

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України
Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Паливода Поліна Віталіївна

УДК: 615.014.2:615.32:615.453.3:618.19

ДИСЕРТАЦІЯ

**Розробка складу та технології гранул на основі лікарської рослинної
сировини для комплексної фармакокорекції мастопатії**

226 – Фармація, промислова фармація

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

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

_____ П. В. Паливода

Науковий керівник Зуйкіна Світлана Сергіївна, доктор фармацевтичних наук,
професор

Харків – 2026

АНОТАЦІЯ

Паливода П. В. Розробка складу та технології гранул на основі лікарської рослинної сировини для комплексної фармакокорекції мастопатії. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація (22 Охорона здоров'я). – Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2026.

Дисертаційна робота присвячена теоретичному та експериментальному обґрунтуванню розроблення оптимального складу, технології виготовлення та методів контролю якості гранул з модифікованим вивільненням на основі фітоекстрактів для комплексної фармакокорекції мастопатії.

У першому розділі дисертаційної роботи наведено аналіз сучасного стану проблеми фіброзно-кістозної мастопатії та показано тенденцію до зростання її поширеності з-поміж жінок репродуктивного віку. Значна поширеність дифузних і вузлових форм захворювання, його тривалий хронічний перебіг та ймовірність розвитку проліферативних змін визначають необхідність удосконалення підходів до фармакотерапії.

Установлено, що наявні методи лікування потребують комплексного застосування різних лікарських засобів (ЛЗ), зокрема препаратів природного походження. Дослідження спрямовані на вивчення лікарської рослинної сировини, зокрема журавлини звичайної, петрушки посівної, конюшини лучної та амаранту червонолистого, як перспективних джерел біологічно активних речовин. (БАР).

Відзначено зростання ролі фітотерапії, що обумовлено складним багатокомпонентним складом рослинних засобів і їх сприятливим профілем безпеки. БАР – гідрокоричні кислоти (ГКК), флавоноїди, ізофлаволи, поліфеноли, фітостероли – забезпечують комплексний вплив на основні патогенетичні ланки мастопатії, виявляючи протизапальні, антиоксидантні, антипроліферативні та гормонорегуляторні властивості.

У другому розділі дисертаційної роботи наведено детальну характеристику активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) рослинного походження та сучасних допоміжних речовин, що використовувалися у процесі розроблення ЛЗ у формі гранул. Особлива увага приділена обґрунтованому вибору кожного компонента з урахуванням його фізико-хімічних, біофармацевтичних та фармакотехнологічних властивостей, які відіграють ключову роль у забезпеченні стабільності, ефективності та відтворюваності показників якості гранул.

Застосовано методики фармакотехнологічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних, мікробіологічних, фармакологічних і статистичних досліджень, що використовувалися для оцінки показників якості розробленого препарату.

Наведено методологію експериментальних досліджень, покладену в основу фармацевтичної розробки гранул з модифікованим вивільненням АФІ для комплексної фармакокорекції мастопатії. Методологічний підхід передбачав обґрунтування вибору ЛРС, формування складу препарату, визначення критичних параметрів технологічного процесу та оцінювання якості кінцевого продукту відповідно до вимог Державної Фармакопеї України (ДФУ).

У розділі 3 обґрунтовано перспективність розробки вітчизняного фітопрепарату у формі гранул з модифікованим вивільненням АФІ для комплексної фармакокорекції мастопатії.

Проведено аналіз 540 наукових публікацій за 2020–2024 рр. у базах Google Scholar, Wiley Online Library та PubMed за методикою scoring-огляду (Daudt на основі підходів Arksey & O'Malley). Установлено, що 78 % досліджень присвячені фармакокорекції злоякісних новоутворень молочної залози (МЗ) і лише 22 % – доброякісним патологіям, зокрема мастопатії, що свідчить про недостатню кількість розробок нових ЛЗ для лікування мастопатії.

За результатами маркетингового аналізу фармацевтичного ринку України (станом на жовтень 2023 р.) встановлено наявність 11 торгових найменувань ЛЗ і 34 торгові найменування дієтичних добавок (ДД), рекомендованих у разі мастопатії. 3-поміж ЛЗ переважають таблетовані форми (понад 50 %), тоді як гранули представлені – 11%. Отримані результати підтверджують переважання ДД

у цьому сегменті та обмежену представленість стандартизованих пероральних ЛЗ із модифікованим вивільненням, що обґрунтовує доцільність розроблення нового вітчизняного препарату у формі гранул комплексної дії.

У розділі 4 наведено результати експериментального обґрунтування складу та технології гранул на основі сухих екстрактів ЛРС для комплексної фармакокорекції мастопатії. Науково обґрунтовано вибір конюшини лучної суцвіть, журавлини звичайної плодів, амаранту червонолистого насіння та петрушки посівної листя відповідно до патогенетичних механізмів захворювання; проведено оцінку якості сировини згідно з чинними фармакопейними вимогами.

Визначено фармакотехнологічні характеристики ЛРС та експериментально доведено доцільність застосування 40 % етанолу як оптимального екстрагенту, що забезпечує максимальний вихід речовин поліфенольної будови. Розроблено технологію одержання сухих екстрактів методом перколяції з подальшим згущенням і висушуванням у вакуумі за температури 60 °С. Досліджено показники якості отриманих рослинних екстрактів сухих, а саме: розчинність, ідентифікація, загальна зола, втрата в масі при висушуванні, важкі метали, мікробіологічна чистота, кількісний вміст суми поліфенольних сполук у перерахунку на пірогалол, що лягли в основу проекту методів контролю якості (МКЯ) на одержані сухі екстракти.

Проведено оптимізацію складу гранул шляхом добору допоміжних речовин за сталого складу активної частини. На підставі органолептичних та фармакотехнологічних досліджень обрано зразки гранул, що містять: конюшини лучної суцвіть екстракт сухий – 5,0, журавлини звичайної плодів екстракт сухий – 5,0, амаранту червонолистого насіння екстракт сухий – 5,0, петрушки посівної листя екстракт сухий – 5,0, фруктоза – 2,0, аеросил – 5,0, 5 % крохмальний клейстер – 20,0, сахаринат натрію – 2,0, сироп цукровий 64 % – 10,0, 25 % розчин ПВП-К30 – 5,0, крохмаль кукурудзяний – до 100,0.

Для відібраних зразків гранул проведено мікробіологічні дослідження з метою вибору консерванта, за результатами яких обґрунтовано доцільність використання сорбінової кислоти у концентрації 0,1 %.

За результатами фармакотехнологічної, мікроскопічної та біофармацевтичної оцінки встановлено, що оптимальним є зразок наступного складу: конюшини лучної суцвіть екстракт сухий – 0,5; журавлини звичайної плодів екстракт сухий – 5,0; амаранту червонолистого насіння екстракт сухий – 5,0; петрушки посівної листя екстракт сухий – 5,0; кислота сорбінова – 0,1; сахаринат натрію – 2,0; 25 % розчин ПВП-К30 – 5,0; крохмаль кукурудзяний – до 100,0.

Проведена біофармацевтична оцінка показала, що вивільнення суми поліфенольних сполук (у перерахунку на пірогалол) свідчить про комплексний характер БАР, що входять до складу гранул. У ході подальших досліджень при кількісному визначенні встановлено, що зразок № 3 характеризується найвищим вмістом поліфенольних сполук, що корелює з їхнім більш інтенсивним вивільненням і дозволяє визначити критерії оцінки біофармацевтичної ефективності розроблених гранул для комплексної фармакокорекції мастопатії.

Для забезпечення модифікації вивільнення АФІ та стабільності препарату застосовано плівкове покриття наступного складу: ПВП К-30 – 5,0, вода очищена – до 100,0.

Обґрунтовано використання багатошарового пакувального матеріалу «Буфлен» та ламінованого пакувального матеріалу «Крафт» для забезпечення стабільності розробленого ЛЗ.

На підставі отриманих фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних і мікробіологічних результатів розроблено проєкт МКЯ для розробленого ЛЗ у формі гранул з модифікованим вивільненням АФІ під умовною назвою «Фітогран-маст», до якого включено наступні показники якості: ідентифікація, середня маса вмісту гранул, однорідність маси, розпадання, розчинення, мікробіологічна чистота та кількісний вміст суми ГКК у перерахунку на хлорогенову кислоту.

Досліджено стабільність гранул під умовною назвою «Фітогран-маст» за двох температурних режимів – (5 ± 3) та (25 ± 2) °С у двох видах пакування. Доведено, що гранули зберігають показники якості протягом 27 місяців при зберіганні за (25 ± 2) °С в ододозових пакетах з пакувального матеріалу «Буфлен» та «Крафт».

У розділі 5 наведено результати фармакологічного дослідження експериментальних зразків гранул з модифікованим вивільненням на основі фітоекстрактів для комплексної фармакокорекції мастопатії. До фармакологічного вивчення були залучені три зразки, відібрані на підставі фармакотехнологічних показників.

За результатами дослідження гострої токсичності встановлено, що одноразове внутрішньошлункове введення зазначених зразків у дозі 5000 мг/кг не спричиняє летальності та ознак інтоксикації у лабораторних тварин, що дозволяє віднести їх до V класу практично нетоксичних речовин ($LD_{50} > 5000$ мг/кг).

На моделі карагенін-індукованого запалення встановлено виражену проти-запальну активність досліджуваних зразків різного ступеня інтенсивності. Найбільш стабільний і виражений антиексудативний ефект продемонстрували зразок, що містить: конюшини лучної суцвіть екстракт сухий – 5,0, журавлини звичайної плодів екстракт сухий – 5,0, амаранту червонолистого насіння екстракт сухий – 5,0, петрушки посівної листя екстракт сухий – 5,0, фруктозу – 2,0, аеросил – 5,0, 5 % крохмальний клейстер – 20,0, крохмаль кукурудзяний – до 100,0 та зразок наступного складу: конюшини лучної суцвіть екстракт сухий – 5,0, журавлини звичайної плодів екстракт сухий – 5,0, амаранту червонолистого насіння екстракт сухий – 5,0, петрушки посівної листя екстракт сухий – 5,0, сахаринат натрію – 2,0, 25 % розчин ПВП-К30 – 5,0, крохмаль кукурудзяний – до 100,0) у дозі 100 мг/кг. Їхня активність поступалася референс-препарату диклофенаку натрію, проте характеризувалася стійкою динамікою протягом усього періоду спостереження. Зразок, до складу якого входив конюшини лучної суцвіть екстракт сухий – 5,0, журавлини звичайної плодів екстракт сухий – 5,0, амаранту червонолистого насіння екстракт сухий – 5,0, петрушки посівної листя екстракт сухий – 5,0, сахаринат натрію – 2,0, сироп цукровий 64 % – 10,0, крохмаль кукурудзяний – до 100,0 виявив помірну активність із менш тривалим ефектом.

Отримані результати свідчать, що відмінності у фармакологічній ефективності зразків зі сталим складом активних інгредієнтів зумовлені впливом допоміжних речовин на процес грануляції, рівномірність розподілу діючих речовин,

швидкість розпадання та вивільнення, що визначає біодоступність і реалізацію протизапального ефекту.

Ключові слова: технологія, тверді лікарські форми, гранули, лікарська рослина сировина, екстракти, мастопатія.

Список публікацій здобувача за темою дисертації

Статті у наукових фахових виданнях

1. Зуйкіна С., Паливода П. Маркетингове обґрунтування виведення на фармацевтичний ринок України оригінального лікарського засобу рослинного походження для лікування мастопатії. *Annals of Mechnikov Institute*. 2023. № 4. С. 116–121. DOI: 10.5281/zenodo.10255637. (*Особистий внесок здобувача: аналіз літературних джерел, планування та проведення експериментальних досліджень, статистичне оброблення даних, аналіз результатів, формування висновків, підготовка статті до друку; Зуйкіна С. С. – участь у формуванні мети та плануванні експерименту*).

2. Зуйкіна С. С., Паливода П. В. Методологія розробки гранул з модифікованим вивільненням на основі фітоекстрактів для лікування мастопатії. *Вісник фармації*. 2024. Т. 108, № 2. С. 65–70. DOI: 10.24959/nphj.24.156. (*Особистий внесок здобувача: аналіз наукових джерел літератури, узагальнення одержаних даних, написання статті; Зуйкіна С. С. – формулювання мети, завдань та висновків дослідження*).

3. Паливода П. В., Зуйкіна С. С. Фармакотехнологічні дослідження з розробки лікарського препарату у формі гранул для комплексної фармакокорекції мастопатії. *Annals of Mechnikov Institute*. 2025. № 4. Р. 66–71. DOI: 10.5281/zenodo.17923271. (*Особистий внесок здобувача: аналіз літературних джерел, планування та проведення експериментальних досліджень, статистичне оброблення даних, аналіз результатів, формування висновків, підготовка статті до друку; Зуйкіна С. С. – участь у формуванні мети та плануванні експерименту*).

4. Паливода, П. В., Осолодченко Т. П., Блонська О. М., Зуйкіна С. С. Мікробіологічні дослідження з розробки гранул з модифікованим вивільненням для

комплексної фармакокорекції мастопатії. *Health & Education*. 2025. № 4. С. 116–120. DOI: 10.32782/health-2025.4.15. (Особистий внесок здобувача: аналіз літературних джерел, планування та проведення експериментальних досліджень, статистичне оброблення даних, аналіз результатів, формування висновків, підготовка статті до друку; Зуйкіна С. С. – участь у формуванні мети експерименту; Осолодченко Т. П. – участь у проведенні та обговоренні результатів мікробіологічних досліджень; Блонська О. М. – участь у плануванні досліджень).

Стаття (Scopus)

5. Palyvoda, P., Zuikina, S., Yakovenko, V., Vodnar, L., Shmalko, O. Current state of scientific research on pharmacological correction of mammary gland pathologies (a scoping review). *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2025. № 6 (58) P. 71–82. DOI: 10.15587/2519-4852.2025.348372. (Особистий внесок здобувача: проведення дослідження, концептуалізація, формальний аналіз, підготовка рукопису; Зуйкіна С. С. – розробка методології, наукова супервізія; Яковенко В. К. – візуалізація; Боднар Л. А. – адміністрування проєкту, редагування рукопису; Шмалько О. О. – валідація результатів).

Публікації в інших виданнях

6. Паливода П. В., Зуйкіна С. С. Перспективи використання грануляції при розробленні лікарських засобів. *Сучасні досягнення фармацевтичної справи* : зб. наук. пр. Харків : НФаУ, 2022. Вип.1. С. 187–190. (Особистий внесок здобувача: аналіз наукових джерел літератури, узагальнення одержаних даних, написання статті; Зуйкіна С. С. – формулювання мети, завдань та висновків дослідження)

7. Zuikina S., Palyvoda P. Phytopreparations for treatment of mastopathy. *Prospects for the development of biology, medicine and pharmacy* : IX International scientific conference of young scientists and students, 8-9 December. 2022. Vol. 7(4/98). P. 50–52. (Особистий внесок здобувача: аналіз наукових джерел літератури, узагальнення одержаних даних, написання статті; Зуйкіна С. С. – формулювання мети, завдань та висновків дослідження).

8. Паливода П. В., Зуйкіна С. С. Дослідження синергічної дії ізофлавононів у складі фітокомпозиції для комплексної фармакокорекції мастопатії. *Innovations of modern science and education* : Proceedings of the 2nd International scientific and practical conference. Vancouver, 2025. P. 298–302. (*Особистий внесок здобувача: аналіз наукових джерел літератури, узагальнення одержаних даних, написання статті; Зуйкіна С. С. – формулювання мети, завдань та висновків дослідження*).

Свідоцтва про реєстрацію авторського права на твір

9. Методологія розробки гранул з модифікованим вивільненням на основі фітоекстрактів для лікування мастопатії / наукова стаття : Свідоцтво про авторське право на твір. Україна. №133694 / П. В. Паливода, С. С. Зуйкіна (дата реєстрації: 21.02.2025) (*Особистий внесок здобувача: аналіз, узагальнення літературних джерел, формування висновків, участь у написанні наукового твору та оформлення авторського права на твір; Зуйкіна С. С. – участь у формуванні мети та висновків до твору й участь в оформленні авторського права на твір*).

10. Маркетингове обґрунтування виведення на фармацевтичний ринок України оригінального лікарського засобу рослинного походження для лікування мастопатії / наукова стаття : Свідоцтво про авторське право на твір. Україна. № 126633 / П. В. Паливода, С. С. Зуйкіна (дата реєстрації: 21.05.2024.) (*Особистий внесок здобувача: аналіз, узагальнення літературних джерел, формування висновків, участь у написанні наукового твору та оформлення авторського права на твір; Зуйкіна С. С. – участь у формуванні мети та висновків до твору й участь в оформленні авторського права на твір*).

Тези

11. Зуйкіна С. С., Паливода П. В. Перспективи використання сировини петрушки посівної при створенні лікарських препаратів антиканцерогенної дії. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : матеріали II Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 13 жовт. 2022 р. Харків : НФаУ, 2022. С. 139.

12. Паливода П. В., Зуйкіна С. С. Аналіз використання фітопрепаратів в комплексній терапії мастопатії. *Проблеми та досягнення сучасної біотехнології* : матеріали III Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 24 берез. 2023 р. Харків : НФаУ, 2023. С. 300–301.

13. Паливода П. В., Зуйкіна С. С. Аналіз вимог світових фармакопей до випробувань лікарської форми «Гранули». *Сучасні досягнення фармацевтичної технології* : матеріали X Міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. 60-річчю з дня народж. д-ра фармац. наук, проф. Гладуха Євгенія Володимировича, м. Харків, 10-11 трав. 2023 р. Харків : НФаУ, 2023. С. 155–156.

14. Zuikina S., Palyvoda P. Dietary supplements for the treatment of mastopathy. *5th International conference on gastronomy, nutrition and dietetics*, 11-13 November, 2023. Istanbul, 2023. P. 308.

15. Паливода П. В., Зуйкіна С. С. Проблема розповсюдження та лікування мастопатії в Україні та світі. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція* : матеріали VI наук.-практ. internet-конф. з міжнар. участю, 16 листоп. 2023 р. Харків : НФаУ, 2023. С. 366.

16. Паливода П. В., Зуйкіна С. С. Маркетингові дослідження з розробки оригінального лікарського засобу на основі фітоекстрактів для комплексного лікування мастопатії. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : матеріали III Міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. 100-річчю з дня народж. Д. П. Сала, 24 листоп. 2023 р. Харків : НФаУ, 2023. С. 408–409.

17. Паливода П. В., Зуйкіна С. С. In silico: актуальність методу при розробці гранул. *Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 25-річчю фармац. ф-ту Нац. мед. ун-ту ім. О. О. Богомольця, 19-20 груд. 2023 р. Київ, 2023. С. 314–315.

18. Паливода П. В., Зуйкіна С. С. Апігенін при лікуванні мастопатії. *Сучасні досягнення експериментальної, клінічної, екологічної біохімії та молекулярної біології* : матеріали I Міжнар. наук.-практ. online конф., присвяч. 85-річчю з дня заснування каф. біохімії, м. Харків, 07 берез. 2024 р. Харків : НФаУ, 2024. С. 548–549.

19. Паливода П. В., Зуйкіна С. С. Дослідження впливу зволожувачів на фармакотехнологічні властивості гранул на основі фітоекстрактів. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : зб. наук. пр. IV Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 25 листоп. 2024 р. Харків, 2024. С. 272.

20. Паливода П. В., Зуйкіна С. С. Перспективи створення гранул з модифікованим вивільненням. *Сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі* : матеріали I Міжнар. наук.-практ. конф. із нагоди 95-річчя І. М. Перцева, м. Харків, 16 трав. 2024 р. Харків : НФаУ, 2024. С. 174–176.

21. Palyvoda P., Zuikina S. The role of binder excipients in the creation of granules based on phytoextracts. *2nd International Health Services Congress*, February 25-26, 2025. Toros University, Mersin, Türkiye. Mersin, 2025. P. 145.

22. Паливода П. В., Зуйкіна С. С. Фармакотехнологічні аспекти розробки гранул на основі фітоекстрактів для фармакокорекції мастопатії. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : матеріали V Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 23 жовт. 2025 р. Харків, 2025. С. 184–185.

ANNOTATION

Palyvoda P. V. Development of the composition and technology of granules based on medicinal plant raw materials for the complex pharmacological correction of mastopathy. – Qualification scientific work in the form of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 226 Pharmacy, Industrial Pharmacy (22 Health Care). – National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2026.

The dissertation is devoted to the theoretical and experimental substantiation of the development of the optimal composition, manufacturing technology, and quality control methods for modified release granules based on phytoextracts intended for the complex pharmacological correction of mastopathy.

Chapter 1 provides the analysis of the current state of the problem of fibrocystic mastopathy and demonstrates an increasing trend in its prevalence among women of

reproductive age. The high prevalence of diffuse and nodular forms of the disease, its prolonged chronic course, and the potential for developing proliferative changes determine the necessity of improving pharmacotherapeutic approaches.

It has been established that existing treatment methods require the integrated use of various medicinal products (MPs), including those of natural origin. Research is focused on studying herbal raw materials, such as common cranberry, parsley, red clover, and red-leaf amaranth, as promising sources of biologically active substances (BAS).

The growing role of phytotherapy is noted, which is attributed to the complex multicomponent composition of herbal remedies and their favorable safety profile. BAS – including hydroxycinnamic acids (HCAs), flavonoids, isoflavones, polyphenols, and phytosterols – provide a comprehensive effect on the key pathogenetic links of mastopathy, exhibiting anti-inflammatory, antioxidant, antiproliferative, and hormone-regulating properties.

