К. Обґрунтування складу та технології отримання у лабораторних умовах екстракту сухого комплексної дії. *Вісник фармації*. 2023. № 2 (106). С. 43-50.
 2. Vyshnevskaya L, Severina NI, Prokopenko Y, Shmalko A (2022). Molecular docking investigation of anti-inflammatory herbal compounds as potential LOX-5 and COX-2 inhibitors. *Pharmacia*. 69(3): 733-744.
 3. Шмалько О. О., Вишневська Л. І. Дизайн експериментальних досліджень при отриманні багатокомпонентних екстракційних субстанцій та препаратів. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології*: матер. збірки наук. праць X Міжнар. наук.-практ. конф., присвяченої 60-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора Гладуха С. В. (м. Харків, 10-11 трав. 2023 р.). Х.: НФаУ, 2023. С. 10-15.
 4. Патент № 154760 на корисну модель «Спосіб одержання багатокомпонентного лікарського засобу у формі капсул для лікування та профілактики хронічного неспецифічного виразкового коліту»; заявка а202302470, бюл. № 50 від 13.12.2023 р. 7 с.
 5. Шмалько О. О., Филиппок О. М., Вишневська Л. І. Технологія отримання екстракту сухого фенхелю звичайного плодів у лабораторних умовах. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології*: матер. збірки наук. праць вип. 1 «Сучасні досягнення фармацевтичної справи» X Міжнар. наук.-практ. конференції (м. Харків, 10-11 листоп. 2022 р.). Х.: НФаУ, 2022. С. 238-245.
- 4. Впроваджено:** в навчальний процес кафедри заводської технології ліків у лекційний курс при вивченні тем «Екстракційні препарати» та «Тверді лікарські форми».

Завідувачка кафедри
 заводської технології ліків,
 д. фарм. н., проф.


 Олена РУБАН



ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної роботи НФаУ

проф. Ірина ВЛАДИМИРОВА

«20» грудня 2023 р.

АКТ УПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Дослідження щодо розроблення складу та технології отримання екстракту і на його основі твердих желатинових капсул для терапії хронічного неспецифічного виразкового коліту.

2. Установа, її адреса, виконавці: Медичний інститут ЧНУ імені Петра Могили, кафедра фармації, фармакології, медичної, біоорганічної та біологічної хімії; 54000 м. Миколаїв, вул. Десантників, 10; доц. О. О. Шмалько.

3. Джерела інформації: 1. Шмалько О. О., Яковенко В. К. Обґрунтування складу та технології отримання у лабораторних умовах екстракту сухого комплексної дії. *Вісник фармації*. 2023. № 2 (106). С. 43-50.

2. Vyshnevskaya L, Severina NI, Prokopenko Y, Shmalko A (2022). Molecular docking investigation of anti-inflammatory herbal compounds as potential LOX-5 and COX-2 inhibitors. *Pharmacia*. 69(3): 733-744.

3. Шмалько О. О., Вишневська Л. І. Дизайн експериментальних досліджень при отриманні багатокомпонентних екстракційних субстанцій та препаратів. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології*: матер. збірки наук. праць X Міжнар. наук.-практ. конф., присвяченої 60-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора Гладуха С. В. (м. Харків, 10-11 трав. 2023 р.). Х.: НФаУ, 2023. С. 10-15.

4. Патент № 154760 на корисну модель «Спосіб одержання багатокомпонентного лікарського засобу у формі капсул для лікування та профілактики хронічного неспецифічного виразкового коліту»; заявка а202302470, бюл. № 50 від 13.12.2023 р. 7 с.

5. Шмалько О. О., Филиппук О. М., Вишневська Л. І. Технологія отримання екстракту сухого фенхелю звичайного плодів у лабораторних умовах. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології*: матер. збірки наук. праць вип. 1 «Сучасні досягнення фармацевтичної справи» X Міжнар. наук.-практ. конференції (м. Харків, 10-11 листоп. 2022 р.). Х.: НФаУ, 2022. С. 238-245.

4. Впроваджено: в навчальний процес кафедри аптечної технології ліків у лекційний курс при вивченні тем «Настої та відвари».