Chapter 2 provides a detailed characterization of plant-derived active pharmaceutical ingredients (APIs) and modern excipients used in the development of the MP in the form of granules. Particular attention is given to the justified selection of each component, taking into account its physicochemical, biopharmaceutical, and pharmaco-technological properties, which play a key role in ensuring the stability, efficacy, and reproducibility of granule quality indicators.

Methods of pharmaco-technological, physicochemical, biopharmaceutical, microbiological, pharmacological, and statistical analysis were applied to assess the quality indicators of the developed product.

The methodology of experimental studies underlying the pharmaceutical development of modified release granules with APIs for complex pharmacological correction of mastopathy is presented. The methodological approach included substantiation of the selection of MPRM, development of the medicinal product composition, determination of critical technological process parameters, and evaluation of the final product quality in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPhU).

Chapter 3 substantiates the prospects of a domestic herbal medicinal product development in the form of modified release APIs granules for the complex pharmacological correction of mastopathy.

An analysis of 540 scientific publications (2020–2024) from Google Scholar, Wiley Online Library, and PubMed databases was conducted using the scoping review methodology (Daudt, based on Arksey & O'Malley approaches). It was established that 78% of studies are devoted to the pharmacological correction of malignant breast neoplasms, and only 22% to benign pathologies, particularly mastopathy, indicating an insufficient number of developments of new MP for mastopathy treatment.

According to the results of a marketing analysis of the pharmaceutical market of Ukraine (as of October 2023), 11 trade names of MPs and 34 trade names of dietary supplements (DS) recommended for mastopathy were identified. Among MPs, tablet forms predominate (over 50%), whereas granules account for only 11%. These results confirm the predominance of DS in this segment and the limited representation of standardized oral MPs with modified release, which substantiates the feasibility of developing a new domestic product in the form of granules with a complex effect.

Chapter 4 presents the results of experimental substantiation of the composition and technology of granules based on dry extracts of MPRM for complex pharmacological correction of mastopathy. The selection of red clover inflorescences, cranberry fruits, red amaranth seeds, and parsley leaves was scientifically justified in accordance with the pathogenetic mechanisms of the disease; the quality of raw materials was assessed according to current pharmacopoeial requirements.

The pharmaco-technological characteristics of MPRM were determined, and the feasibility of using 40% ethanol as the optimal extractant was experimentally proven, ensuring maximum yield of polyphenolic compounds. A technology for obtaining dry extracts by percolation followed by concentration and vacuum drying at 60 °C was developed. The quality parameters of the obtained dry extracts were investigated, including solubility, identification, total ash, loss on drying, heavy metals, microbiological purity, and the quantitative content of total polyphenolic compounds expressed as pyrogallol equivalents. These parameters formed the basis for the development of a draft of quality control methods (QCM) for the obtained dry extracts.

The composition of granules was optimized by selection of excipients while maintaining a constant active component composition. Based on organoleptic and pharmaco-technological studies, granule samples containing the following components were selected: red clover inflorescences dry extract – 5.0; cranberry fruits dry extract – 5.0; red amaranth seeds dry extract – 5.0; parsley leaves dry extract – 5.0; fructose – 2.0; aerosil – 5.0; 5% starch paste – 20.0; sodium saccharinate – 2.0; 64% sugar syrup – 10.0; 25% PVP K-30 solution – 5.0; corn starch – up to 100.0.

Microbiological studies of the selected granule samples were carried out to select an appropriate preservative; based on the obtained results, the feasibility of using sorbic acid at a concentration of 0.1% was substantiated.

Based on pharmaco-technological, microscopic, and biopharmaceutical evaluation, the sample of the following composition was established as optimal: red clover inflorescences dry extract – 0.5; cranberry fruits dry extract – 5.0; red amaranth seeds dry extract – 5.0; parsley leaves dry extract – 5.0; sorbic acid – 0.1; sodium saccharinate – 2.0; 25% PVP-K-30 solution – 5.0; corn starch – up to 100.0.

The biopharmaceutical evaluation demonstrated that the release of the total polyphenolic compounds (expressed as pyrogallol equivalents) indicates the complex nature of the BAS contained in the granules. In further studies, quantitative determination revealed that sample No. 3 is characterized by the highest content of polyphenolic compounds, which correlates with their more intensive release and allows the establishment of criteria for assessing the biopharmaceutical efficacy of the developed granules for the complex pharmacological correction of mastopathy.

To ensure modification of API release and stability of the medicinal product, a film coating of the following composition was applied: PVP K-30 – 5.0; purified water – up to 100.0.

The use of multilayer packaging material “Buflen” and laminated “Kraft” packaging was substantiated to ensure stability of the developed MP.

Based on pharmaco-technological, biopharmaceutical, and microbiological results, a draft of QCM was developed for the MP in the form of modified release APIs granules under the provisional name “Phytogran-mast”. The following quality

parameters were included: identification, average mass of granule content, uniformity of mass, disintegration, dissolution, microbiological purity, and the quantitative content of the total HCAs expressed as chlorogenic acid equivalents.

The stability of granules under the provisional name “Phytogran-mast” was studied under two temperature conditions – $(5 \pm 3) ^\circ\text{C}$ and $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ in two types of packaging. It was demonstrated that the granules maintain their quality parameters for 27 months when stored at $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ in single-dose sachets made of “Buflen” and “Kraft” packaging materials.

Chapter 5 presents the results of pharmacological studies of experimental samples of modified release granules based on phytoextracts for complex pharmacological correction of mastopathy. Three samples were selected for pharmacological evaluation based on pharmaco-technological parameters.

According to acute toxicity studies, a single intragastric administration of the tested samples at a dose of 5000 mg/kg did not cause mortality or signs of intoxication in laboratory animals, allowing classification as Class V (practically non-toxic substances) ($\text{LD}_{50} > 5000 \text{ mg/kg}$).

In the carrageenan-induced inflammation model, the studied samples exhibited pronounced anti-inflammatory activity of varying intensity. The most stable and pronounced antiexudative effect was demonstrated by the sample containing: red clover inflorescences dry extract – 5.0, cranberry fruits dry extract – 5.0, red amaranth seeds dry extract – 5.0, parsley leaves dry extract – 5.0, fructose – 2.0, aerosil – 5.0, 5% starch paste – 20.0, corn starch – up to 100.0, as well as by the sample of the following composition: red clover inflorescences dry extract – 5.0, cranberry fruits dry extract – 5.0, red amaranth seeds dry extract – 5.0, parsley leaves dry extract – 5.0, sodium saccharinate – 2.0, 25% PVP-K-30 solution – 5.0, corn starch – up to 100.0, at a dose of 100 mg/kg. Their activity was lower than that of the reference drug diclofenac sodium; however, it was characterized by a stable dynamic throughout the entire observation period. The sample containing red clover inflorescences dry extract – 5.0, cranberry fruits dry extract – 5.0, red amaranth seeds dry extract – 5.0, parsley leaves dry extract

– 5.0, sodium saccharinate – 2.0, 64% sugar syrup – 10.0, corn starch – up to 100.0 demonstrated moderate activity with a shorter duration of action.

The results indicate that differences in pharmacological efficacy of samples with identical API composition are attributed to the influence of excipients on granulation processes, uniform distribution of active substances, disintegration and dissolution rate, which determine bioavailability and the realisation of anti-inflammatory effects.

Keywords: technology, solid dosage forms, granules, medicinal plant raw materials, extracts, mastopathy.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	21
ВСТУП.....	22
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ФАРМАКОКОРЕКЦІЇ	
МАСТОПАТІЇ (Огляд літератури).....	30
1.1 Сучасний стан розповсюдженості, підходи до класифікації мастопатії в Україні та світі.....	30
1.2 Тенденції та принципи діагностики, напрями фармакокорекції мастопатії.....	33
1.3 Вивчення біологічно активних речовин у складі досліджуваних видів лікарської рослинної сировини.....	37
1.4 Методи отримання лікарських рослинних екстрактів: особливості, класифікація, переваги.....	40
1.5 Фармацевтичні гранули як універсальний носій для орального контрольованого доставлення ліків.....	44
Висновки до розділу 1.....	47
РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. МЕТОДОЛОГІЯ	
СТВОРЕННЯ ГРАНУЛ НА ОСНОВІ РОСЛИННИХ ЕКСТРАКТІВ	
ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ МАСТОПАТІЇ.....	
2.1 Об'єкти дослідження.....	50
2.1.1 Характеристика лікарської рослинної сировини та допоміжних речовин.....	50
2.2 Методи дослідження.....	58
2.2.1 Методи маркетингових досліджень.....	59
2.2.2 Фармакогностичні та фармакотехнологічні методи досліджень.....	60
2.2.3 Фізичні, фізико-хімічні методи досліджень.....	65
2.2.4 Методи мікробіологічних досліджень.....	66
2.2.5 Метод математичного планування експерименту.....	70

	18
2.2.6 Методи біофармацевтичних досліджень	70
2.2.7 Методи фармакологічних досліджень	71
2.3 Обґрунтування загальної концепції досліджень.....	76
Висновки до розділу 2.....	82
РОЗДІЛ 3 ТЕОРЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ПЕРСПЕКТИВНОСТІ РОЗРОБКИ ВІТЧИЗНЯНОГО ПРЕПАРАТУ У ФОРМІ ГРАНУЛ З МОДИФІКОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ НА ОСНОВІ ФІТОЕКСТРАКТІВ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЇ ФАРМАКОКОРЕКЦІЇ МАСТОПАТІЇ	
3.1 Аналіз світових тенденцій фармакокорекції мастопатії	84
3.2 Дослідження вітчизняного фармацевтичного ринку щодо наявності препаратів на основі лікарської рослинної сировини для лікування мастопатії	101
Висновки до розділу 3.....	108
РОЗДІЛ 4 ФАРМАЦЕВТИЧНЕ РОЗРОБЛЕННЯ ГРАНУЛ КОМПЛЕКСНОЇ ДІЇ НА ОСНОВІ РОСЛИННИХ ЕКСТРАКТІВ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ МАСТОПАТІЇ.....	
4.1 Отримання рослинних екстрактів	111
4.1.1 Обґрунтування вибору видів лікарської рослинної сировини ...	111
4.1.2 Дослідження фармакотехнологічних параметрів лікарської рослинної сировини.....	113
4.1.3 Обґрунтування вибору екстрагенту	118
4.1.4 Технологічний процес виготовлення екстрактів сухих.....	121
4.1.5 Дослідження показників якості отриманих рослинних екстрактів сухих.....	124
4.2 Розроблення складу гранул з модифікованим вивільненням на основі фітоекстрактів для комплексної фармакокорекції мастопатії	128
4.2.1 Обґрунтування складу гранул з модифікованим вивільненням для комплексної фармакокорекції мастопатії.....	128

4.2.2	Математичне планування при розробці гранул з модифікованим вивільненням на основі фітоекстрактів для комплексної фармакокорекції мастопатії.....	132
4.2.3	Дослідження мікробіологічної чистоти експериментальних зразків гранул з модифікованим вивільненням на основі фітоекстрактів для комплексної фармакокорекції мастопатії.....	136
4.2.4	Біофармацевтичні дослідження гранул з модифікованим вивільненням на основі фітоекстрактів для комплексної фармакокорекції мастопатії.....	139
4.2.5	Дослідження з вибору плівкоутворювального покриття гранул з модифікованим вивільненням на основі фітоекстрактів для комплексної фармакокорекції мастопатії.....	140
4.2.6	Вивчення ефективності антимікробних консервантів для розроблення складу гранул з модифікованим вивільненням на основі фітоекстрактів для комплексної фармакокорекції мастопатії.....	145
4.2.7	Розроблення технології та дослідження критичних параметрів гранул під умовною назвою «Фітогран-маст».....	152
4.2.8	Стандартизація гранул під умовною назвою «Фітогран-маст».....	155
4.2.9	Вибір пакування гранул з модифікованим вивільненням під умовною назвою «Фітогран-маст».....	167
4.2.10	Дослідження стабільності гранул під умовною назвою «Фітогран-маст» у процесі зберігання.....	168
	Висновки до розділу 4.....	178

РОЗДІЛ 5 ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ЗРАЗКІВ ГРАНУЛ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЇ ФАРМАКОКОРЕКЦІЇ МАСТОПАТІЇ.....	181
5.1 Дослідження LD ₅₀ експериментальних зразків гранул за внутрішньошлункового уведення статевозрілим мишам	181
5.2 Дослідження протизапальних властивостей експериментальних зразків гранул на моделі гострого запалення лапи у щурів, індукованого карагеніном.....	185
Висновки до розділу 5.....	192
ВИСНОВКИ	194
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	197
ДОДАТКИ	222

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- АЕА – антиексудативна активність
- АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт
- БАР – біологічно активні речовини
- ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
- ГКК – гідроксикоричні кислоти
- ДД – дієтична добавка
- ДФУ – Державна фармакопея України
- ЛЗ – лікарські засоби
- ЛРС – лікарська рослинна сировина
- ЛФ – лікарська форма
- МЗ – молочна залоза
- МКЯ – методики контролю якості
- МК – масовий коефіцієнт
- ПВП – понівілінпіролідон
- НД – нормативна документація
- НФаУ – Національний фармацевтичний університет
- РФЕ – рослинні фітоестрогени
- СЕ – сухий екстракт
- ТІ – технологічна інструкція

ВСТУП

Обґрунтування теми дослідження. Мастопатія відома понад століття і дотепер залишається однією з найпоширеніших патологій МЗ у жінок репродуктивного віку. Окремі проліферативні форми мастопатії розглядаються як фактор підвищеного ризику розвитку раку МЗ, що зумовлює її соціальну та медичну значущість. В Україні дифузні та вузлові форми мастопатії реєструють у 20–60 % жінок віком старше 30 років, причому після 40 років частота структурних змін може перевищувати 60 %.

З огляду на багатофакторний патогенез захворювання підхід до лікування має бути комплексним і спрямованим на корекцію проліферативних процесів, запальних змін та порушень мікроциркуляції. Водночас аналіз фармацевтичного ринку свідчить, що з-поміж засобів, рекомендованих для лікування при мастопатії, переважають ДД, тоді як частка стандартизованих ЛЗ із доведеною ефективністю обмежена.

Перспективним напрямом є створення комбінованих ЛЗ на основі ЛРС з багатовекторною фармакологічною дією. Раціональним є використання суцвіть конюшини лучної, плодів журавлини звичайної, насіння амаранту червонолистого та листя петрушки посівної як джерел БАР, здатних впливати на основні патогенетичні ланки мастопатії.

Вибір гранульованої лікарської форми обумовлений її фармакотехнологічними та біофармацевтичними перевагами, зокрема можливістю забезпечення стабільності БАР, зручності дозування та підвищення біодоступності. Технологічно доцільним є нанесення плівкового покриття на гранули з метою модифікації вивільнення активних сполук та їхнього захисту під час проходження через шлунково-кишковий тракт.

Отже, розроблення стандартизованого ЛЗ у формі гранул на основі раціонально підібраної ЛРС є актуальним і науково обґрунтованим напрямом, спрямованим на розширення асортименту ефективних та безпечних препаратів для комплексної фармакокорекції мастопатії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.

Дисертаційна робота виконувалась згідно з планом науково-дослідних робіт НФаУ «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (№0114U000945).

Мета і завдання дослідження. Метою дослідження є теоретичне та експериментальне обґрунтування складу і технології створення гранул з фітоекстрактами для комплексної фармакокорекції мастопатії.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- провести аналіз та узагальнення даних літератури щодо фітотерапії фіброзно-кітозної мастопатії;
- обґрунтувати вибір ЛРС за наявним вмістом БАР та обумовленими видами фармакологічної дії;
- розробити технологію одержання сухих екстрактів із конюшини лучної суцвіть, журавлини звичайної плодів, амаранту червонолистого насіння, петрушки посівної листя та провести їхню стандартизацію;
- обґрунтувати вибір допоміжних речовин у складі гранул з урахуванням фармакотехнологічних та біофармацевтичних характеристик;
- розробити склад гранул на основі сухих екстрактів із суцвіть конюшини лучної, плодів журавлини звичайної, насіння амаранту червонолистого та листя петрушки посівної з урахуванням фармакотехнологічних, фізико-хімічних і біологічних показників;
- провести математичне планування та дослідити мікробіологічну чистоту експериментальних зразків гранул;
- здійснити біофармацевтичні дослідження гранул з метою обґрунтування складу та параметрів вивільнення БАР;
- дослідити вплив плівкоутворювальних покриттів та антимікробних консервантів на стабільність і якість гранул;
- обґрунтувати оптимальну технологію виробництва фітогранул з модифікованим вивільненням;

- розробити проекти МКЯ і визначити умови зберігання і терміни придатності гранул під умовною назвою «Фітогран-маст»;
- провести фармакологічні дослідження для оцінки гострої токсичності та протизапальної активності гранул.

Об'єкт дослідження: процес створення гранул для комплексної фармакокорекції мастопатії на основі фітоекстрактів, що полягає у розробленні складу, технології виготовлення та оцінці якості отриманого препарату.

Предмет дослідження: експериментальне обґрунтування складу, технології отримання та показників якості гранул з модифікованим вивільненням на основі конюшини лучної суцвіть екстракту сухого, журавлини звичайної плодів екстракту сухого, амаранту червонолистого насіння екстракту сухого та петрушки посівної листя екстракту сухого. Дослідження фізико-хімічних, фармакотехнологічних, мікробіологічних, біофармацевтичних та фармакологічних властивостей отриманих зразків. Визначення оптимального складу допоміжних речовин для забезпечення модифікованого вивільнення гранул. Оцінка стабільності, терміну придатності та умов зберігання розробленого ЛЗ, а також розроблення проєктів технічної регламентації та методів контролю якості.

Методи дослідження. Для досягнення мети та виконання завдань дослідження використовувались такі методи відповідно до стандартів Державної фармакопеї України (ДФУ):

Літературно-аналітичний метод – для аналізу наукових джерел і нормативної бази щодо фітотерапії фіброзно-кістозної мастопатії та обґрунтування доцільності застосування сухих екстрактів із суцвіть конюшини лучної, плодів журавлини звичайної, насіння амаранту червонолистого та листя петрушки посівної у складі гранул.

Маркетингові методи – для аналізу асортименту ЛЗ, що застосовуються для лікування мастопатії, з метою обґрунтування доцільності розроблення комбінованого фітопрепарату у формі гранул.

Статистичні методи – для планування експериментальних досліджень та статистичного оброблення отриманих результатів.

Фармакотехнологічні дослідження – для розроблення методів отримання сухих екстрактів із ЛРС та визначення оптимального способу введення сухих екстрактів до складу гранул; для оцінки фізико-хімічних показників компонентів, що впливають на процес виробництва ЛЗ.

Фізико-хімічні методи – для оцінки плинності, вологості, насипної щільності, стабільності сухих екстрактів, визначення їхньої сумісності з іншими інгредієнтами гранул, визначення гранулометричного складу.

Методи мікробіологічних досліджень – для дослідження мікробіологічної чистоти, антимікробної активності експериментальних зразків гранул та вибору консерванту.

Біофармацевтичні методи – для дослідження біодоступності активних речовин отриманих гранул.

Фармакологічні методи – дослідження гострої токсичності фітогранул та фармакологічної активності.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше на основі комплексного теоретичного й експериментального дослідження із застосуванням фармакотехнологічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних, мікробіологічних та фармакологічних методів науково обґрунтовано та розроблено склад і технологію гранул з модифікованим вивільненням для комплексної фармакокорекції мастопатії.

Уперше обґрунтовано вибір та раціональне поєднання сухих екстрактів із конюшини лучної суцвіть, журавлини звичайної плодів, амаранту червонолистого насіння та петрушки посівної листя у складі комбінованого препарату у формі гранул для комплексної фармакокорекції мастопатії.

Теоретично та експериментально обґрунтовано оптимальний склад гранул, визначено критичні параметри технологічного процесу гранулювання та нанесення плівкового покриття, що забезпечує модифіковане вивільнення БАР.

Здійснено стандартизацію розроблених гранул за кількісним вмістом гідроксикоричних кислот, досліджено їхні фізико-хімічні, фармакотехнологічні, біофармацевтичні та мікробіологічні показники якості, встановлено умови зберігання та обґрунтовано термін придатності.

Експериментально підтверджено протизапальну активність і безпечність гранул у дослідженнях *in vivo*.

Зазначені положення наукової новизни підтверджені 2 свідоцтвами про авторське право на твір: свідоцтво про реєстрацію авторського права на науковий твір № 133694 «Методологія розробки гранул з модифікованим вивільненням на основі фітоекстрактів для лікування мастопатії», автори: Паливода П. В., Зуйкіна С. С., видане 21.02.2025 р., заявка № с202410509; свідоцтво про реєстрацію авторського права на науковий твір № 126633 «Маркетингове обґрунтування виведення на фармацевтичний ринок України оригінального лікарського засобу рослинного походження для лікування мастопатії», автори: Паливода П. В., Зуйкіна С. С., видане 21.05.2024 р., заявка № с202401896.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено проекти МКЯ та технологічних регламентів на сухі екстракти та гранули під умовною назвою «Фітогран-маст».

Результати проведеного дослідження з розробки складу та технології гранул упроваджено в освітньо-науковий процес: кафедри аптечної технології ліків, промислової технології ліків та косметичних засобів Національного фармацевтичного університету (м. Харків); кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (м. Київ); кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійною завершеною науковою працею здобувачки. Здобувачкою самостійно здійснено огляд, аналіз і узагальнення даних вітчизняних та світових літературних джерел, надано методологічну характеристику та побудовано математичну модель дослідження. Разом із науковим керівником проф. С. С. Зуйкіною визначено мету й завдання дослідження, сформовано загальну концепцію та алгоритм експериментальних досліджень. Розроблено технологію одержання сухих екстрактів із конюшини лучної

суцвіть, журавлини звичайної плодів, амаранту червонолистого насіння та петрушки посівної листя, визначено оптимальні умови екстрагування та сушіння, досліджено показники якості отриманих екстрактів. Розроблено склад і технологію ЛЗ у формі гранул з модифікованим вивільненням для комплексної фармакокорекції мастопатії, визначено раціональні допоміжні речовини та критичні параметри процесів гранулювання і нанесення плівкового покриття. Проведено дослідження фармакотехнологічних, фізико-хімічних і біофармацевтичних характеристик гранул, здійснено їхню стандартизацію за вмістом гідроксикоричних кислот. Досліджено стабільність розроблених гранул у процесі зберігання за різних температурних режимів в однодозових пакетах, встановлено термін придатності та обґрунтовано оптимальні умови зберігання препарату.

Біофармацевтичні дослідження здійснено аспіранткою на базі кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету під керівництвом к. фарм. н., доц. Н. Ю. Бевз.

Фармакологічні дослідження виконано на базі Навчально-наукового інституту прикладної фармації Національного фармацевтичного університету під керівництвом к. біол. н., директора Д. В. Литкіна.

Мікробіологічні дослідження виконано на базі Інституту мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова Національної академії медичних наук України під керівництвом завідувачки лабораторії біохімії та біотехнології Т. П. Осолодченко.

Дисертантка має публікації за темою дослідження зі співавторами: С. С. Зуйкіною (постанова завдання, формулювання мети, формулювання висновків), Т. П. Осолодченко (проведення мікробіологічних досліджень), Л. А. Боднар (аналіз і узагальнення отриманих результатів), В. К. Яковенком (участь у проведенні аналізу результатів досліджень), О. О. Шмальком (верифікація), О. М. Блонською (участь у плануванні досліджень).

Апробація матеріалів дисертації. Основний зміст дисертаційної роботи викладено та обговорено на конференціях різного рівня: II Міжнародній науково-практичній конференції «Фундаментальні та прикладні дослідження

у галузі фармацевтичної технології» (м. Харків, 2022 р.); X Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (м. Харків, 2022 р.); IX International scientific conference of young scientists and students «Prospects for the development of biology, medicine and pharmacy» (Казахстан, 2022 р.); III Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Проблеми та досягнення сучасної біотехнології» (м. Харків, 2023 р.); X Міжнародній науково-практичній конференції, присвяченій 60-річчю з дня народження д-ра фармацевтичних наук, проф. Гладуха Євгенія Володимировича «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (м. Харків, 2023 р.); III Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Youth Pharmacy Science» (м. Харків, 2022 р.); 5th International conference on gastronomy, nutrition and dietetics (Туреччина, 2023); VI науково-практичній internet-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція» (м. Харків, 2023 р.); III Міжнародній науково-практичній конференції, присвяченій 100-річчю з дня народження Д. П. Сала «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» (м. Харків, 2023 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 25-річчю фармацевтичного факультету Національного медичного університету імені О. О. Богомольця «Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку» (м. Київ, 2023 р.); Міжнародній науково-практичній online конференції «Сучасні досягнення експериментальної, клінічної, екологічної біохімії та молекулярної біології», присвяченій 85-річчю з дня заснування кафедри біохімії (м. Харків, 2024 р.); IV Міжнародній науково-практичній конференції «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» (м. Харків, 2024 р.); I Міжнародній науково-практичній конференції з нагоди 95-річчя І. М. Перцева «Індустрія 4.0 : сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі» (м. Харків, 2024 р.); 2nd International Health Services Congress Toros University (Туреччина, 2025 р.); IX науково-популярному заході «Ніч молодіжної науки-2024 в умовах війни» (2024 р.); 2nd International Scientific and Practical Conference «Innovations of modern science and education» (Канада,

2025 р.); V Міжнародній науково-практичній конференції «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» (м. Харків, 23 жовтня 2025 р.); IV науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю, яка присвячена пам'яті проф. Толочка Валентина Михайловича «Підготовка спеціалістів фармації в рамках концепції «Навчання протягом життя (life long learning)»: наука, освіта, практика (м. Харків, 2025 р.).

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 236 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, 5 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 168 сторінки друкованого тексту. Робота ілюстрована 57 таблицями, 28 рисунками. Список використаної літератури містить 238 джерел, з них 67 кирилицею та 171 латиницею.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ФАРМАКОКОРЕКЦІЇ МАСТОПАТІЇ

(Огляд літератури)

1.1 Сучасний стан розповсюдженості, підходи до класифікації мастопатії в Україні та світі

Мастопатія – доброякісне захворювання МЗ, яке характеризується розростанням (гіперплазією) тканин, фіброзом та утворенням кіст унаслідок гормонального дисбалансу. Мастопатія або фіброзно-кістозна хвороба МЗ розглядається як гетерогенна група доброякісних диспластичних змін, що характеризуються порушенням морфофункціонального балансу між епітеліальним і сполучнотканинним компонентами МЗ. Патологічний процес – поєднання кістозної трансформації протоків, фіброзу строми, проліферації протокового та часточкового епітелію і змін мікроциркуляторного русла. У сучасній англійській літературі ці стани об'єднують у поняття «benign breast disease» (доброякісні захворювання МЗ), яке охоплює і непроліферативні, і проліферативні форми уражень. Незважаючи на доброякісний характер, окремі гістологічні варіанти мастопатії асоціюються з підвищеним ризиком розвитку раку МЗ [91, 135, 177].

Епідеміологічні дослідження свідчать, що фіброзно-кістозні зміни є однією з найпоширеніших патологій МЗ у жінок репродуктивного віку. У країнах із розвиненими програмами скринінгу структурні ознаки мастопатії під час клінічного або інструментального обстеження виявляють у 30-60 % жінок старше 35 років. Результати патоморфологічного аналізу біопсійного та аутопсійного матеріалу демонструє вищу частоту мікроскопічних доброякісних проліферативних змін. Це підтверджує високу поширеність субклінічних форм. Варіабельність показників між регіонами пов'язана з відмінностями у репродуктивній поведінці, тривалості лактації, використанні гормональної контрацепції, поширеності ожиріння і метаболічних розладів та рівнем доступності мамографічного скринінгу [161, 186].

В Україні епідеміологічна ситуація відповідає світовим тенденціям, однак характеризується фрагментарністю статистичних даних. За результатами клінічних

спостережень, у великих містах дифузні та вузлові форми мастопатії реєструють у 20-60 % жінок віком створше 30 років. Після 40 років частота структурних змін МЗ зростає і може перевищувати 60 % з-поміж обстежених. Відсутність національного реєстру доброякісних захворювань МЗ та обмежена кількість масштабних популяційних досліджень не дозволяють зробити остаточні висновки щодо реальної поширеності патології в усіх регіонах країни [49, 225].

Класифікують мастопатії за декількома ознаками. Найбільш клінічно обґрунтованим є гістологічний поділ доброякісних змін на непроліферативні, проліферативні без атипії та проліферативні з атипією. Непроліферативні ураження (проті кісти, фіброз та апокринна метаплазія) не мають високого ризику малігнізації. Проліферативні зміни без клітинної атипії супроводжуються помірним зростанням ризику розвитку раку МЗ у середньому в 1,5-1,8 разу порівняно з попередньою формою. Найбільш прогностично несприятливими є проліферативні ураження з атипією, зокрема атипова протокова або часточкова гіперплазія, для яких характерне значне підвищення ризику малігнізації. Кумулятивна ймовірність розвитку інвазивного раку протягом тривалого періоду спостереження може досягати 25-30 %. Морфологічні особливості клітинної проліферації визначають не лише характер патологічного процесу, але й довгостроковий прогноз [92, 119, 129].

Поряд із гістологічною класифікацією в клінічній практиці застосовується клініко-морфологічний поділ на дифузну, вузлову та змішану форми мастопатії. Дифузна форма характеризується розсіяними ущільненнями та нерівномірною зернистістю тканини без чіткої локалізації. Вузлова – наявністю обмежених утворень, які можуть бути кістами або фіброзними вузлами. Змішана форма поєднує ознаки обох варіантів. Хоча ця класифікація є зручною для клінічного спостереження, вона не завжди збігається з гістологічним типом ураження і не дозволяє точно оцінити індивідуальний ризик малігнізації [96, 199].

У міжнародній класифікації мастопатія кодується в межах рубрик N60-N64 системи Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду. Цей діапазон охоплює різні форми доброякісних уражень МЗ. Для стандартизації результатів візуалізації використовується система BI-RADS (Breast Imaging-Reporting and Data

System – система візуалізації та аналізу даних МЗ). Ця система пропонує уніфікований підхід до інтерпретації мамографічних та ультразвукових даних для визначення подальшої тактики ведення пацієнтки. Інтеграція клінічних, радіологічних, гістологічних і молекулярних характеристик у межах єдиної класифікаційної моделі залишається актуальним напрямом розвитку сучасної мамології.

Патогенез мастопатії є багатофакторним і тісно пов'язаний із гормональною регуляцією. В основі лежить дисбаланс між естрогенами та прогестероном. Естрогени стимулюють проліферацію протокового епітелію та синтез факторів росту. Прогестерон обмежує проліферативну активність і сприяє диференціюванню клітин. Підвищена кількість естрогенів або дефіцит прогестерону створюють умови для гіперпластичних процесів і формування фіброзно-кістозних змін. Свою роль також відіграють гіперпролактинемія, інсулінорезистентність, порушення функції щитоподібної залози та печінки. Це впливає на метаболізм стероїдних гормонів. Ожиріння, як джерело периферичної ароматизації андрогенів у жировій тканині, також розглядається як чинник, що посилює естрогенний вплив на МЗ [3, 19, 27, 221].

Нерідко мастопатію пов'язують з гінекологічною патологією, зокрема ендометріозом, міомою матки, порушеннями менструального циклу та синдромом полікістозних яєчників. Хоча більшість досліджень мають спостережний характер і не дозволяють остаточно встановити причинно-наслідкові зв'язки, накопичені дані свідчать про спільні механізми гормональної регуляції та проліферації гормонозалежних тканин.

Сучасна ситуація в Україні характеризується потребою в уніфікації діагностичних критеріїв та стандартизації підходів до спостереження пацієнток з різними формами мастопатії. Відсутність довгострокових когортних досліджень обмежує можливість точної оцінки ризику малігнізації в окремих клінічних підгрупах. У світовій практиці великого значення набуває мультидисциплінарна модель ведення пацієнток, яка передбачає співпрацю мамолога, гінеколога, ендокринолога, радіолога та, за необхідності, онколога. Такий підхід дозволяє інтегрувати дані клінічного огляду, візуалізації, морфологічного дослідження та гормонального

профілю, що є ключовим для індивідуалізації тактики спостереження та профілактики онкологічних ускладнень.

Мастопатія є досить поширеним доброякісним захворюванням з різним ступенем потенційного онкологічного ризику. Гістологічна характеристика проліферативної активності визначає прогностичне значення патології. Подальший розвиток епідеміологічних досліджень і стандартизація класифікаційних підходів залишаються пріоритетними завданнями для вдосконалення системи діагностики та довготривалого спостереження.

1.2 Тенденції та принципи діагностики, напрями фармакокорекції мастопатії

Упродовж останніх років підходи до діагностики мастопатії зазнали суттєвої трансформації у напрямі стандартизації, класифікації ризиків та міждисциплінарної інтеграції. Сучасна модель обстеження ґрунтується на поєднанні клінічного огляду, методів візуалізації, лабораторної оцінки гормонального профілю та, за показаннями, морфологічної верифікації [154].

Первинне обстеження передбачає детальний збір анамнезу з оцінкою характеру масталгії (циклічна/нециклічна), її зв'язку з фазами менструального циклу, тривалості симптомів, наявності виділень із сосків та супутньої гінекологічної або ендокринної патології. Пальпаторно можуть визначатися дифузна зернистість тканини, локальні ущільнення або кістозні утворення. Однак клінічне обстеження не забезпечує достатньої специфічності та чутливості для виключення проліферативних процесів. Це зумовлює необхідність інструментального підтвердження [99, 101, 152, 200].

Ультразвукове дослідження є методом вибору у жінок віком до 40 років, а також у разі високої щільності залозистої тканини. Метод дозволяє диференціювати кістозні та солідні (щільні) утворення, оцінити ехоструктуру паренхіми, співвідношення стромального і залозистого компонентів, виявити ознаки гіперпластичних змін. Чутливість ультразвукового дослідження під час діагностики кістозних утворень перевищує 90 %. Це робить його основним методом первинної

візуалізації в репродуктивному віці. Також використання ультразвукової діагностики дозволяє диференціювати злоякісні та доброякісні новоутворення МЗ [154].

Мамографія рекомендована пацієнткам старше 40 років або за наявності факторів підвищеного онкологічного ризику. Метод забезпечує виявлення мікрокальцинатів, архітектурних деформацій та асиметрій тканини, які можуть свідчити про проліферативні або неопластичні процеси. Використання цифрової мамографії та томосинтезу підвищує діагностичну точність, особливо за щільної МЗ (рис. 1.1). У сучасних дослідженнях обґрунтовується доцільність застосування алгоритмів штучного інтелекту для автоматизованого аналізу зображень з метою зниження частоти хибнонегативних результатів [166].

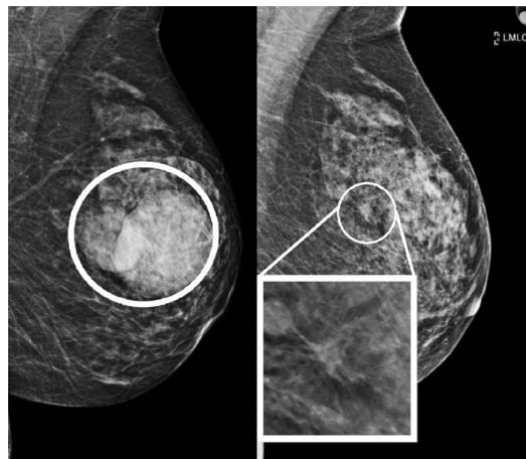


Рис. 1.1 Цифрова мамографія молочної залози [166]

За наявності вузлових утворень або підозри на проліферативні зміни проводять тонкоголкову аспіраційну біопсію з подальшим гістологічним дослідженням. Проліферативні форми з атипією розглядаються як стан підвищеного ризику розвитку раку МЗ та потребують диспансерного спостереження.

Оскільки мастопатія належить до гормонозалежних станів, доцільним є визначення рівнів естрадіолу, прогестерону (у лютеїновій фазі), пролактину, лютеїнізувального та фолікулостимулювального гормонів, тиреотропного гормону та показників інсулінорезистентності (визначення рівня інсуліну та оцінка гомеостатичної моделі інсулінорезистентності) [99, 154].

У пацієток із дифузною мастопатією часто виявляються відносна гіперестрогенія, недостатність прогестерону та гіперпролактинемія, що підтверджує ендокринну природу патології. Наявність супутніх станів, ендометріозу, гіперплазії ендометрія, функціональних кіст яєчників також асоціюється з більш вираженими клінічними проявами [72].

Фармакологічна корекція ґрунтується на принципах патогенетичної спрямованості, індивідуалізації лікування та мінімізації побічних ефектів. Із фармакологічних препаратів найчастіше використовують метформін, індол-3-карбінол та прогестерон.

У рандомізованому подвійному сліпому дослідженні (Туреччина, 2023) застосування метформіну в дозі 500 мг двічі на добу протягом 6 місяців у пацієток із проліферативною формою мастопатії супроводжувалося достовірним зменшенням масталгії та об'єму кістозних утворень. Позитивний ефект пов'язують зі зниженням рівня інсуліну та інсулінорезистентності, а також із впливом на проліферативну активність епітелію через сигнальні шляхи інсуліноподібного фактора росту та ароматазну активність [163].

Індол-3-карбінол модулює метаболізм естрогенів шляхом зменшення утворення 16 α -гідроксіестрону та підвищення частки 2-гідроксиметаболітів, що асоціюються з нижчим проліферативним потенціалом. Застосування препарату в дозі 400 мг/добу протягом 6 місяців сприяє зменшенню розмірів кістозних утворень, зниженню інтенсивності болю та нормалізації гормонального профілю [26].

Мікронізований прогестерон застосовується у разі лабораторно підтвердженої лютеїнової недостатності. Його дія спрямована на зменшення проліферації епітелію, стабілізацію судинної проникності та зниження набряку тканин. Тривале застосування потребує ретельного моніторингу через потенційні ризики гіперплазії ендометрія та тромботичних ускладнень [205].

Фітотерапія розглядається як допоміжний компонент комплексного лікування дисгормональних порушень МЗ, а також тоді, коли застосування гормональної терапії є небажаним або протипоказаним. Використання лікарських рослин

ґрунтується на їхній здатності здійснювати м'який регуляторний вплив на гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникову систему, модулювати синтез і метаболізм статевих гормонів, а також вони мають протизапальні, антиоксидантні, седативні та спазмолітичні ефекти [29].

До рослин, що традиційно застосовуються у разі функціональних порушень репродуктивної системи, належать шавлія лікарська, календула лікарська (нагідки лікарські), хміль звичайний, глід звичайний. Їхня фармакологічна активність пов'язана з наявністю флавоноїдів, фенольних сполук, ефірних олій та інших БАР, які сприяють зменшенню запальної реакції, поліпшенню мікроциркуляції та нормалізації нейровегетативного балансу. Окремі з цих рослин виявляють помірну фітоестрогенну активність, що може сприяти стабілізації гормонального балансу [117, 130].

Деякі лікарські рослини мають гонадотропні або гормонотулювальні властивості. Зокрема, естрогеноподібну активність мають шавлія лікарська, хміль звичайний, конюшина лучна, материнка звичайна, солодка гола, аніс звичайний. Їхнє застосування може бути доцільним за станів відносної гіпоестрогенії, однак потребує обережності у пацієток із гіперестрогенними порушеннями [63].

Прогестагенну активність має лапчатка гусяча, що потенційно може сприяти зниженню проліферативних процесів у гормонозалежних тканинах. Андроґенний ефект характерний для айру болотного, вербени лікарської, любистку лікарського, петрушки кучерявої (насіння), селери пахучої, талабану польового [63].

Окремі рослини характеризуються антиестрогенною або антигормональною активністю, зокрема синяк звичайний та окопник лікарський. Полин звичайний може стимулювати синтез фолікулостимулювального гормону в гіпофізі, опосередковано впливаючи на овуляторну функцію [63].

Стимулювальний вплив на лактацію мають аніс звичайний, буркун лікарський, петрушка кучерява (насіння), кмин звичайний, кріп городній та фенхель звичайний. Хміль звичайний і шавлія лікарська можуть її пригнічувати. Щодо впливу на міометрій, частина рослин чинить розслаблювальну дію (айр болотний, аніс

звичайний, конюшина лучна, лапчатка гусяча, любисток лікарський, селера пахуча). Тонізувальну активність мають вербена лікарська, гвоздика польова, материнка звичайна, солодка гола, хміль звичайний, полин звичайний [63].

Тож фітотерапія може розглядатися як патогенетично обґрунтований напрям у структурі комплексного лікування масталгії та гормонально зумовлених порушень за умови індивідуалізованого добору рослинних засобів з урахуванням їхніх естрогенних, прогестагенних, андрогенних чи антиестрогенних властивостей. Рациональне застосування фітопрепаратів потребує оцінки гормонального профілю пацієнтки, клінічної форми захворювання та супутньої патології [159, 165].

Сучасна стратегія ведення пацієнток із мастопатією передбачає комплексну оцінку клінічних, інструментальних та гормональних показників з подальшим добром терапії. Вибір лікувальної тактики визначається формою захворювання, ступенем проліферативних змін, гормональним профілем та наявністю супутньої патології. Інтеграція інструментальної діагностики високої точності, лабораторного моніторингу та патогенетично обґрунтованої фармакокорекції дозволяє підвищити ефективність лікування та мінімізувати ризик прогресування патологічного процесу.

1.3 Вивчення біологічно активних речовин у складі досліджуваних видів лікарської рослинної сировини

Вивчення якісного та кількісного складу БАР у кожному з компонентів ЛРС є обов'язковим етапом наукового обґрунтування складу фітопрепарату. Теоретичний фітохімічний аналіз дозволяє спрогнозувати можливі фармакологічні ефекти, потенційний синергізм між компонентами та доцільність їхнього комбінування в одній лікарській формі.

Основою розробленої композиції стала комбінація сухих екстрактів чотирьох видів ЛРС: конюшини лучної суцвіть, журавлини звичайної плодів, амаранту червонолистого насіння та петрушки посівної листя. Вибір зазначених компонентів обґрунтований їхнім багатим фітохімічним складом і потенційною взаємодоповнювальною біологічною активністю (табл. 1.1).

**Основні біологічно активні речовини досліджуваних видів
лікарської рослинної сировини**

ЛРС	Домінантні групи БАР	Ключові сполуки	Потенційна фармакологічна дія
Конюшини лучної суцвіття	Ізофлавоноиди, гідроксикоричні кислоти (ГКК), флавоноїди	Біоканін А, геністеїн	Фітоестрогенна, антиоксидантна
Журавлини звичайної плоди	Антоціани, проантоціанідини, ГКК	Ціанідин, проантоціанідини	Антиоксидантна, протизапальна
Амаранту червонолистоного насіння	Сквален, стероли, ГКК, поліненасичені жирні кислоти	Сквален	Антиоксидантна, мембраностабілізуюча
Петрушки посівної листя	Флавоноїди, фенілпропаноїди, ГКК	Апігенін	Судинозахисна, протизапальна

Суцвіття конюшини лучної є джерелом ізофлавоноидів – фітоестрогенів, структурно подібних до 17 β -естрадіолу. Основними представниками є біоканін А, формонетин, дайдзеїн та геністеїн. Завдяки здатності зв'язуватися з естрогеновими рецепторами (ER α та ER β) ці сполуки можуть виявляти м'яку гормонально-модулювальну дію. Тож можуть використовуватися за станів, асоційованих із відносною гіперестрогенією або дефіцитом прогестерону [153].