Завідувачка кафедри
аптечної технології ліків,
д. фарм. н., проф.

Лілія ВИШНЕВСЬКА

ЗАТВЕРДЖУЮ

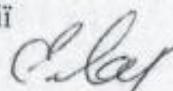
Проректор з науково-педагогічної роботи
та питань розвитку ЧНУ ім. Петра Могили
доктор медичних наук, професор
Клименко М.О.

« 15 » Світлого 2024 р.

АКТ УПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Дослідження щодо розроблення складу та технології отримання екстракту і на його основі твердих желатинових капсул для терапії хронічного неспецифічного виразкового коліту.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** Медичний інститут ЧНУ імені Петра Могили, кафедра фармації, фармакології, медичної, біоорганічної та біологічної хімії; 54000 м. Миколаїв, вул. Десантників, 10; доц. О. О. Шмалько.
3. **Джерела інформації:** 1. Шмалько О. О., Яковенко В. К. Обґрунтування складу та технології отримання у лабораторних умовах екстракту сухого комплексної дії. *Вісник фармації*. 2023. № 2 (106). С. 43-50.
2. Vyshnevskaya L., Severina NI, Prokopenko Y, Shmalko A (2022). Molecular docking investigation of anti-inflammatory herbal compounds as potential LOX-5 and COX-2 inhibitors. *Pharmacia*. 69(3): 733-744.
3. Шмалько О. О., Вишневецька Л. І. Дизайн експериментальних досліджень при отриманні багатокомпонентних екстракційних субстанцій та препаратів. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології*: матер. збірки наук. праць Х Міжнар. наук.-практ. конф., присвяченої 60-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора Гладуха Є. В. (м. Харків, 10-11 трав. 2023 р.). Х.: НФаУ, 2023. С. 10-15.
4. Патент № 154760 на корисну модель «Спосіб одержання багатокомпонентного лікарського засобу у формі капсул для лікування та профілактики хронічного неспецифічного виразкового коліту»; заявка а202302470, бюл. № 50 від 13.12.2023 р. 7 с.
5. Шмалько О. О., Филиппук О. М., Вишневецька Л. І. Технологія отримання екстракту сухого фенхелю звичайного плодів у лабораторних умовах. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології*: матер. збірки наук. праць вип. 1 «Сучасні досягнення фармацевтичної справи» Х Міжнар. наук.-практ. конференції (м. Харків, 10-11 листоп. 2022 р.). Х.: НФаУ, 2022. С. 238-245.
4. **Впроваджено:** в науковий та навчальний процес кафедри фармації, фармакології, медичної, біоорганічної та біологічної хімії у лекційний курс при вивченні тем «Настої та відвари», «Екстракційні препарати» та «Тверді лікарські форми».

В.о. завідувача кафедри фармації, фармакології,
медичної, біоорганічної та біологічної хімії
кандидат біологічних наук, доцент

 Олена ЛАРИЧЕВА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор
з наукової роботи та інновацій
Національного медичного
Університету імені О.О. Богомольця
д.мед.н., проф. Земсков С.В.
« 29 »