Окрім ізофлавоноидів, суцвіття конюшини лучної містять флавоноїдні глікозиди, дубильні речовини, органічні кислоти, стероли, ефірну та жирну олії, вітаміни (С, Е, К, групи В). Комплекс цих сполук забезпечує антиоксидантну, ангіопротекторну та потенційно антипроліферативну активність. Це обґрунтовує

уведення екстракту конюшини до складу фітокомпозиції як ключового гормонально активного компонента [153].

Плоди журавлини звичайної характеризуються високим вмістом поліфенольних сполук. До їхнього складу входять антоціани, проантоціаніди, флавоноли, тритерпеноїди.

Антоціани та проантоціанідини є потужними антиоксидантами, здатними нейтралізувати вільні радикали, інгібувати перекисне окиснення ліпідів і зменшувати оксидативний стрес. Останній відіграє значну роль у розвитку проліферативних процесів і хронічного запалення. Крім того, поліфеноли журавлини виявляють протизапальні та антимікробні властивості, що може мати додаткове значення в комплексній терапії [232].

Насіння амаранту червонолистого є джерелом гідрофільних і ліпофільних БАР. Воно містить повноцінні білки з високим вмістом лізину, поліненасичені жирні кислоти, фенольні сполуки, токофероли, фітостероли, сквален (2,4–8,0 %, іноді до 12 %).

Сквален є важливим компонентом, який бере участь у біосинтезі стероїдів, виявляє антиоксидантні властивості та потенційно модулює імунну відповідь. Наявність жирних кислот і стеролів може сприяти поліпшенню біодоступності інших компонентів композиції та стабілізації екстракту [69].

Отже, амарант червонолистий виконує подвійну функцію: джерела антиоксидантів і структурного компонента, що потенційно підсилює синергічну дію фітокомпозиції.

Петрушки посівної листя містить флавоноїди, зокрема апігенін та його глікозиди (апіїн, малонілапіїн), а також фенілпропанові сполуки (апіол, міристицин) і фуранокумарини. Апігенін належить до біологічно активних флавоноїдів із доведеною антиоксидантною, протизапальною та антипроліферативною активністю [8, 31 43].

Флавоноїдні фракції петрушки здатні інгібувати агрегацію тромбоцитів і адгезію до колагену, що вказує на ангіопротекторний та коронарпротекторний потенціал. Така дія є важливою з огляду на судинний компонент багатьох хронічних патологічних процесів.

Комплексний аналіз фітохімічного складу обраних видів ЛРС свідчить про наявність у їхньому складі ГКК, поліфенольних сполук, фітоестрогенів та антиоксидантів. Поєднання ізофлавонів конюшини лучної, антоціанів журавлини звичайної, сквалену амаранту червонолистого та флавоноїдів петрушки посівної створює передумови для формування синергічної композиції з антиоксидантною, протизапальною, гормонально-модулювальною та потенційно антипроліферативною активністю.

Важливу роль у реалізації зазначених ефектів відіграють ГКК, які виявляють протизапальні та антиоксидантні властивості.

Отже, фітохімічне обґрунтування складу композиції підтверджує доцільність її використання як основи для створення стандартизованого фітопрепарату з прогнозованим механізмом дії.

1.4 Методи отримання лікарських рослинних екстрактів: особливості, класифікація, переваги

Отримання лікарських рослинних екстрактів є ключовим етапом створення фітопрепаратів, оскільки саме на цій стадії формується якісний та кількісний склад БАР, що визначає фармакологічну активність, стабільність і безпечність кінцевого продукту. Екстракція, як масообмінний процес, передбачає перенесення цільових компонентів із рослинної матриці у відповідний розчинник під дією концентраційного градієнта, температури, механічного впливу та інших фізико-хімічних чинників. З огляду на значну різноманітність хімічної природи БАР вибір методу екстракції має бути науково обґрунтованим і технологічно оптимізованим [75, 106].

Сучасні методи екстракції класифікують за такими критеріями:

- температурний режим (холодні, гарячі);
- спосіб інтенсифікації процесу (традиційні, інноваційні);
- агрегатний стан і природна екстрагента;
- характер дії на рослинну сировину (механічні, термічні, фізичні поля)

(табл. 1.2).

**Класифікація основних методів екстракції
лікарської рослинної сировини**

Група методів	Метод	Принцип дії	Основні переваги	Обмеження
Традиційні	Мацерація	Тривалий контакт із розчинником за кімнатної температури	Простота, збереження термолабільних речовин	Тривалість, значні витрати розчинника
Традиційні	Перколяція	Безперервне проходження екстрагента крізь шар сировини	Вища ефективність порівняно з мацерацією	Потребує точного контролю швидкості
Термічні	Гаряча екстракція	Підвищена температура для прискорення дифузії	Скорочення часу, підвищений вихід БАР	Ризик деградації термолабільних сполук
Інноваційні	Ультразвукова екстракція	Кавітаційне руйнування клітинних стінок	Економія часу та розчинника	Потреба спеціального обладнання
Інноваційні	Мікрохвильова екстракція	Внутрішнє нагрівання за рахунок мікрохвиль	Висока швидкість процесу	Можлива термодеструкція чутливих речовин
Інноваційні	Надкритична CO ₂ -екстракція	Використання надкритичного флюїду	Селективність, відсутність токсичних залишків	Висока вартість обладнання

Традиційні методи екстракції. Мацерація та перколяція залишаються поширеними у фармацевтичній практиці завдяки технологічній простоті та доступності. Мацерація забезпечує збереження термолабільних компонентів, однак характеризується тривалістю процесу та відносно невисокою ефективністю. Перколяція дозволяє підвищити швидкість масообміну за рахунок постійного оновлення екстрагента, проте потребує ретельного контролю параметрів процесу [73, 75].

Гаряча екстракція інтенсифікує дифузію БАР за рахунок підвищення температури та зменшення в'язкості розчинника. Водночас існує ризик деградації термолабільних БАР. Це обмежує застосування високотемпературних режимів для певних видів сировини.

Сучасний розвиток фітофармації пов'язаний з упровадженням інтенсифікованих методів екстракції, які забезпечують скорочення тривалості процесу, підвищення виходу БАР та екологічну безпечність.

Ультразвукова екстракція базується на явищі акустичної кавітації, що призводить до руйнування клітинних оболонок рослинної тканини та полегшення вивільнення внутрішньоклітинних компонентів. Метод характеризується високою ефективністю за відносно низьких температур, що сприяє збереженню біологічної активності екстрактів.

Мікрохвильова екстракція забезпечує швидке нагрівання за рахунок взаємодії електромагнітного поля з полярними молекулами, що значно прискорює процес вилучення БАР. Вона дозволяє зменшити об'єм екстрагента та енергетичні витрати, однак потребує оптимізації режимів для запобігання термодеструкції.

Надкритична флюїдна екстракція, найчастіше з використанням вуглекислого газу, є однією з найбільш перспективних технологій. Надкритичний CO₂ поєднує властивості рідини та газу, має високу проникну здатність і забезпечує селективне вилучення ліпофільних компонентів без залишкових токсичних розчинників. Метод є екологічно безпечним та дозволяє отримувати стандартизовані екстракти високої чистоти [236].

Вибір екстрагента є визначальним фактором селективності екстракції (табл. 1.3).

Залежність вибору екстрагента від природи біологічно активних сполук

Група БАР	Оптимальний екстрагент	Полярність
Поліфеноли, флавоноїди	Вода, етанол, 50-70 % водно-спиртові суміші	Полярні та амфіфільні
Проантоціанідини	60-80 % етанол, метанол	Полярні
Алкалоїди	Спирти, слабкокислі водні розчини	Полярні
Ефірні олії	Гексан, петролейний ефір, надкритичний CO ₂	Неполярні
Сапоніни	50-70 % етанол	Амфіфільні
Каротиноїди	Гексан, ацетон, CO ₂	Неполярні
Жирні олії (ліпіди)	Гексан, хлороформ, CO ₂	Неполярні
Фітостероли	Неполярні органічні розчинники	Неполярні
Органічні кислоти	Вода	Полярні
Вітаміни водорозчинні	Вода	Полярні
Вітаміни жиророзчинні	Гексан, жири	Неполярні
Білки та пептиди	Вода, буферні розчини	Полярні
Полісахариди	Вода	Полярні
Хлорофіли	Ацетон, етанол, гексан	Неполярні та амфіфільні

Сучасні тенденції спрямовані на використання безпечних та екологічно прийнятних розчинників, зокрема етанолу, біоетанолу, гліцерину, а також технологій із мінімальним або нульовим використанням органічних розчинників.

До переваг сучасних методів екстракції відносять підвищення селективності та виходу цільових компонентів, скорочення тривалості технологічного циклу, зменшення витрат розчинників та енергії, мінімізування деградації термолабільних сполук, отримання стандартизованих екстрактів з відтворюваним складом.

Тож вибір методу екстракції ЛРС заснований на хімічній природі цільових БАР, характеристиках сировини, економічній доцільності та екологічній безпеці процесу. Поєднання традиційних і сучасних технологій відкриває можливості для створення високоякісних стандартизованих фітопрепаратів із прогнозованою біологічною активністю та мінімальним впливом на довкілля.

1.5. Фармацевтичні гранули як універсальний носій для орального контрольованого доставлення ліків

Гранули – лікарська форма (ЛФ), що складається з твердих, сухих, досить міцних агрегатів частинок порошку [10].

Фармацевтичні гранули є однією з найбільш перспективних твердих лікарських форм, що поєднують структурованість частинок із можливістю керованої модифікації їхніх фізико-хімічних характеристик. Гранули визначаються як агрегати порошкоподібних частинок лікарської речовини та допоміжних компонентів, які характеризуються регламентованим розміром (зазвичай 0,2-2,0 мм), відносно однорідною формою та достатньою механічною міцністю. Завдяки цим властивостям вони мають поліпшені технологічні показники (плинність, здатність до пресування, рівномірність дозування) порівняно з вихідними порошками [42, 179].

З погляду біофармації гранули розглядаються як універсальна платформа для створення систем оральної контрольованого доставлення ЛЗ. Контрольоване доставлення передбачає підтримання стабільної терапевтичної концентрації активної фармакологічної речовини у системному кровотоці протягом заданого проміжку часу без різких пікових коливань. Це дозволяє мінімізувати ризик токсичних реакцій, зменшити частоту прийому препарату та підвищити прихильність пацієнтів до лікування. Гранульовані системи досягають цього шляхом варіювання розміру частинок, ступеня пористості, типу зв'язувальних агентів, а також застосування функціональних полімерних оболонок, що регулюють швидкість дифузії або ерозії матриці [113].

Вибір методу грануляції визначається фізико-хімічними властивостями речовин, які входять до їхнього складу (розчинність, гігроскопічність, термолабільність), та запланованим профілем вивільнення (табл. 1.4) [207].

Таблиця 1.4

Порівняльна характеристика основних методів грануляції

Метод грануляції	Технологічна сутність	Переваги	Обмеження	Оптимальна сфера застосування
Волога грануляція	Зволоження порошкової маси зв'язувальним розчином з подальшим сушінням та калібруванням	Висока однорідність, міцність гранул, відтворюваність	Непридатна для гігроскопічних і термолабільних речовин	Більшість стабільних фармацевтичних субстанцій
Суха грануляція	Ущільнення порошку (пресування) без використання рідини	Відсутність нагрівання та вологи, придатність для чутливих речовин	Менша однорідність, можливе розпилення	Термолабільні та гігроскопічні субстанції
Грануляція розпиленням (spray granulation)	Формування гранул шляхом розпилення розчину або суспензії у гарячому повітряному потоці	Можливість одночасного сушіння та утворення гранул, контроль розміру частинок	Високі енергозатрати, складність обладнання	Виробництво функціональних та модифікованих гранул

Волога грануляція є найбільш поширеним методом завдяки забезпеченню високої структурної цілісності гранул і рівномірного розподілу діючої речовини. Суха грануляція, навпаки, рекомендована для субстанцій, що деградують під дією температури або вологи. Грануляція методом розпилення та псевдозрідженого шару відкриває можливості створення багатошарових систем із модифікованим вивільненням [58, 62, 74, 230, 235].

Полімерні системи у гранульованих формах. Одним з етапів розвитку гранульованих лікарських форм стало впровадження полімерних матриць та покриттів, що регулюють швидкість вивільнення активної речовини. Полімери можуть виконувати функції матриксу, бар'єрної мембрани або ентросолюбільного покриття (табл. 1.5).

Таблиця 1.5

Полімери, які застосовуються для модифікації вивільнення у гранулах

Тип полімеру	Приклад	Механізм регуляції	Характер вивільнення
Гідрофільні матричні	Гідроксипропіл-метилцелюлоза (НРМС)	Набухання та дифузія	Пролонговане
Гідрофобні	Етилцелюлоза	Бар'єрна дифузія	Повільне, контрольоване
Поліметакрилати	Eudragit®	pH-залежне розчинення	Цілеспрямоване (ентросолюбільне)
Біополімери	Альгінати, хітозан	Іонна взаємодія, гелеутворення	Модифіковане

Застосування pH-залежних полімерів дозволяє створювати системи, що вивільняють активну речовину лише у визначених відділах шлунково-кишкового тракту. Це є актуальним для препаратів, чутливих до кислого середовища шлунка або тих, що можуть спричинити місцеве подразнення.

Гранули характеризуються низкою переваг, які зумовлюють їхнє активне впровадження у фармацевтичну практику:

- покращена стабільність АФІ;
- зменшення розпилювання та сегрегації компонентів;
- можливість мультидозування;
- зручність фасування у капсули або пресування у таблетки;
- потенціал комбінування кількох активних інгредієнтів з різними профілями вивільнення в межах однієї лікарської форми.

Мультичастинкова природа гранул забезпечує більш рівномірний розподіл у шлунково-кишковому тракті порівняно з таблетками, що знижує ризик локального подразнення слизової оболонки. Повільне та контрольоване вивільнення активної речовини сприяє зменшенню пікових концентрацій і, відповідно, зниженню гастроінтестинальних побічних ефектів [48, 146].

Крім того, гранули є перспективними як носії для рослинних екстрактів і багатокомпонентних фітокомпозицій. Завдяки можливості інкапсуляції та використання полімерного покриття забезпечується стабілізація чутливих БАР, маскування небажаного смаку та є можливість покращувати чи модифікувати фармакокінетичні параметри.

Отже, гранули є технологічно та біофармацевтично обґрунтованою лікарською формою для реалізації концепції контрольованого доставлення ліків за перорального застосування.

Висновки до розділу 1

1. Ґрунтовний аналіз даних доступних актуальних літературних джерел показав, що мастопатія є поширеним доброякісним захворюванням молочних залоз з-поміж жінок репродуктивного віку як у світі, так і в Україні, з тенденцією до зростання частоти виявлення в умовах активного скринінгу. Сучасні тенденції діагностики мастопатії базуються на поєднанні клінічного обстеження, інструментальних методів візуалізації та дослідження гормонального профілю, з індивідуалізацією підходів залежно від віку, щільності тканини та супутньої патології.

Напрями фармакокорекції характеризуються патогенетичною спрямованістю та орієнтацією на мінімізацію побічних ефектів; перспективним є застосування метформіну, індол-3-карбінолу, прогестерону та фітопрепаратів, ефективність яких пов'язана з корекцією гормонального дисбалансу, зменшенням проліферативної активності та антиоксидантною дією.

2. Результати вивчення БАР у складі обраних видів ЛРС (конюшини лучної суцвіть, журавлини звичайної плоди, амаранту червонолистого насіння та петрушки посівної листя) свідчать про вміст гідроксикоричних кислот, ізофлавонів, флавоноїдів, антоціанів, проантоціанідів, сквалену, фенольних та інших вторинних метаболітів, що забезпечують антиоксидантний, протизапальний, гормонально-модулювальний та потенційно протипухлинний ефекти. Комбінування зазначених компонентів у складі фітоекстракту створює передумови для формування синергічної фармакологічної дії та підвищення терапевтичного потенціалу препарату.

3. Установлено, що вибір методу екстракції є ключовим чинником збереження та максимально повного вилучення БАР із ЛРС. Поряд із традиційними методами (мацерація, перколяція) все більшого значення набувають інноваційні технології (ультразвукова, мікрохвильова, надкритична флюїдна екстракція).

4. З огляду на фармакотехнологічні, біофармацевтичні аспекти обґрунтовано перспективність гранул як універсальної платформи для створення оральних систем контрольованого доставлення фітопрепаратів. Гранульовані системи дозволяють регулювати профіль вивільнення активних інгредієнтів, підвищувати біодоступність, зменшувати подразнювальну дію на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту та забезпечувати стабільність багатоконпонентних композицій.

Сукупність наведених даних формує підґрунтя для розробки стандартизованого фітопрепарату у формі гранул для комплексної фармакокорекції мастопатії.

Результати експериментальних досліджень цього розділу наведено в таких публікаціях:

1. Зуйкіна С. С., Паливода П. В. Перспективи використання сировини петрушки посівної при створенні лікарських препаратів антиканцерогенної дії. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : матеріали II Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 13 жовт. 2022 р. Харків : НФаУ, 2022. С. 139.

2. Паливода П. В., Зуйкіна С. С. Аналіз вимог світових фармакопей до випробувань лікарської форми «Гранули». *Сучасні досягнення фармацевтичної технології* : матеріали X Міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. 60-річчю з дня народж. д-ра фармац. наук, проф. Гладуха Євгенія Володимировича, м. Харків, 10-11 трав. 2023 р. Харків : НФаУ, 2023. С. 155–156.

3. Паливода П. В., Зуйкіна С. С. Проблема розповсюдження та лікування мастопатії в Україні та світі. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція* : матеріали VI наук.-практ. internet-конф. з міжнар. участю, 16 листоп. 2023 р. Харків : НФаУ, 2023. С. 366.

4. Паливода П. В., Зуйкіна С. С. Апігенін при лікуванні мастопатії. *Сучасні досягнення експериментальної, клінічної, екологічної біохімії та молекулярної біології* : матеріали I Міжнар. наук.-практ. online конф., присвяч. 85-річчю з дня заснування каф. біохімії, м. Харків, 07 берез. 2024 р. Харків : НФаУ, 2024. С. 548–549.

5. Паливода П. В., Зуйкіна С. С. Перспективи створення гранул з модифікованим вивільненням. *Сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі* : матеріали I Міжнар. наук.-практ. конф. із нагоди 95-річчя І. М. Перцева, м. Харків, 16 трав. 2024 р. Харків : НФаУ, 2024. С. 174–176.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.

МЕТОДОЛОГІЯ СТВОРЕННЯ ГРАНУЛ НА ОСНОВІ РОСЛИННИХ ЕКСТРАКТІВ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ МАСТОПАТІЇ

2.1 Об'єкти дослідження

2.1.1 Характеристика лікарської рослинної сировини та допоміжних речовин

Допоміжні речовини та АФІ, що були використані у розробці гранул для комплексної фармакокорекції мастопатії, відповідали вимогам нормативно-технічної документації та дозволені до медичного застосування.

Конюшини лучної суцвіття (*Trifolii pratense inflorescences*) (ДФУ 2.1, Т. 1, ст. 187–189) [13]. Сировина складається із різної форми шматочків пелюсток квіток конюшини лучної. Суцвіття опушене, складається з багатьох сидячих квіток метеликового типу, щільно розташованих на вкороченій осі. Колір рожево-пурпуровий. Запах сильний квітковий.

Хімічний склад. Сировина конюшини містить флавоноли (апигенін, апигенін–7–глюкозид, лютеолін, лютеолін–7–глюкозид, кверцетин, кемпферол), ізофлавоноїди (формонетин, біоканін А, даїдзеїн, геністеїн), фенольні кислоти.

Суцвіття конюшини мають естрогенну, відхаркувальну, сечогінну, антисептичну, протизапальну дію [65].

Конюшини лучної суцвітть екстракт сухий

Для отримання сухого екстракту використовували суцвіття конюшини лучної (*Trifolii pratense inflorescences*). Витяжки отримували методом перколяції з використанням 40 % етанолу. Перколяцію здійснювали після настоювання сировини протягом 24 год до отримання необхідного об'єму витяжки. Одержані витяжки відстоювали, фільтрували, згущували та висушували до залишкової вологості не більше 5 %.

Журавлини звичайної плоди (*Oxycocci fructus*) (не фармакопейна сировина). Плід – довгастояйцеподібна, грушоподібна або куляста соковита ягода діаметром 8-10 мм, спочатку рожевого, потім малинового або темно-червоного кольору, часто з восковим нальотом. Запах слабкий, майже відсутній. Смак кислуватий.

Хімічний склад. Основними БАР є фенольні сполуки (антоціани, флавоноли, проантоціанідини), які зумовлюють антиоксидантну, протимікробну та протизапальну дію плодів [65, 168].