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** дослідження щодо розробки складу та технології отримання твердих желатинових капсул для терапії хронічного неспецифічного виразкового коліту на основі екстракту.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** Чорноморський національний університет імені Петра Могили, 54000, м. Миколаїв, вул. Десанників, 10; кафедра фармації, фармакології, медичної, біоорганічної та біологічної хімії; Виконавець: доц. О. О. Шмалько.
3. **Джерела інформації:**
 1. Шмалько О. О., Яковенко В. К. Обґрунтування складу та технології отримання у лабораторних умовах екстракту сухого комплексної дії. *Вісник фармації*. 2023. № 2 (106). С. 43-50.
 2. Vyshnevskaya L, Severina NI, Prokopenko Y, Shmalko A (2022). Molecular docking investigation of anti-inflammatory herbal compounds as potential LOX-5 and COX-2 inhibitors. *Pharmacia*. 69(3): 733-744.
 3. Шмалько О. О., Вишневська Л. І. Дизайн експериментальних досліджень при отриманні багатокомпонентних екстракційних субстанцій та препаратів. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології*: матер. збірки наук. праць X Міжнар. наук.-практ. конф., присвяченої 60-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора Гладуха С. В. (м. Харків, 10-11 трав. 2023 р.). Х.: НФаУ, 2023. С. 10-15.
 4. Патент № 154760 на корисну модель «Спосіб одержання багатокомпонентного лікарського засобу у формі капсул для лікування та профілактики хронічного неспецифічного виразкового коліту»; заявка а202302470, бюл. № 50 від 13.12.2023
 5. Шмалько О. О., Филишук О. М., Вишневська Л. І. Технологія отримання екстракту сухого фенхелю звичайного плодів у лабораторних умовах. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології*: матер. збірки наук. праць вип. 1 «Сучасні досягнення фармацевтичної справи» X Міжнар. наук.-практ. конференції (м. Харків, 10-11 листоп. 2022 р.). Х.: НФаУ, 2022. С. 238-245.
4. **Впроваджено:** у навчальний процес кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О.О. Богомольця при вивченні тем «Екстракційні препарати» та «Тверді лікарські форми» (лекційний курс, практичні заняття) згідно протоколу №2 засідання кафедри від 25 січня 2024 року.
5. **Термін впровадження:** 2023-24 н.р.
6. **Ефективність впровадження:** Використання розробки свідчить, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати наукових досліджень включено в навчальний та науковий процеси кафедри.

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка кафедри аптечної
та промислової технології ліків
професор, доктор фармацевтичних наук

Жанна Полова

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного
медичного університету імені
І. Я. Горбачевського МОЗ України
доктор медичних наук, професор
А. Г. Шульгай

« 30 » жовтня 2024 р.

АКТ УПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** Дослідження щодо розроблення складу та технології отримання екстракту і на його основі твердих желатинових капсул для терапії хронічного неспецифічного виразкового коліту.
 - 2. Установа, її адреса, виконавці:** Медичний інститут ЧНУ імені Петра Могили, кафедра фармації, фармакології, медичної, біоорганічної та біологічної хімії; 54000 м. Миколаїв, вул. Десантників, 10; доц. О. О. Шмалько.
 - 3. Джерела інформації:** 1. Шмалько О. О., Яковенко В. К. Обґрунтування складу та технології отримання у лабораторних умовах екстракту сухого комплексної дії. *Вісник фармації*. 2023. № 2 (106). С. 43-50.
2. Vyshnevskaya L, Severina NI, Prokopenko Y, Shmalko A (2022). olecular docking investigation of anti-inflammatory herbal compounds as potential LOX-5 and COX-2 inhibitors. *Pharmacia*. 69(3): 733-744.
3. Шмалько О. О., Вишневська Л. І. Дизайн експериментальних досліджень при отриманні багатокомпонентних екстракційних субстанцій та препаратів. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології*: матер. збірки наук. праць X Міжнар. наук.-практ. конф., присвяченої 60-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора Гладуха Є. В. (м. Харків, 10-11 трав. 2023 р.). Х.: НФаУ, 2023. С. 10-15.
4. Патент № 154760 на корисну модель «Спосіб одержання багатокомпонентного лікарського засобу у формі капсул для лікування та профілактики хронічного неспецифічного виразкового коліту»; заявка а202302470, бюл. № 50 від 13.12.2023 р. 7 с.
5. Шмалько О. О., Филиппук О. М., Вишневська Л. І. Технологія отримання екстракту сухого фенхелю звичайного плодів у лабораторних умовах. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології*: матер. збірки наук. праць вип. 1 «Сучасні досягнення фармацевтичної справи» X Міжнар. наук.-практ. конференції (м. Харків, 10-11 листоп. 2022 р.). Х.: НФаУ, 2022. С. 238-245.
 - 4. Впроваджено:** в навчальний процес кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків у лекційний курс при вивченні тем «Екстракційні препарати» та «Тверді лікарські форми».
- Завідувачка кафедри
управління та економіки фармації з технологією ліків,
к. фарм. н., доцент

Наталія БЕЛЕЙ