Журавлини звичайної плодів екстракт сухий

Для отримання сухого екстракту використовували плоди журавлини звичайної (*Oxycocci fructus*). Витяжки отримували методом перколяції з використанням 40 % етанолу. Перколяцію здійснювали після настоювання сировини протягом 24 год до отримання необхідного об'єму витяжки. Одержані витяжки відстоювали, фільтрували, згущували та висушували до залишкової вологості не більше 5 %.

Амаранту червонолистого насіння (*Amaranthi semen*) (не фармакопейна сировина). Насіння дрібне, блискуче, жовтувато-буре, округле, без запаху, зі слабким горіховим присмаком.

Хімічний склад. Містить жирну олію (до 8–9 %), у складі якої переважають лінолева, олеїнова, пальмітинова кислоти, а також сквален (до 6–8 %). Містить білки (до 18 %) з високим вмістом лізину, аргініну, метіоніну, поліцукри, токофероли, фітостероли (β -ситостерин), флавоноїди та вітамін Е.

Виявляє антиоксидантну, гіполіпідемічну, протизапальну дію [102, 150].

Амаранту червонолистого насіння екстракт сухий

Для отримання сухого екстракту використовували насіння амаранту червонолистого (*Amaranthi semen*). Витяжки отримували методом перколяції з використанням 40 % етанолу. Перколяцію здійснювали після настоювання сировини протягом 24 год до отримання необхідного об'єму витяжки. Одержані витяжки відстоювали, фільтрували, згущували та висушували до залишкової вологості не більше 5 %.

Петрушки посівної листя (*Petroselinum sativi folia*) (ДФУ 2.0, Т. 2, ст. 384–386) [11]. Листки трикутні темно-зелені; прикореневі й нижні стеблові – довгочерешкові, тричі перисторозсічені, з оберненояцеподібними, біля основи клиноподібними, тричі надрізнаними або глибокозубчастими листочками; верхні – трироздільні, з ланцетно-лінійними частинками. Запах специфічний, ароматний.

Хімічний склад. Містить ефірну олію (апіол, міристицин, лімонен), флавоноїди (апіїн, лютеолін), кумарини, вітамін С, каротиноїди та мінеральні речовини (Fe, Ca, K, Mg).

Виявляє діуретичну, спазмолітичну й антиоксидантну дію [65].

Петрушки посівної листя екстракт сухий

Для отримання сухого екстракту використовували листя петрушки посівної (*Petroselinum sativi folia*). Витяжки отримували методом перколяції з використанням 40 % етанолу. Перколяцію здійснювали після настоювання сировини протягом 24 год до отримання необхідного об'єму витяжки. Одержані витяжки відстоювали, фільтрували, згущували та висушували до залишкової вологості не більше 5 %.

Для розроблення гранул були використані такі допоміжні речовини (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Допоміжні речовини, використані для розроблення гранул

Назва		Посилання	Монографія
1		2	3
Сахаринат натрію	Saccharinum natricum	PhEur, вид. 8, ст. 3192	Saccharinum natricum
Цукор	Saccharum	PhEur, вид. 8, ст. 3321	Saccharum
Крохмаль кукурудзяний	Maydis amyllum	PhEur, вид. 8, ст. 2684	Maydis amyllum

1		2	3
Вода очищена	Aqua purificata	ДФУ, вид. 2, Т. 2, ст. 129	Вода очищена
Сорбіт	Sorbitolum	PhEur, вид. 8, ст. 3284	Sorbitolum
Повідон	Povidonum	ДФУ, вид. 2, Т. 2, ст. 543	Повідон
Фруктоза	Fructosum	ДФУ, вид. 2, Т. 2, ст. 666	Фруктоза
Аеросил	Aerosilum	PhEur, вид. 8, ст. 3218	Silica colloidalis anhydrica

Вода очищена (Aqua purificata) (ДФУ 2.0, Т. 2, ст.129–132) [11]. Прозора безбарвна рідина, без запаху та смаку. Молекулярна маса – 18,02. рН від 5,0 до 7,0. Тпл. – 0 °С, показник заломлення – 1,3330, поверхневий натяг – 71,97 мН / м (25 °С), динамічна в'язкість – 0,89 МПа·с, питома вага – 0,9971 (25 °С). Воду очищену одержують з питної води методом дистиляції, з допомогою іонообмінників, зворотного осмосу або іншим методом. Використовують її як розчинник у багатьох галузях, зокрема у фармацевтичній, хімічній, харчовій промисловості, машинобудуванні тощо.

Натрію сахаринат (Natrii saccharinas) (Ph Eur, вид. 8, ст. 3192) [125]. Білий або майже білий кристалічний порошок чи безбарвні кристали; легко розчиняється у воді, погано розчиняється у 96 % етанолі. Кількісний вміст не менше 99,0 % і не більше 101,0 % у перерахунку на суху речовину.

Сироп цукровий 64 % (Сироп простий, Sirupus simplex) (ДФУ 2.0, Т. 1, ст. 612-614) [10]. Безбарвна або злегка жовтувата, в'язка, прозора рідина із солодким смаком, без стороннього запаху. Густина за 20°С: $\approx 1,313$ г/см³. Показник заломлення (20 °С): $\approx 1,474 - 1,478$. рН: 5,0 – 7,0. Температура кипіння – приблизно 106 °С. Температура кристалізації – близько 40 °С. Добре змішується з водою,

спиртом (етанолом) та більшістю водорозчинних речовин. Використовується як солодка основа та консервант, а також як коригент смаку.

Крохмаль кукурудзяний (*Maydis amylum*) (ДФУ 2.0, Т. 2, ст.153–155 / PhEur, вид. 8, ст. 2684) [11]. Білий або злегка жовтуватий аморфний порошок, без запаху та смаку, скрипить під час розтирання. Практично не розчиняється у холодній воді та спирті (96 %), утворює клейстер за нагрівання у воді. Густина – близько 1,5 г/см³. рН (суспензії 5 %) – 4,0–7,0. Використовується як дезінтегрант, наповнювач, зв'язувальна речовина у твердих ЛФ. Температура желатинізації \approx 60–80 °С (не має чіткої точки плавлення).

Сорбіт (*Sorbitol, Sorbitolum, Sorbite*) (Ph Eur, вид. 8, ст. 3284) [125]. Білий або майже білий кристалічний порошок. Добре розчиняється у воді, практично не розчиняється в 96 % етанолі. Кількісний вміст не менше 97,0 % і не більше 102,0 % у перерахунку на суху речовину. Використовують у фармацевтичній технології як зволожувач, пластифікатор, коригент (солодка речовина), наповнювач для таблеток, гранул і капсул, виготовлених методом вологої грануляції або прямим пресуванням.

Повідон (Полівінілпіролідон) (*Povidonum*) (ДФУ 2.0, Т. 2, ст. 543–546) [11]. Білий гігроскопічний порошок, без запаху, легко розчиняється у воді, спирті та гліцерині.

Полівінілпіролідон (ПВП) є водорозчинним синтетичним полімером з молекулярною масою, що залежить від марки, та характеризується високою плівкоутворювальною здатністю і доброю сумісністю з АФІ. Завдяки наявності полярної амідної групи ПВП утворює стабільні однорідні плівки, є нетоксичним і термостійким, що зумовлює його широке застосування як носія лікарських речовин та зв'язувального агента у процесах гранулювання [132].

Для формування плівкового покриття гранул обрано ПВП марки К-30, що зумовлено його оптимальною молекулярною масою та здатністю утворювати однорідні плівки з доброю адгезією до поверхні гранул. Порівняно з іншими марками ПВП К-30 забезпечує достатню механічну стабільність плівки без надмірного підвищення в'язкості розчинів, що є важливим для процесу нанесення покриття [132]. Фізико-хімічні характеристики ПВП К-30 наведено у табл. 2.2.

Фізико-хімічні характеристики полівінілпіролідону К-30

Показник	Характеристика
Назва речовини	Полівінілпіролідон К-30 (Povidonum К-30)
Хімічна природа	Синтетичний водорозчинний полімер N-вініл-2-піролідону
Емпірична формула	$(C_6H_9NO)_n$
К-число	27,0–32,4
Середня молекулярна маса	Близько 40 000
Опис	Білий гігроскопічний порошок без запаху
Розчинність	Добре розчинний у воді та етанолі (96 %)
Розчинність в органічних розчинниках	Розчинний у метанолі; практично не розчинний в ефірі
Характер розчинів	Утворює прозорі або розчини, що злегка опалесцюють
В'язкість	Відповідає нормативам для марки К-30
pH водного розчину	3,0–7,0
Плівкоутворювальні властивості	Утворює однорідні, міцні та еластичні плівки
Гігроскопічність	Помірно гігроскопічний
Термостійкість	Стійкий до дії технологічних температур
Вміст води	Не перевищує норм, установлених ДФУ
Залишок від прожарювання	Не перевищує норм ДФУ
Важкі метали	Відповідає вимогам ДФУ
Мікробіологічна чистота	Відповідає вимогам ДФУ для допоміжних речовин
Сумісність	Сумісний з більшістю АФІ
Фармакотехнологічне призначення	Зв'язувальна речовина та плівкоутворювач у процесах вологого гранулювання

Фруктоза (Fructose) (ДФУ 2.0, Т. 2, ст. 666–668) [11]. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору, дуже солодкий на смак. Дуже легко розчиняється у воді, розчиняється в етанолі (96 %). Функціональне призначення: наповнювач, коригент смаку та стабілізатор.

Аеросил (Aerosilum) (ДФУ 2.0, Т. 2, ст. 376–380/ PhEur, вид. 8, ст. 3218) [11, 125]. Дуже легкий білий, аморфний, непористий, індиферентний порошок, що розпорошується, містить 99,3 % оксиду кремнію; має високу дисперсність (діаметр частинок – 4–40 мкм, що мають сферичну або майже сферичну форму), питома адсорбційна поверхня становить 50–450 м²/г; насипний об'єм – приблизно 50 г/л; щільність – 2,36 г/см³; рН водної суспензії – 4,0; показник заломлення $n_{D}^{20} = 1,46$. Не розчиняється у воді, кислотах і розбавлених лугах. За концентрації аеросилу у воді в кількості 10–12 % утворюється малов'язка плинна суспензія, за 17 % – напівтверда маса, за 20 % – крупчаста, яка від розтирання перетворюється на гомогенну мазеподібну масу. Через велику спорідненість до води аеросил відносять до гідрофільних речовин. Використовується як антифрикційна добавка, стабілізатор суспензій, гелеутворювач і адсорбент.

Натрію бензоат (Natrii benzoatis) (ДФУ 2.0, Т. 2, ст. 472–474) [11]. Білі гігроскопічні кристали або гранули без запаху або зі злегка специфічним запахом і солодкувато-солоним смаком. рН 10 % р-ну близько 8. Легко розчиняється за 24 °С у воді, мало – у 96 % етанолі; не розчиняється в органічних розчинниках. Густина – 1,497-1,527 г/см³ за 24 °С, $T_{пл.}$ – від 122 °С. Для парентеральних засобів рекомендована концентрація становить 0,02-0,05 %.

Ніпагін (Nipaginum) (метилпарабен, метилпарагідроксибензоат) (ДФУ 2.0, Т. 2, ст. 444–446) [11]. Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали. Дуже мало розчиняється у воді, легко розчиняється у 96 % етанолі та метанолі. Активний за рН 4,0-8,0. Температура плавлення – від 125 до 128 °С.

Ніпазол (Nipazolum) (пропілпарагідроксибензоат) (Ph. Eur. 7.0) [124]. Кристалічний порошок білого кольору, без запаху і смаку. Має такі властивості: $T_{кип} = 295$ °С, щільність (справжня) – 1,288 г/см³; константа дисоціації – 8,4 за 22 °С, $T_{займ.} = 140$ °С. Розчиняється у рослинних оліях (кукурудзяній, арахісовій

(1 : 70), соєвій), у мінеральній олії (1 : 3330); добре розчиняється в ацетоні, етері; розчиняється в етанолі 95 % (1 : 1,1), етанолі 50 % (1 : 5,6), гліцерині (1 : 250), пропіленгліколі (1 : 3,9), пропіленгліколі 50 % (1 : 110), воді (1 : 4350) за 15 °С, (1 : 2500) за 20 °С, (1 : 225) за 80 °С.

Сорбінова кислота (ДФУ 2.0, Т. 2, ст. 593–595) [11]. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору зі слабким специфічним запахом. Слабко розчиняється у воді, добре – в 96 % етанолі, ефірі, ацетоні. Кількісний вміст – не менше 99,0 % і не більше 101,0 % у перерахунку на суху речовину.

Метилцелюлоза (Methylcellulosum) (ДФУ 2.0, Т. 2, ст. 447–448) [11]. Білий або майже білий порошок без запаху, гігроскопічний, набухає в холодній воді з утворенням колоїдного розчину.

Метилцелюлоза є ефіром целюлози з вмістом метоксигруп близько 27,5–31,5 %, що забезпечує її розчинність у воді та здатність до формування плівок. Водні розчини метилцелюлози характеризуються термочутливою поведінкою та здатністю до гелеутворення, що зумовлює можливість її застосування у системах з уповільненим або модифікованим вивільненням. У фармацевтичній практиці метилцелюлоза широко використовується як плівкоутворювач, зв'язувальна речовина та дезінтегрант у складі твердих пероральних ЛФ [116]. Фізико-хімічні характеристики метилцелюлози наведено у табл. 2.3.

Таблиця 2.3

Фізико-хімічні характеристики метилцелюлози

Показник	Характеристика
1	2
Хімічна природа	Частково заміщений метиловий ефір целюлози
Структурна формула	$(C_6H_7O_2(OH)_{3-x}(OCH_3)_x)_n$
Вміст метоксигруп	27,5–31,5 %
Опис	Білий порошок або гранули, без запаху
Розчинність	Добре розчинна в холодній воді; практично не розчинна в етанолі (96 %), ацетоні

1	2
Характер розчинів	У воді утворює колоїдні розчини
В'язкість	Відповідає встановленому в'язкісному класу
рН водного розчину	5,5–8,0
Термочутливі властивості	Виявляє зворотне термогелеутворення під час нагрівання
Плівкоутворення	Утворює прозорі, еластичні плівки після висихання
Вміст вологи	Визначається висушуванням; не перевищує норм ДФУ
Залишок від прожарювання	Не перевищує норм, установлених ДФУ
Важкі метали	Відповідає вимогам ДФУ
Мікробіологічна чистота	Відповідає вимогам ДФУ для допоміжних речовин
Фармакотехнологічне призначення	Плівкоутворювач, зв'язувальна речовина, дезінтегрант, матрицеутворювач

Етанол 96 % (Ethanolum (96 per centum) (ДФУ 2.0, Т. 2, ст. 233–237) [11]. Безбарвна, прозора, летка, легкозаймиста рідина з характерним спиртовим запахом та пекучим смаком. Змішується у різних співвідношеннях з водою, хлороформом, ацетоном, етером і гліцерином, кипить за температури 78 °С. Густина – від 0,812 до 0,808 г/см³, що відповідає вмісту спирту етилового 95-96 % (об'ємних). Застосовується як неводний розчинник.

2.2 Методи дослідження

Для виконання роботи були використані сучасні маркетингові, фармакотехнологічні, фізико-хімічні, мікробіологічні, біофармацевтичні, математичні та фармакологічні методи досліджень, які дозволяють оцінювати використані зразки

вихідних речовин і готових ЛФ. Для проведення контролю якості зразків розроблених ЛЗ дотримувалися рекомендацій і методик для гранул, наведених у ДФУ, 2–е вид., Т. 1, ст. 1074-1076 [10] та екстрактів, наведених у ДФУ, 2–е вид., доп. 1, ст. 113-115 [13].

2.2.1 Методи маркетингових досліджень

У роботі використано дані Державного реєстру лікарських засобів України, інформаційно-довідкового видання «Компендіум», а також офіційних вебсайтів провідних фармацевтичних виробників України.

На основі чинних рекомендацій і стандартів терапії мастопатії визначено основні напрями лікування та відповідні групи ЛЗ, що застосовуються у фармакокорекції цієї патології.

Проведено маркетингове дослідження фармацевтичного ринку України щодо наявності ЛЗ та ДД з урахуванням їхніх терапевтичних ефектів. Аналіз здійснювали за основними діючими речовинами (міжнародна непатентована назва), ЛФ та країнами-виробниками.

У дослідженні застосовано такі методи: системний, комплексний, порівняльний, графічний, нарративний, а також метод логічного узагальнення.

Для попереднього оброблення даних, проведення допоміжних обчислень та побудови графічних матеріалів використовували можливості табличного процесора Microsoft Excel для Microsoft 365 MSO (Microsoft Inc., США).

Аналіз сучасного стану наукових досліджень з фармакокорекції патології МЗ та визначення частки досліджень, присвячених фармакокорекції мастопатії, здійснювали із застосуванням удосконаленої методики Arksey & O'Malley, запропонованої групою дослідників під керівництвом Н. М. Daudt.

Для пошуку та аналізу наукових публікацій використовували електронні бази даних Google Scholar, Wiley Online Library та PubMed.

2.2.2 Фармакогностичні та фармакотехнологічні методи досліджень

Ситовий аналіз проводили відповідно до методики ДФУ 2.0, (п. 2.9.12) [10]. Наважку сировини піддавали сухому просіюванню крізь набір сит із використанням механічного струшування. Визначали фракційний склад, вміст фракцій у відсотках та середній і середньозважений розмір частинок, який обчислювали за формулою Козені:

$$\frac{100}{d_{\text{сер}}} = \sum \frac{\Delta g_i}{d_i}, \quad (2.1)$$

де Δg_i – кількість шматочків матеріалу діаметром d_i , %.

Визначення втрати в масі під час висушування здійснювали відповідно до вимог ДФУ 2.0 (п. 2.2.32) [10]. Наважку ЛРС масою 3,0 г (з точністю до 0,01 г) поміщали у попередньо висушені та зважені разом із кришкою бюкси. Висушування проводили у сушильній шафі за температури 100–105 °С. Перше зважування робили через 2 години від початку висушування. Процес сушіння продовжували до досягнення постійної маси, яку вважали встановленою за умови, що різниця між двома послідовними зважуваннями після 30-хвилинного висушування та 30-хвилинного охолодження в ексікаторі не перевищувала 0,01 г. Вміст вологи у ЛРС (X), у відсотках, обчислювали за формулою:

$$X = \frac{(m - m_1) \cdot 100}{m_1}, \quad (2.2)$$

де m – маса наважки сировини до висушування, г;

m_1 – маса наважки сировини після висушування, г.

За остаточний результат визначення брали середнє арифметичне двох паралельних визначень. Розбіжність, що допускається між результатами двох паралельних визначень, не має перевищувати 0,5 %.

Визначення вологості ЛРС. Дослідження проводили за методикою ДФУ 2.0, Т. 1, п. 2.2.32 [14].

Вологість ЛРС (X), у відсотках, обчислювали за формулою:

$$X = \frac{(m-m_1) \cdot 100}{m_1}, \quad (2.3)$$

де m – маса наважки сировини до висушування, г;

m_1 – маса наважки сировини після висушування, г.

За остаточний результат визначення брали середнє арифметичне двох паралельних визначень. Розбіжність, що допускається між результатами двох паралельних визначень, не має перевищувати 0,5 %.

Визначення питомої маси ($d_{\text{п}}$). 5,0 г (точна наважка) подрібненої ЛРС завантажували у пікнометр об'ємом 100 мл, заливали водою очищеною на 2/3 об'єму і витримували на киплячій водяній бані протягом 1,5–2 год, періодично перемішуючи з метою повного видалення повітря із ЛРС. Після цього пікнометр охолоджували до температури 20°C і доводили об'єм до мітки водою очищеною. Визначали масу пікнометра із сировиною і водою очищеною.

Показник обчислювали за формулою:

$$d_{\text{п}} = \frac{P \cdot d_{\text{р}}}{P+G-F}, \quad (2.4)$$

де P – маса абсолютно сухої подрібненої сировини, г;

G – маса пікнометра з водою, г;

F – маса пікнометра з водою та сировиною, г;

$d_{\text{р}}$ – питома маса води, г/см³ ($d_{\text{р}} = 0,9982$ г/см³).

Визначення насипної маси ($d_{\text{н}}$) подрібненої ЛРС визначали методом заповнення мірного циліндра (100 мл). Сировину завантажували в циліндр, злегка струшували для вирівнювання шару, визначали займаний об'єм і зважували.

Насипну масу обчислювали за формулою:

$$d = \frac{P_n}{V_n}, \quad (2.5)$$

де P_n – маса подрібненої сировини за заданої чи природної вологості, г;

V_n – об'єм, який займає ЛРС, см^3 .

Визначення об'ємної маси (d_o) [214]. Близько 10,0 г (точна наважка) подрібненої сировини занурювали у мірний циліндр з водою очищеною об'ємом 100 мл. За різницею об'ємів у мірному циліндрі визначали об'єм, який займає ЛРС. Об'ємну масу (d_o) сировини обчислювали за формулою:

$$d_o = \frac{P_o}{V_o}, \quad (2.5)$$

де P_o – маса подрібненої сировини за заданої або природної вологості, г;

V_o – об'єм, який займає сировина, см^3 .

Визначення пористості сировини (Π_c). [9] Розраховували як відношення різниці між питомою та об'ємною масами до питомої маси сировини. Пористість характеризує внутрішній вільний простір частинок сировини та її здатність до набухання.

Пористість сировини обчислювали за формулою:

$$\Pi_c = \frac{d_n - d_o}{d_n}, \quad (2.6)$$

де d_n – питома маса сировини, $\text{г}/\text{см}^3$;

d_o – об'ємна густина сировини, $\text{г}/\text{см}^3$.

Визначення порізності шару ($\Pi_{ш}$). Розраховували як відношення різниці між об'ємною та насипною масами до об'ємної маси сировини. Порізність шару характеризує величину вільного простору між частинками рослинного матеріалу.

Порізність ($\Pi_{сл}$) сировини обчислювали за формулою:

$$\Pi_{сл} = \frac{d_o - d_n}{d_o}, \quad (2.7)$$

де d_o – об’ємна густина сировини, г/см³;

d_n – насипна густина сировини, г/см³.

Розрахунок вільного об’єму шару (V) здійснювали як відношення різниці між питомою та насипною масами до питомої маси сировини. Цей показник характеризує відносний об’єм вільного простору в одиниці сировинного матеріалу, що містить внутрішній вільний простір частинок та простір між ними.

Вільний об’єм шару обчислювали за формулою:

$$V = \frac{d_n - d_{п}}{d_n}, \quad (2.8)$$

де d_n – питома маса сировини, г/см³;

$d_{п}$ – насипна густина сировини, г/см³.

Кут природного укосу найбільший кут, який може бути утворений укосом вільно насипаних гранул у стані рівноваги з горизонтальною площиною. Залежить від фракційного складу сировини, її вологості, густини і насипної маси матеріалу.

Коефіцієнт поглинання екстрагенту ($K_{п}$) [67, 62] розраховували як відношення маси сировини після набухання і віджимання шроту до маси сировини, взятої на початку для визначення цього показника. Розрахунок проводили за формулою:

$$K_{п} = \frac{P_2}{P_1}, \quad (2.9)$$

де P_1 – маса сировини до набухання, г;

P_2 – маса сировини після набухання, г.

Показник набухання визначали згідно з вимогами ДФУ 2.0 (п. 2.8.4) [12] як об'єм, у мілілітрах, що займає 1 г досліджуваного зразка після його набухання у водному середовищі протягом 4 год з урахуванням клейкого слизу.

Зола загальна та зола, не розчинна у хлористоводневій кислоті. Граничний вміст золи в препаратах розраховували, беручи до уваги припустимі значення вмісту золи для кожного компонента збору, з урахуванням їхньої масової частки у зборі, за ДФУ 2.0, Т. 1, п. 2.4.16 [10].

Фракційний склад гранул оцінювали шляхом ситового аналізу, використовуючи комплект сит із різним діаметром і формою отворів за ДФУ 2.0, Т. 1, п. 2.9.12 [10].

Плинність гранул визначали відповідно до методики зазначеної в ДФУ 2 вид., п. 2.9.16 методом нерухокої лійки та лійки з вібропристроєм. Одержані значення виражали у с/100 г [10].

Однорідність вмісту. Випробування проводили за вимогами ДФУ 2.0 [10]. Згідно з вимогами, гранули витримують випробування, якщо вміст не більш як в одній одиниці виходить за межі від 85 до 115 % і в жодній одиниці не виходить за межі від 75 до 125 % від середнього вмісту в ЛП. ЛП не витримує випробування, якщо вміст у більш як трьох одиницях виходить за межі від 85 до 115 % від середнього вмісту або якщо хоча б в одній одиниці виходить за межі від 75 до 125 % від середнього вмісту.

Розпадання гранул (ДФУ 2.0, Т. 1, п. 2.9.1) [10]. Дослідження розпадання гранул проводили з використанням приладу для визначення розпадання таблеток і капсул ERWEKA ZT 502, підтримуючи температуру від 35 до 39 °С. Гранули без оболонки мають розпадатися протягом не більше 15 хв.

Розчинення гранул (ДФУ 2.0, Т. 1, п. 2.9.3) [10]. Визначення проводили відповідно до вимог ДФУ, 2.9.3 «Тест «Розчинення» для твердих дозованих форм», використовуючи прилад з лопаттю. Препарат повинен мати ступінь розчинення $Q \geq 85,0$ % через 30 хв.

2.2.3 Фізичні, фізико-хімічні методи досліджень

Методика визначення загального вмісту фенолів

Випробовуваний розчин. 0,500 г гранул поміщають у в конічну колбу місткістю 50 мл, додають 20 мл води, збовтують на ультразвуковій бані за температури 50 °С впродовж 15 хвилин та кількісно переносять у мірну колбу місткістю 50,0 мл. Колбу обполіскують водою, промивні води переносять вмірну колбу і доводять об'єм розчину водою до 50,0 мл. Дають осадити та рідину фільтрують крізь мембранний фільтр з розміром пор не більше 0,45 мкм.

Сума поліфенолів. Суміш 5,0 мл фільтрату, 1,0 мл фосфорно-молібденово-вольфрамового реактиву і 10 мл очищеної води доводять розчином 290 г/л натрію карбонату до об'єму 25,0 мл.

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

Компенсаційний розчин. Вода.

Через 30 хв вимірюють оптичну густину (2.2.25) випробовуваного розчину та розчину порівняння на спектрофотометрі за довжини хвилі 760 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм.

Загальний вміст г суми поліфенолів, у перерахунку на пірогалол, у міліграмах на 10,0 г гранул обчислюють за формулою:

$$X, \text{ мг} = \frac{A \cdot m_0 \cdot 50,0 \cdot 25,0 \cdot 5,0 \cdot 2,0 \cdot 10}{A_0 \cdot m \cdot 5,0 \cdot 100,0 \cdot 100,0 \cdot 25,0} = \frac{A \cdot m_0}{A_0 \cdot m \cdot 10}, \quad (2.10)$$

де A – оптична густина випробовуваного розчину;

A_0 – оптична густина розчину стандартного зразка пірогалолу;

m_0 – маса наважки пірогалолу, мг;

m – маса наважки гранул, г.

2.2.4 Методи мікробіологічних досліджень

Визначення мікробіологічної чистоти досліджуваних ЛЗ проводили відповідно до вимог статті ДФУ 2.0 «Мікробіологічна чистота нестерильних ЛЗ: визначення числа мікроорганізмів» (п. 2.6.12.) та «Випробування мікробіологічної чистоти рослинних лікарських засобів для орального застосування та екстрактів, що використовують при їх виготовленні» (п. 2.6.31) [10]. Методику оцінки ефективності антимікробних консервантів проводили відповідно до вимог ДФУ 2.0, Т.1, п. 5.1.3 [10].

Дослідження проводили на базі Державна установа «Інститут мікробіології та імунології» імені І. І. Мечникова НАН України під керівництвом завідувачки лабораторії біохімії та біотехнології Осолодченко Т. П.

Для дослідження використовували: соєво-казеїновий бульйон, соєво-казеїновий агар («Himedia Laboratories Pvt.Ltd India», термін придатності середовища до XI 2025 р., виробництво Індії). Для *Candida albicans* використовували Сабуро-декстрозний агар («Himedia Laboratorles Pvt.Ltd India», термін придатності середовища до XI 2025 р виробництво Індії). Середовища готували відповідно до вимог виробника (кількість порошку на літр, рН середовища, умови автоклавування тощо) Кожна серія, яка використовувалась в експерименті, перевірялась на ростові якості згідно з нормативними документами. Для проведення випробувань препаратів на мікробіологічну чистоту використовували такі середовища: середовище Чистовича, кров'яний агар на основі соєво-казеїнового агару, середовище Ендо.

Перед проведенням досліджень на мікробіологічну чистоту проводили випробування на відповідність ростових якостей живильних середовищ. Живильні середовища інокулювали невеликою кількістю відповідного тест-штаму мікроорганізму ($10\text{-}10^2$ колонієутворювальних одиниць на мл середовища – КУО/мл). На Сабуро-декстрозний агар засівали дріжджоподібні гриби рода *Candida*. На соєво-казеїновий агар *Pseudomonas aeruginosa* і *Bacillus subtilis*, на середовище Чистовича – *Staphylococcus aureus*, на середовище Ендо – *Escherichia coli*. Живильні

бульйони (соєво-казеїновий та тіогліколевий) витримували в термостаті за температури 35° С три доби.

Дані наведено в табл. 2.4.

Таблиця 2.4

Ростові властивості живильних середовищ

Тест-штами	Живильні середовища	Умови культивування		Висновок
		температура	тривалість культивування	
<i>S. aureus</i> ATCC 6538	Чистовича	35°С	24-72 години	Морфологія колоній та клітин типова
<i>E. coli</i> ATCC 25922	Ендо	35°С	24-72 години	Морфологія колоній та клітин типова
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	Соєво-казеїновий агар	35°С	24–72 години	Морфологія колоній та клітин типова
<i>P.aeruginosa</i> ATCC 9027	Соєво-казеїновий агар	35°С	24–72 години	Морфологія колоній та клітин типова
<i>C. albicans</i> ATCC 885/653	Сабуро-декстрозний агар	25°С	24–120 години	Морфологія колоній та клітин типова
X	Тіогліколеве середовище для контролю стерильності	35°С	24–72 години	Зростання мікроорганізмів відсутнє
X	Соєво-казеїновий бульон	35°С	24–72 години	Зростання мікроорганізмів відсутнє

Примітка. X – мікроорганізми не засівали.

У табл. 2.4 дані результатів свідчать, що всі культури мікроорганізмів відповідали таксономічному позначенню штаму, а морфологія колоній під час культивування на середовищах і морфологія клітин під мікроскопією була типовою. Живильні бульйони (соєво-казеїновий та тіогліколеве середовище) відповідали

вимогам на стерильність – зростання мікроорганізмів було відсутнє, середовище – прозоре.

Випробування на мікробіологічну чистоту проводили методом прямого посіву на рідкі живильні середовища. Розливали стерильно в пробірки соєво-казеїновий бульйон, тіогліколеве середовище та рідке середовище Сабуро по 10,0 мл. У кожен з пробірок вносили по 0,1 та 0,01 г досліджуваного препарату. Посіви інкубували 14 днів на соєво-казеїновому бульйоні, тіогліколовому середовищі в термостаті за температури 35°C, посіви на рідкому середовищі Сабуро – за температури 25°C. Нейтралізацію антибактеріальних властивостей досліджуваних зразків проводили інактиватором, який містить полісробат-80 (30 г/л) та лецитин (3 г/л).

Результати наведено у табл. 2.5.

Таблиця 2.5

**Випробування препаратів на мікробіологічну чистоту
(комбінації пробірок, які проростали 14 днів за 35°C)**

Зразок, №	Кількість ЛЗ в пробірці, г	Умови культивування		
		соєво-казеїновий бульйон	тіогліколеве середовище	рідке середовище Сабуро
1	0,1	Зростання м/о	Зростання м/о	Зростання грибів відсутнє
	0,01	Зростання м/о	Зростання м/о	Зростання грибів відсутнє
2	0,1	Зростання м/о	Зростання м/о	Зростання грибів відсутнє
	0,01	Зростання м/о	Зростання м/о	Зростання грибів відсутнє
3	0,1	Зростання м/о	Зростання м/о	Зростання грибів відсутнє
	0,01	Зростання м/о	Зростання м/о	Зростання грибів відсутнє

У табл. 2.5 показано, що після 14 днів інкубації за культивування на середовищі Сабуро ріст грибів був відсутній. На соєво-казеїновому бульйоні та тіогліколевому середовищі під час випробування зразків № 1, 2 та 3 у кількості 0,1 та 0,01 г спостерігалось зростання мікроорганізмів. Мікроскопія показала наявність грампозитивних коків. Підтвердження було отримано шляхом розсівання на диференціальні поживні середовища.

Результати досліджень наведено у табл. 2.6.

Таблиця 2.6

Ідентифікація мікроорганізмів, які вирости на соєво-казеїновому бульйоні та тіогліколевому середовищі

Зразок, №	Кількість зразка, г	Ріст мікроорганізмів на поживних середовищах				
		Чистовича	Ендо	кров'яний агар	Сабуро	поживний агар
1	0,01	X	X	Блискучі білі колонії з рівними краями, слизькі, гемоліз відсутній	X	Блискучі білі колонії з рівними краями, слизькі
2	0,01	X	X	Блискучі білі колонії з рівними краями, слизькі, гемоліз відсутній	X	Блискучі білі колонії з рівними краями, слизькі
3	0,01	X	X	Блискучі білі колонії з рівними краями, слизькі, гемоліз відсутній	X	Блискучі білі колонії з рівними краями, слизькі

Примітка. X – ріст мікроорганізмів відсутній.

Дані, наведені в табл. 2.6, показують, що за морфологією колоній та деякими біологічними властивостям виділені мікроорганізми належать до *Staphylococcus saprophyticus*. На диференціальних середовищах (середовище Чистовича та середовище Ендо) за виділенням представників кишкової групи та патогенних стафілококів росту з-поміж інших видів мікроорганізмів не спостерігалось.

Визначення чутливості штамів мікроорганізмів до антибактеріальних ЛЗ проводили відповідно до методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» (наказ Міністерства охорони здоров'я України від 05.04.2007 р. № 167) методом колодязів на середовищі Мюллера-Хінтона (HI Media Laboratories Pvt.Ltd India), яке готували відповідно до інструкції виробника [57].

Приготування суспензій мікроорганізмів із визначеною концентрацією мікробних клітин (оптична щільність) проводили за допомогою стандарту каламутності (0,5 од. за шкалою McFarland). Використовували прилад Densi-La-Meter (виробництва PLIVA-Lachema, Чехія; довжина хвилі 540 нм).

Суспензію готували згідно з інструкцією до приладу та інформаційного листа про нововведення у системі охорони здоров'я № 163-2006 «Стандартизація приготування мікробних суспензій», м. Київ. Синхронізацію культур проводили за допомогою низької температури (4°C).

2.2.5 Метод математичного планування експерименту

Математичне планування експерименту було здійснено з використанням повного факторного плану, який складається з незмінних вхідних факторів та відгуків (вихідних даних). Для статистичної обробки результатів використовували непараметричні методи оцінки, оскільки отримані вибірки не характеризувалися нормальністю розподілу за критерієм Шапіро-Вілка ($p < 0,05$).

2.2.6 Методи біофармацевтичних досліджень

Біофармацевтичну оцінку гранул проводили шляхом визначення кількісного вмісту суми гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту методом рідинної хроматографії відповідно до вимог ДФУ 2.2.29.

Ідентифікацію БАР здійснювали методом рідинної хроматографії із підтвердженням за допомогою якісних реакцій на поліфенольні сполуки (Knauer Smartline 2500, KNAUER GmbH, Germany).

Придатність методики підтверджували за показниками специфічності, лінійності та прецизійності відповідно до вимог ДФУ та ІСН Q2(R1).

2.2.7 Методи фармакологічних досліджень

Оскільки головним критерієм потенційного ЛЗ є безпека, перед початком експериментального вивчення протизапальної активності перспективних зразків сухих фітоекстрактів конюшини лучної суцвіть, журавлини звичайної плодів, амаранту червонолистого насіння та петрушки посівної листя було проведено визначення їхньої гострої токсичності. Експериментальні дослідження проводили у Навчально-науковій тренінговій лабораторії медико-біологічних досліджень НФаУ, що сертифікована ДП «Харківстандартметрологія» (посвідчення від 06.08.2021 № 01-0084).

З метою відтворення клініки гострого отруєння і для визначення LD_{50} гостру токсичність експериментальних зразків, відібраних у попередніх дослідженнях, вивчали на 24 статевозрілих білих мишах-самицях масою 23-24 г за одноразового внутрішньошлункового уведення у широкому спектрі доз відповідно до рекомендацій ДФЦ МОЗ України [24]. Під час експерименту миші знаходилися у віварії Навчально-наукової тренінгової лабораторії медико-біологічних досліджень НФаУ. Тварин утримували в окремих кімнатах з контрольованими параметрами мікроклімату (температура повітря +20-24°C, вологість 45-65 %, світловий режим «12 годин день/ніч»), у стандартних пластикових клітках по 6 голів у кожній. Провітрювання кімнати та стерилізація повітря за допомогою кварцевої лампи здійснювалися щоденно. Миші мали вільний доступ до води. Для пиття використовували відстояну водопровідну воду з поїлок. Тварин годували гранульованим повнораціонним комбікормом для мишей і щурів, ТМ «ГОРА» (ТУ.У15.7-2123600159-001:2007). Догляд за тваринами проводили відповідно до стандартних

операційних процедур та згідно з рекомендаціями утримання лабораторних тварин та роботи з ними [40].

Після акліматизації тривалістю 7 діб та до експериментального нагляду тварин розподілили на групи. До початку експерименту мишам наносили маркування від 1 до 24. До експериментальних груп були відібрані тільки здорові тварини. Миші, які не відповідали критеріям залучення у дослідження, були виключені з відібраних протягом періоду акліматизації. Групи були сформовані методом рандомізації (випадкового відбору) з використанням маси тіла як головної ознаки (відхилення маси тварин між та всередині груп не перевищувало $\pm 10\%$). Для проведення експерименту з визначення гострої токсичності мишей розподілили на 4 групи по 6 тварин у кожній. Перед уведенням експериментальних зразків миші голодували протягом 4 годин. Досліджувані фітозразки вводили в максимальній дозі IV класу токсичності, що є лімітувального, яка здатна викликати токсичну дію. За внутрішньошлункового уведення ця доза дорівнює 5000 мг/кг. Експериментальні зразки у вигляді водного розчину вводили через металевий зонд з розрахунку 0,2 мл/10 г маси тіла мишей внутрішньошлунково. Мишам групи негативного контролю вводили воду в еквівалентному розрахунку.

Доступ тварин до води був вільним, до їжі їх допускали через 2 години після уведення фітоекстрактів. За тваринами спостерігали протягом 14 діб, що дає можливість оцінити токсичну дію досліджуваних екстрактів на організм експериментальних тварин. Спостерігали за масою (вихідні дані, 3, 7 і 14 доба), за поведінкою мишей на тлі уведення експериментальних зразків (зовнішнім виглядом, диханням, слиновиділенням, сечовипусканням, екскретами), за добовим споживанням корму та води (на 3, 7 та 14 добу). Після закінчення терміну спостереження мишей піддавали евтаназії під легким хлороформним наркозом шляхом шийної дислокації.

Макроскопічне дослідження полягало у зовнішньому огляді тварин, огляді внутрішніх органів грудної (серце, легені, тимус) та черевної (печінка, селезінка, нирки, наднирники, яєчники) порожнин [24].

Після макроскопічного обстеження внутрішніх органів, їх зважували (ваги AD300) та розраховували коефіцієнти маси (КМ, %) внутрішніх органів мишей за формулою:

$$KM_{\text{органа}} = \frac{m_{\text{органа}}}{M_{\text{тварини}}} \cdot 100 \%, \quad (2.11)$$

Дизайн дослідження гострої токсичності трьох відібраних експериментальних зразків фітогранул на мишах-самицях наведено у табл. 2.7.

На основі отриманих даних установлювали середньолетальні дози експериментальних зразків фітоекстрактів та визначали клас токсичності.

Таблиця 2.7

Дизайн дослідження гострої токсичності експериментальних зразків фітоекстрактів на мишах-самицях

Експериментальні групи	Шлях уведення	Стать тварин	Кількість тварин (миші)	Доза, мг/кг	Динаміка маси тіла/ макроскопічні дослідження
Негативний контроль	Внутрішньо-шлунковий, одноразово	Самиці	6	Розчинник	3, 7, 14 доба/ 14 доба
Зразок № 1			6	5 000	
Зразок № 2			6	5 000	
Зразок № 3			6	5 000	

Для статистичного оброблення отриманих даних (маса тіла) використовували середнє арифметичне значення та його стандартну похибку, оцінку достовірності розбіжностей між вибірками проводили за допомогою ANOVA RM та критерія Данета. Порівняння проводили з групою негативного контролю. Показники коефіцієнтів маси внутрішніх органів надавали у вигляді медіани, верхньої

та нижньої квартилів. Оцінку достовірності розбіжностей між вибірками проводили за методом Крускала-Уолліса та критерієм Мана-Уїтні порівняно з групою негативного контролю [157].

На наступному етапі роботи було досліджено протизапальну активність експериментальних фітозразків. Фармакологічні дослідження протизапальної дії зразків проводили на моделі запалення з перевагою ексудації. Враховуючи те, що запалення, викликане різними флогогенними агентами, відрізняється особливостями розвитку та факторами, які беруть участь у його генезі, було досліджено протизапальні (антиексудативні) властивості експериментальних зразків на моделі гострого запалення, індукованого карагеніном. Модель карагенінового набряку є загальноприйнятою і стандартною для оцінки протизапальної активності ЛЗ [23]. Вона дозволяє оцінити ефект у фазовому перебігу запалення, зокрема в простагландиновій фазі, яка критична для дії нестероїдних протизапальних засобів. Ця модель також широко використовується у сучасних дослідженнях для порівняння різних технологічних форм препаратів, що робить її оптимальним вибором для оцінки впливу допоміжних речовин на ефективність діючих компонентів [6, 126, 162].

З метою встановлення умовно-терапевтичних доз експериментальні зразки під час вивчення протизапальної активності вводили внутрішньошлунково у спектрі доз: 50, 100 і 150 мг/кг протягом трьох днів до моделювання набряку у вигляді водної суспензії, стабілізованої твіном-80, в об'ємі 1 мл/100 г маси тварини, останнє уведення здійснювали за пів години до уведення флогогену. У цьому дослідженні як препарат порівняння використовували Диклофенак (ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я»», м. Харків, Україна), таб. 0,05 г у дозі 8 мг/кг. Тваринам з групи контрольної патології вводили внутрішньошлунково еквівалентну кількість води. Набряк викликали субплантарним уведенням у праву задню стопу 0,1 мл 1 % розчину карагеніну фірми «Sigma» (США). Вираженість місцевої реакції оцінювали за співвідношенням величини об'єму лапи до та після уведення флогогену [4]. Об'єм ураженої лапи (еквівалент кількості витісненої рідини (V, мл) від занурення лапи тварини в колбу пристрою) вимірювали за допомогою

плетизмометра LE7500 (фірма «PANLAB», Італія) через 1, 2, 3, 4, 5 годин після уведення карагеніну.

Під час експерименту тварини перебували у віварії Навчально-наукової тренінгової лабораторії медико-біологічних досліджень НФаУ. Статевозрілих білих щурів-самиць утримували за контрольованої температури (22 ± 2 °C), забезпечували вільний доступ до їжі та питної води за світлового режиму 12/12 год світло/темрява [40]. Дослідження проведені відповідно до методичних рекомендацій і Наказів МОЗ України № 944 від 14.12.2009 р. та № 95 від 16.02.2009 р., з дотриманням вимог Належної лабораторної практики (Good Laboratory Practice (GLP) [36]. Антиексудативну активність (АЕА) досліджуваних зразків фітогранул визначали за здатністю зменшувати набряк лапи у дослідних тварин порівняно з групою тварин контрольної патології, обчислювали за формулою (2.12) та виражали у %:

$$A = \frac{(\Delta V_k - \Delta V_d)}{\Delta V_k} \cdot 100 \%, \quad (2.12)$$

де ΔV_d і ΔV_k – різниця між лапами до та після уведення карагеніну в досліді (д) і контролі (к).

Дослідження проводили на 66 щурах-самицях масою 210-280 г. Дизайн дослідження наведено у табл. 2.8.

Усі втручання та забиття (умертвіння) тварин здійснювали з дотриманням принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей» (Страсбург, 1985) та Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2001). Комісією з питань біоетики НФаУ порушень морально-етичних норм під час проведення науково-дослідної роботи не виявлено (протокол № 17 від 05 березня 2025 р.).

Статистичне оброблення даних проводили за допомогою стандартного пакета програм STATISTICA (версія 6,0). Отримані дані надано у вигляді середнього значення та його стандартної похибки або мінімального та максимального значень. Розподіл даних у досліджуваних вибірках на відповідність нормальному

перевіряли за допомогою тесту Шапіро-Уїлко. У разі невідповідності нормальному розподілу даних у вибірках, що аналізувалися, міжгрупові відмінності визначали за допомогою непараметричного критерію Крускала-Уолліса (аналог дисперсійного аналізу). Прийнятий рівень значущості $p < 0,05$ [157].

Таблиця 2.8

**Дизайн визначення антиексудативної активності
експериментальних фітозразків на моделі запалення у щурів,
викликаного субплантарним уведенням карагеніну**

Експериментальні групи	Кількість тварин	Доза, мг/кг	Умови досліду/ уведення засобів, що досліджувалися	Вимірювання об'єму лапи, строк
1. Позитивний контроль	6		Вода + карагенін	1, 2, 3, 4, 5 годин
2. Диклофенак натрію	6	8,0	Внутрішньошлунково одноразово за пів години до уведення карагеніну	
3. Зразок № 1	6	50	Внутрішньошлунково, 3 дні (останнє уведення – за пів години до уведення карагеніну)	
	6	100		
	6	150		
4. Зразок № 2	6	50		
	6	100		
	6	150		
5. Зразок № 3	6	50		
	6	100		
	6	150		

2.3 Обґрунтування загальної концепції досліджень

Першим етапом досліджень зі створення препарату для терапії мастопатії стала оцінка перспективності препаратів, що розробляються, з позицій сучасних підходів до лікування та присутності на фармацевтичному ринку України конкурентоспроможних аналогів.

Для дослідження були обрані групи ЛЗ, які застосовуються для лікування мастопатії, а саме: G Засоби, що впливають на сечостатеву систему та статеві гормони, G02 Інші гінекологічні засоби, G03 Гормони статевих залоз і препарати, що застосовуються при патології статевої сфери, G03D A04 Прогестерон G.

До переліку груп ДД для лікування мастопатії відносять: 12. Дієтичні добавки до продуктів харчування, що впливають на гуморальні фактори регуляції обміну речовин; 12.3. Дієтичні добавки для зниження ризику функціональних порушень жіночих циклічних процесів [17, 33].

На фармацевтичному ринку України з-поміж засобів для фармакокорекції мастопатії переважають ДД. Вони не проходять повного спектра випробувань і тому не можуть гарантувати пацієнткам безпеку, ефективність та відсутність побічних ефектів. На фармацевтичному ринку зареєстровано 36 найменувань ДД, більшість з яких (56 %) становлять капсули. З-поміж країн-виробників лідирує Україна, яка пропонує 73 % ДД.

ЛЗ природного походження, що застосовують для комплексного лікування мастопатії, представлені 11-ма торговими назвами. З-поміж ЛФ переважають таблетки – 55 %, з-помід виробників – «Біонорика СЕ» (Німеччина) – 45 %.

ЛЗ синтетичного походження представлені 16-ма торговими назвами, з-поміж яких переважають капсули – 69 %. Лідер з-поміж країн-виробників – Іспанія («Лабораторіос Леон Фарма», С.А.) – 44 % (рис. 2.1, 2.2).

Результати аналізу Державного реєстру лікарських засобів України щодо наявності на фармацевтичному ринку України гранул на основі фітоекстрактів з модифікованим вивільненням АФІ для лікування мастопатії продемонстрували відсутність цього виду ЛФ [17].

На тлі вищевикладеного створення вітчизняного оригінального ЛЗ у формі гранул на основі фітоекстрактів з модифікованим вивільненням АФІ, з можливістю тривалого вживання, з належним рівнем контрольованої біологічної доступності є актуальним питанням.

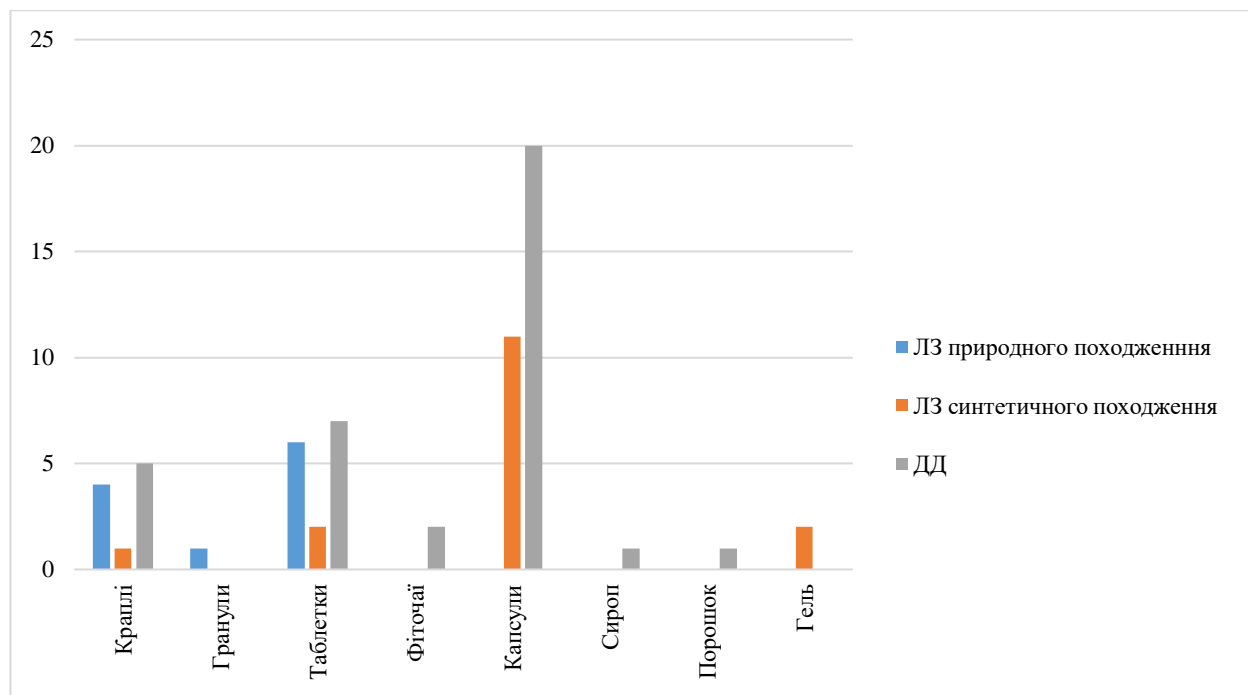


Рис. 2.1 Розподіл зареєстрованих ЛЗ природного і синтетичного походження та ДД за формами випуску

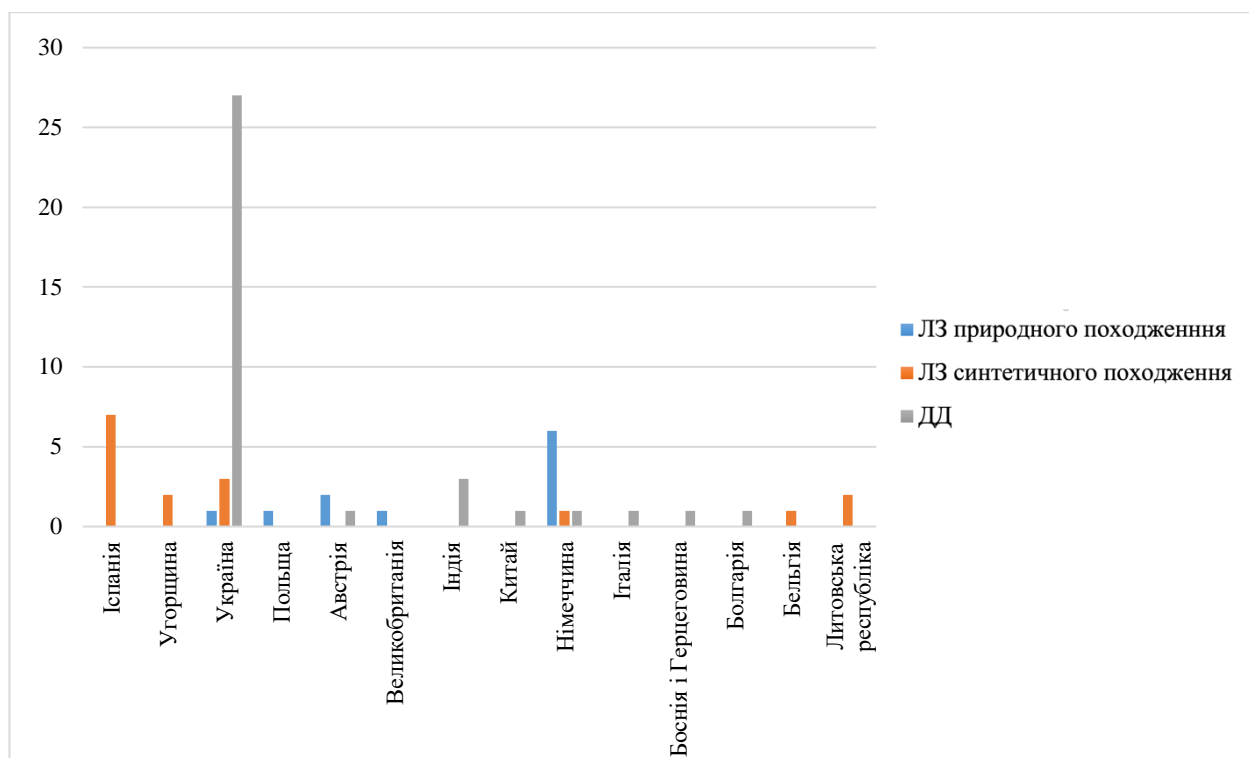


Рис. 2.2 Розподіл ЛЗ природного і синтетичного походження та ДД за країнами-виробниками

За принципом розподілення АФІ на носії тверді ЛФ поділяють на монопартикулярні та мультипартикулярні. Мультипартикулярні ЛФ важчі у виробництві за монопартикулярні, але мультипартикулярні форми зменшують ризик незапланованого вивільнення цілої дози АФІ. Тому мультипартикулярні форми застосовують, коли потрібен пролонгований або модифікований профіль вивільнення АФІ. Таблетки та капсули, які мають багатошарове і функціональне покриття, є прикладами мультипартикулярних форм. На думку закордонних вчених, мультипартикулярні форми з модифікованим вивільненням стають більш популярними на фармацевтичному ринку. У пероральних системах доставки АФІ саме функціональне покриття і відповідає за запрограмоване вивільнення препарату [25, 175].

Підхід до розроблення складу та технологій ЛЗ залежить від мети лікування та обраної ЛФ.

Гранули з модифікованим вивільненням – гранули, вкриті оболонкою або без неї, що містять певні ДР, які окремо або разом призначені для регулювання швидкості вивільнення діючих речовин. Під час розроблення гранул із модифікованим вивільненням АФІ особлива увага має приділятися фізіологічним особливостям людини, наприклад, рН шлункового соку, моториці ШКТ, оскільки дані характеристики впливатимуть на всмоктування препаратів. Ці фактори мають бути враховані на етапі випробувань *in vitro* та *in silico* [10, 226].

Для забезпечення високої ефективності та нетоксичності гранул на основі фітоекстрактів з модифікованим вивільненням АФІ слід теоретично та експериментально встановити всі фармацевтичні чинники, які впливають на якість ЛЗ: фізико-хімічні характеристики діючих та допоміжних речовин (розчинність, плинність, ступінь дисперсності, склад), структурно-механічні властивості (пластичність, міцність, пружність, час розчинення, деформація), технологічні (об'ємна щільність, ступінь ущільнення, сипкість, вологість, фракційний склад, дисперсність, здатність спресовуватися) та обладнання.

Біофармацевтичні дослідження модифікованого вивільнення активних речовин з гранул на основі фітоекстрактів мають велике значення для забезпечення

терапевтичної ефективності ЛЗ. Дослідження містять процеси всмоктування, час розчинення, метаболізм речовин, взаємодія активних речовин і умови зберігання.

Під час розроблення нових ЛЗ у формі гранул необхідно враховувати основні вимоги, що висуваються до технологічного процесу (рис. 2.3).

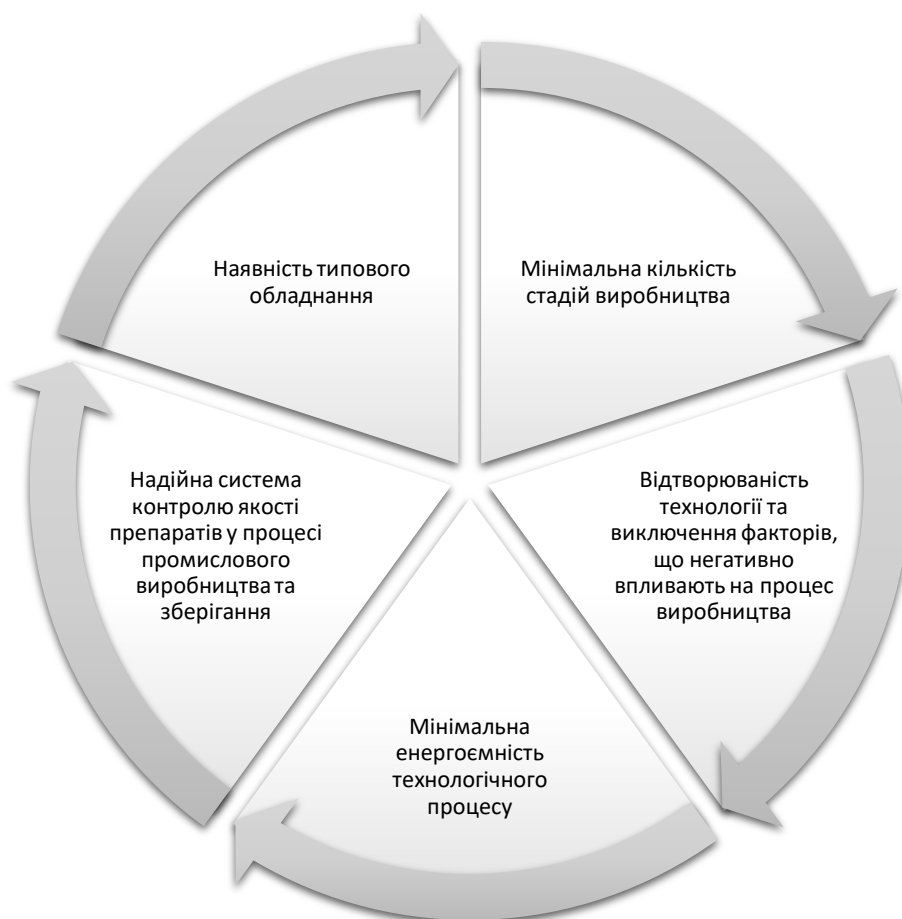


Рис. 2.3 Вимоги до технологічного процесу виготовлення препарату, що розробляється

На підставі методологічного підходу до розроблення гранул на основі фіто-екстрактів з модифікованим вивільненням АФІ обґрунтовано та запропоновано план експериментальних досліджень (рис. 2.4) [30, 39].

Алгоритм методології складається з 9 етапів, кожен з яких закінчується отриманням проміжного результату та забезпечує постанову завдання для наступного етапу досліджень.



Рис. 2.4 Схема методологічного підходу до розроблення гранул на основі фітоекстрактів з модифікованим вивільненням АФІ

Перші 3 етапи створення нових ЛП базуються: на аналізі електронних і паперових джерел інформації, що описують та вивчають етіологію, патогенез, класифікацію та механізми розвитку мастопатії МЗ, принцип сучасної терапії з використанням ЛРС та фітосубстанцій; на аналізі сучасного стану фармакотерапії захворювань грудної залози у жінок; на маркетингових дослідженнях з вивчення насиченості вітчизняного ринку різними групами препаратів, що забезпечують етіопатогенетичне лікування, вивчення аналогів за складом і фармакотерапевтичним ефектом.

Наступний блок розподілений на 3 етапи: обґрунтування вибору ЛФ, АФІ та способу їхнього уведення до складу твердої ЛФ, визначення ефективної концентрації; розроблення оптимального складу, обґрунтування вибору допоміжних речовин на підставі проведення фізико-хімічних, біофармацевтичних та фармакотехнологічних досліджень; фармацевтичне розроблення раціональної технології виробництва гранул на основі фітоекстрактів з модифікованим вивільненням АФІ у промислових умовах.

Завершальними етапами експериментальних досліджень є: розробка методик аналізу та встановлення основних показників якості ЛФ; валідація технологічного процесу та методик стандартизації; апробація технології та контроль виробництва ЛЗ у промислових умовах; доклінічні дослідження розробленого ЛЗ: токсикологічна характеристика, специфічна активність, мікробіологічна чистота ЛЗ; дослідження стабільності ЛЗ у процесі зберігання з метою визначення термінів придатності.

Висновки до розділу 2

1. Наведено характеристику об'єктів дослідження: ЛРС (конюшини лучної суцвіть, журавлини звичайної плодів, амаранту червонолистого насіння, петрушки посівної листя); допоміжних речовин, що були використані в розробці ЛЗ.

2. Опрацьовано методики маркетингових, фармакогностичних, фармакотехнологічних, фізичних, фізико-хімічних, мікробіологічних, біофармацевтичних, токсикологічних, фармакологічних, біохімічних і статистичних досліджень, що забезпечили оцінку якості, безпечності та біологічної активності ЛЗ у формі гранул; для планування та аналізу експериментальних досліджень застосовували метод математичного планування експерименту.

3. Обґрунтовано методологічний підхід до розроблення гранул на основі ЛРС для комплексної фармакокорекції мастопатії.

Результати експериментальних досліджень цього розділу наведено в таких публікаціях:

1. Зуйкіна С. С., Паливода П. В. Методологія розробки гранул з модифікованим вивільненням на основі фітоекстрактів для лікування мастопатії. *Вісник фармації*. 2024. Т. 108, № 2. С. 65–70.
2. Методологія розробки гранул з модифікованим вивільненням на основі фітоекстрактів для лікування мастопатії / наукова стаття : Свідоцтво про авторське право на твір. Україна. №133694 / П. В. Паливода, С. С. Зуйкіна (дата реєстрації: 21.02.2025)

РОЗДІЛ 3
ТЕОРЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ПЕРСПЕКТИВНОСТІ РОЗРОБКИ
ВІТЧИЗНЯНОГО ПРЕПАРАТУ У ФОРМІ ГРАНУЛ
З МОДИФІКОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ НА ОСНОВІ
ФІТОЕКСТРАКТІВ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЇ
ФАРМАКОКОРЕКЦІЇ МАСТОПАТІЇ

3.1 Аналіз світових тенденцій фармакокорекції мастопатії

Дослідження здійснювали за методикою, яка була розроблена та опрацьована групою дослідників на чолі з Н. М. Daudt на основі ідей Arskey & O'Malley [112]. В основі методики – 6 кроків, які спрямовані на вивчення обсягу, характеру та розподілу даних наукових публікацій за заданою тематикою:

- визначення дослідницького питання;
- пошук відповідних досліджень;
- окреслення вибірки дослідження;
- аналіз отриманих даних;
- узагальнення та обговорення результатів;
- проведення консультацій з профільними спеціалістами (факультативний етап).

Стратегія пошуку

Пошук здійснювали з використанням електронних баз даних, які є найбільш релевантними відповідно до заздалегідь визначених критеріїв:

- спеціалізація на медичній/фармацевтичній літературі;
- рейтингові показники, зокрема міжнародні;
- наявність розширеного пошуку;
- наявність публікацій у відкритому доступі.

Для проведення досліджень використовували електронні бази Google Scholar, Wiley Online Library, PubMed, які відповідають вищезазначеним критеріям.

Зважаючи на мету дослідження, для формування вибірки використовували пошукові запити за такими ключовими словами: *pharmacotherapy/ pharmacological correction of mammary gland pathologies, drug/medicine for mammary gland pathologies* (рис. 3.1).

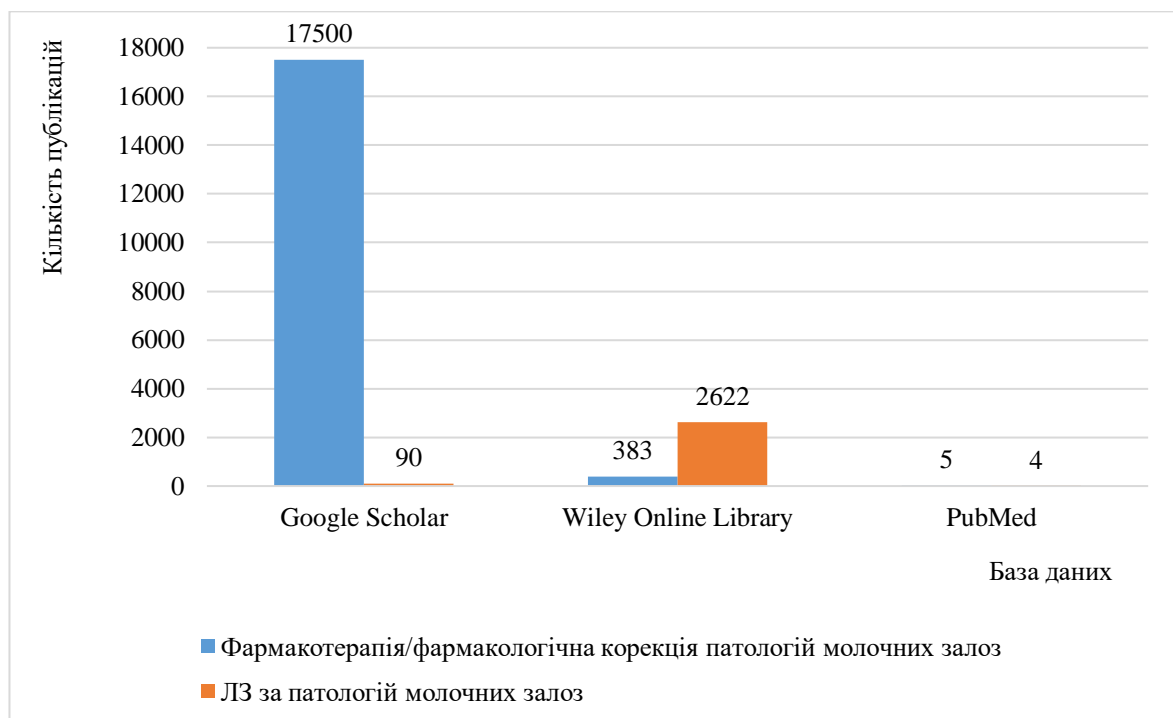


Рис. 3.1 Розподіл результатів пошуку за ключовими словами у досліджуваних електронних базах даних, шт.

Wiley Online Library та PubMed – електронні наукометричні бази, які характеризуються високим рівнем доказовості своїх публікацій. Незважаючи на невелику кількість пошукових результатів, вони дозволяють отримати достатню кількість якісної інформації щодо фундаментальних наукових досліджень у галузі.

Характерною ознакою, яка притаманна Google Scholar, є більша, порівняно з іншими базами, кількість результатів пошуку, однак з-поміж них часто трапляються публікації, які не відповідають критеріям науковості, доказовості, відтворюваності тощо. З огляду на це ми розробили низку критеріїв для встановлення відповідності пошукових результатів нашому запиту:

- публікація у фахових журналах України та світу;
- публікація останніх 5 років (2020-2024 р.);

– наявність доступу до повного тексту статті для детального ознайомлення та аналізу матеріалів, методів і результатів досліджень;

– належність тематики до фармакокорекції патологій МЗ (на противагу часто зустрічаються публікації щодо комплексної та диференційної діагностики патологій МЗ, а також оглядові статті щодо їхньої етіології, патогенезу та клінічної картини).

Тож до детального огляду було залучено загалом 540 наукових публікацій.

Відповідно до результатів проведеного аналізу відібраних публікацій ми виділили 2 основні категорії, за якими здійснюються сучасні дослідження (фармакокорекція злоякісних новоутворень МЗ – 78 % публікацій та фармакокорекція доброякісних патологій, зокрема мастопатій – 22 %). Кожну з них можна поділити на підкатегорії, які характеризують напрями досліджень, описаних у таких публікаціях:

- літературний огляд наявних методів фармакокорекції патологій МЗ;
- розроблення альтернативних схем фармакокорекції патологій МЗ;
- експериментальні дослідження з розроблення складу нових препаратів;
- опис результатів клінічних випробувань нових препаратів (рис. 3.2, 3.3).

Значну частку з-поміж обох категорій займають літературні огляди наявних методів фармакокорекції як злоякісних (71 %), так і доброякісних патологій МЗ (50 %).

Зважаючи на напрям власних досліджень, провели більш детальний аналіз підкатегорії, що висвітлює експериментальні дослідження з розроблення складу нових препаратів для фармакокорекції доброякісних патологій МЗ, зокрема мастопатії.

Отримані результати вказують на значний інтерес дослідників до розроблення препаратів на основі ЛРС, яка є цінним джерелом фітогормонів (рис. 3.4). При цьому такі препарати розглядаються як частина комплексної терапії з метою сприяння зменшенню проліферації, а інколи – як препарати монотерапії. Аналіз препаратів, що розробляються, за ЛФ показав, що дослідники віддають перевагу препаратам для внутрішнього застосування, найбільш розповсюдженими з них є таблетки (рис. 3.5).



Рис. 3.2 Розподіл публікацій щодо фармакокорекції злоякісних новоутворень молочних залоз за встановленими підкатегоріями, %



Рис. 3.3 Розподіл публікацій щодо фармакокорекції доброякісних патологій молочних залоз за встановленими підкатегоріями, %

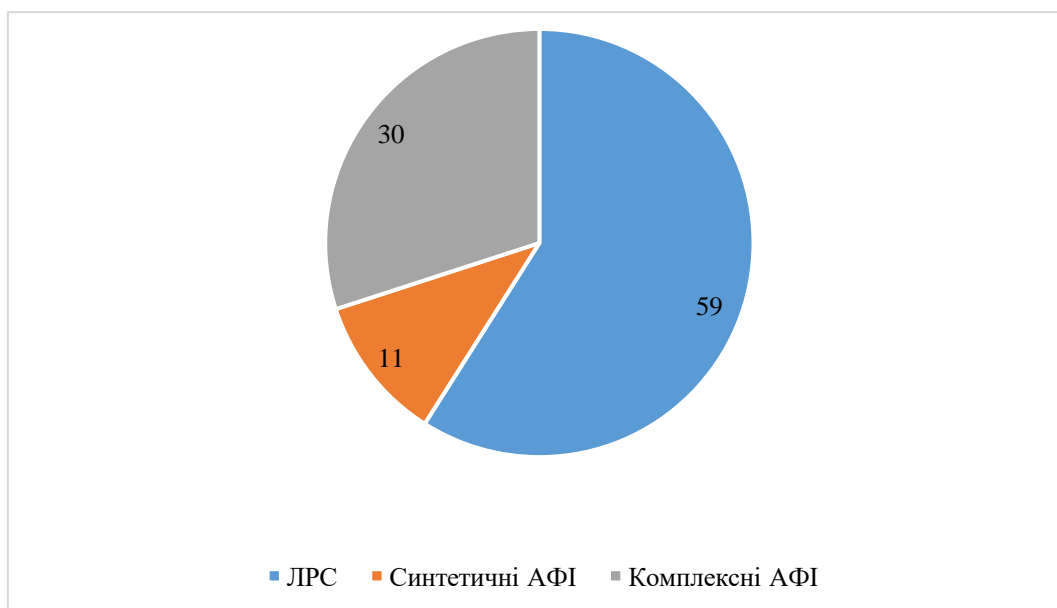


Рис. 3.4 Розподіл публікацій щодо розроблення складу нових препаратів для фармакокорекції доброякісних патологій молочних залоз за походженням активних фармацевтичних інгредієнтів, %



Рис. 3.5 Розподіл публікацій розроблення складу нових препаратів для фармакокорекції доброякісних патологій молочних залоз за лікарськими формами, %

Фармакокорекція злоякісних новоутворень молочних залоз

Літературний огляд наявних методів фармакокорекції патологій молочних залоз

Trayes et al. (2021) – провели огляд літературних джерел та визначити особливості терапії пацієнтів з різними стадіями раку МЗ, а також охарактеризували залежність вибору ліків від менопаузального статусу. Встановили, що головною метою на кожному з етапів лікування є подовження тривалості та покращання якості життя пацієнтів [227].

Kerr et al. (2022) – систематизували інформацію щодо переваг та ризиків ад'ювантного та неоад'ювантного лікування у разі раку МЗ та надали узагальнені рекомендації, які сприятимуть вибору оптимальної схеми терапії для окремих груп пацієнтів [78].

Barzaman et al. (2020) – навели у своєму огляді сучасні методи лікування раку МЗ, нові підходи, такі як системи кон'югації антитіл з ліками, наночастинки (наночастинки на основі альбуміну, металів, ліпідів, полімерів, міцел) і терапія на основі стовбурових клітини раку молочної залози. Крім того, розглянули прогностичні біомаркери, які застосовуються в деяких тестах з діагностичною метою [97].

Ben-Dror et al. (2022) – розглянули розвиток системи лікування раннього раку МЗ за останні 50 років та перехід від акценту на локальній терапії до акценту на системних прецизійних варіантах лікування. Зокрема торкнулися тем таргетної та молекулярної терапії [90].

Desai et al. (2021) – провели теоретичне дослідження щодо вибору схеми лікування раку МЗ у пацієнтів віком старше 65 років. Особливу увагу звернули на мінімізування ризиків, зменшення цитотоксичності терапії, вибір з цією метою молекулярно орієнтованих методів лікування, заснованих на біомаркерах [114].

Sarhangi et al. (2022) – у своєму огляді узагальнили терапевтичні підходи, пов'язані з молекулярною класифікацією раку МЗ, який сприяє вибору індивідуалізованої схеми лікування окремо для кожного пацієнта. Зробили висновок про те, що прецизійна медицина забезпечує найбільш оптимальний варіант терапії,

за якого кожен пацієнт з раком МЗ отримує найбільш відповідну діагностику та цілеспрямовану терапію на основі генетичного профілю раку [95].

Xiong et al. (2025) – також звертають увагу на важливість персоналізованого підходу до лікування раку молочної залози та роль новітніх технологій у розвитку прецизійної терапії. Надали ґрунтовний аналіз останніх досліджень щодо механізмів, що сприяють лікуванню раку МЗ, нових стратегій та особливостей довготривалого ведення пацієнтів [98].

Dastjerd et al. (2022) – розглянули різні аспекти раку МЗ, зокрема стратегії генної терапії, обмеження, проблеми та нещодавні дослідження в цій галузі. Установили, що такий підхід до терапії є менш токсичним порівняно з традиційними методами [133].

Cavalcante et al. (2020) – проаналізували наукові статті останніх 10 років з метою вивчення особливостей локального лікування раку МЗ. Установили, що з часом хірургічні методи просунулися від радикальної хірургії до консервативних мастектомій, таким чином зменшуючи ризик виникнення негативних наслідків для пацієнта, а також набули поширення ад'ювантна та неоад'ювантна терапії, які сприяють контролю захворювання, як віддалених метастазів, так і місцевого рецидиву [190].

Dvir et al. (2024) – окреслили сучасний погляд на імунотерапію, зокрема інгібіторів контрольних точок, за різних типів раку МЗ. Більш детально зупинилися на дослідженні біомаркерів як ключової ланки терапевтичного процесу в імунотерапії [120].

Jacobs et al. (2022) – розглянули таргетну терапію раку МЗ, що застосовується в клінічній практиці, її вплив на прогресування раку МЗ, а також показання, протипоказання та основні побічні ефекти. Охарактеризували сучасний стан наукових досліджень у цьому напрямі та виділили майбутні шляхи розвитку [220].

Bourang et al. (2024) – у своєму огляді зосередилися на наночастинках як носіях у цільовому доставленні хіміотерапевтичних препаратів, їхніх характеристиках, структурі та попередніх дослідженнях, пов'язаних з раком МЗ. Установили, що наночастинки можуть зменшити негативний вплив хіміотерапевтичних

препаратів, одночасно підвищуючи їхню ефективність. Порівняли наночастинки на основі ліпідів, металів та полімерів, охарактеризували особливості кожного з них [85].

Dai et al. (2022) – провели огляд літературних джерел щодо використання менш поширеного, порівняно з іншими методами терапії, перкутанний метод. Установили особливості його застосування залежно від розміру новоутворення та зробили висновок про важливість перкутанного методу для окремих груп пацієнтів, однак для більш широкого практичного застосування необхідне збільшення доказової бази [111].

Rodin et al. (2024) – розглянули останні дослідження у галузі радіотерапевтичного лікування раку МЗ, включаючи його посилення у разі захворювань високого ризику та можливості прискореного фракціонування, часткового опромінення МЗ та пропуску опромінення у разі захворювань низького ризику. Окреслили можливості молекулярного профілювання для інформувати про ухвалення рішень щодо первинної променевої терапії та повторного опромінення [121].

Uradhyay, Vazan (2023) – провели огляд літературних джерел останніх 20 років та охарактеризували сучасні досягнення у терапії раку МЗ, зокрема у радіаційній біології [229].

Vieira et al. (2022) – розглянули схеми системного протипухлинного лікування у пацієнтів з метастатичним раком МЗ в реальній клінічній практиці в Європі з 2016 року, щоб оцінити, чи відображають вони клінічні рекомендації та останні зміни в доступних варіантах лікування. Установили, що найновіші розробки в лікуванні пацієнтів з метастатичним раком МЗ відображаються у схемах лікування, що спостерігаються в реальній практиці [217].

Kunde et al. (2022) – теоретично розглянули потенціал наночастинок альбуміну, розроблених для доставки хіміотерапевтичних ліків, та їхній цілеспрямований підхід до лікування раку МЗ. Також звернули увагу на різні багатофункціональні методи лікування, доступні з використанням наночастинок альбуміну як терапевтичних засобів для лікування раку МЗ [155].

Ye et al. (2023) – провели огляд клінічних розробок та останніх досягнень у цільовій терапії та імунотерапії раку МЗ. Окрім успішних випадків застосування,

охарактеризували проблеми та перспективи такого підходу до терапії з метою надання об'єктивної оцінки та окреслення потенційних груп пацієнтів [79].

Costa et al. (2021) – проаналізували способи застосування математичних моделей у пошуку стратегій лікування раку МЗ. Сучасні дослідження вказують на надійність таких моделей та їхній широкий потенціал у застосуванні у клінічній практиці. Також автори надали характеристику деяким моделям, які вже успішно використовуються, зокрема поєднання імунотерапії з препаратами для лікування супутніх захворювань [109].

Wang et al. (2022) – надали огляд сучасних комбінованих терапій, включаючи молекулярно-таргетну терапію, гормональну терапію, імунотерапію та хіміотерапію. Описали молекулярні основи раку МЗ та різні варіанти лікування різних підтипів раку МЗ та перспективи використання інноваційної комбінованої терапії порівняно з традиційними монотерапіями [233].

Gheysen et al. (2024) – здійснили огляд поточних даних щодо використання нового класу препаратів – селективних деградаторів естрогенових рецепторів. Автори проводили огляд не лише за джерелами наукової літератури, а й за результатами поточних клінічних випробувань. Установили, що пероральні селективні деградатори естрогенових рецепторів є перспективним новим класом препаратів, однак потребують уточнення їхньої ролі у терапії поряд зі стандартними ендокринними методами лікування і таргетною терапією [176].

Duso et al. (2020) – розглядають сучасний стан наукових досліджень, а також практичних випадків лікування раку МЗ у чоловіків в ад'ювантній терапії та в метастатичних умовах. Автори також обговорюють біологію та геномне підґрунтя раку МЗ у чоловіків. До огляду літератури були залучені оригінальні дослідження та оглядові статті за період 2010–2019 років [183].

Lalagkas et al. (2024) – зосереджені на виявленні спільних генетичних детермінант між раком МЗ та захворюваннями, що підвищують ризик його виникнення. Використовуючи геномні асоціативні підходи, автори визначили нові мішені для персоналізованої терапії [156].

Gautam et al. (2025) – розглянули сучасні досягнення у створенні везикулярних наносистем для цільової доставки протипухлинних засобів у разі раку МЗ.

Автори аналізують ефективність ліпосом та екзосом у поліпшенні біодоступності ліків [195].

dos Reis et al. (2025) – провели аналіз лікарських взаємодій у пацієток із раком МЗ, які отримують полікомпонентну терапію. Автори описали вплив фармакокінетичних і фармакодинамічних факторів на ефективність лікування [118].

Basin et al. (2023) – узагальнили новітні фармакологічні розробки для лікування раку МЗ, зокрема таргетні препарати та імуномодулятори. Також автори звернули увагу на подолання лікарської резистентності [88].

Tang (2025) – надав узагальнений огляд сучасних наноформуляцій для лікування раку МЗ, включно з полімерними, ліпідними та металоксидними наночастинками, що покращують контрольоване вивільнення ліків і біосумісність [219].

Addissouky et al. (2024) – демонструють інноваційні напрями в лікуванні раку МЗ, включно з персоналізованою медициною, геномними підходами та штучним інтелектом для оптимізації терапевтичних стратегій [76].

Kong et al. (2024) – аналізують роль адипоцитів у мікрооточенні раку МЗ, досліджують їхній вплив на прогресування пухлин і потенціал як терапевтичної мішені [77].

Basharat et al. (2025) – розглядають механізми розвитку лікарської резистентності в раку МЗ та новітні нанотерапевтичні підходи для її подолання, зокрема через контрольоване вивільнення препаратів [87].

Sharifi-Ardani et al. (2024) – навели огляд наносистем для куркуміну в терапії раку МЗ, розглянули переваги ліпосомальних, полімерних і мікелярних форм у підвищенні біодоступності [170].

Agarwal et al. (2024) – провели огляд сучасних антитілзалежних кон'югатів у лікуванні раку МЗ, розглянули їхню специфічність, механізм дії та клінічні результати [80].

Davis et al. (2025) мпроаналізували нові терапевтичні підходи із застосуванням антитілзалежних кон'югатів, які поєднують селективність біологічних агентів і потужність цитотоксичних препаратів [174].

Saha and Gautam (2025) – узагальнили принципи таргетної терапії раку МЗ, розглянули сучасні молекулярні мішені, механізми дії та перспективи індивідуалізованого лікування [202].

Розроблення альтернативних схем фармакокорекції патологій молочних залоз

Shao et al. (2022) – запропонували новий підхід до лікування метастатичних уражень у разі раку МЗ з використанням наночастинок для цільової доставки ліків [208].

Ashrafizadeh et al. (2023) – так само пропонують використання наноносіїв для доставлення хіміотерапевтичних препаратів, що сприятиме збільшенню цитотоксичності проти клітин пухлини МЗ та запобігатиме розвитку резистентності. Також розглядають наноносії як допоміжний діагностичний метод (у виявленні біомаркерів) [171].

Shirley (2024) – пропонує введення нового перорального препарату до схеми комплексного лікування різних видів раку, зокрема – МЗ. Пропозиція обґрунтована даними клінічних випробувань препарату, а також відомостями про його схвалення у США [209].

Segovia-Mendoza et al. (2021) – розглянули доклінічні та клінічні дослідження комбінації кальцитріолу з різними онкологічними препаратами, підкреслюючи його основні терапевтичні переваги та можливості для лікування раку МЗ. Установили, що кальцитріол у поєднанні з різними видами протипухлинних препаратів посилює їхні корисні ефекти адитивним або синергічним чином, однак визнаний ад'ювантний режим лікування на основі кальцитріолу ще не повністю розроблений [105].

Song et al. (2021) – запропонували напрями для РНК-терапії у разі раку МЗ. Теоретичним підґрунтям є опис класифікації, механізмів, переваг та проблем РНК-терапії. Як підтвердження доцільності такої терапії надали результати клінічних випробувань РНК-таргетної терапії та розроблення протипухлинних РНК-препаратів [213].

Все частіше в наукових літературних джерелах трапляються відомості про введення до схем лікування або розроблення нових препаратів для лікування раку МЗ на основі ЛРС. Такий підхід зумовлений пошуком більш безпечних і селективних засобів, здатних зменшувати токсичний вплив традиційної хіміо- та променевої терапії. Біоактивні сполуки рослинного походження, зокрема флавоноїди, алкалоїди, терпеноїди та фенольні кислоти, демонструють виражену антипроліферативну, проапоптотичну та антиоксидантну активність. Дослідження цих компонентів відкриває перспективи створення нових фармакологічних агентів, які можуть діяти як допоміжні або самостійні засоби у комплексній терапії онкопатологій [138, 139, 145, 148, 160, 180, 188, 194, 198, 203, 210, 212, 215, 216, 223, 224, 228].

Опис результатів доклінічних та клінічних випробувань нових препаратів

Zhang et al. (2025) – дослідили терапевтичний потенціал ЛЗ, спрямованих на фероптоз, у лікуванні раку МЗ. Автори розглядають молекулярні механізми індукції фероптозу, його взаємодію із сигнальними шляхами пухлинних клітин і можливість використання фероптозмодулювальних препаратів для подолання резистентності до хіміотерапії [128].

Mostary et al. (2021) – провели клінічну оцінку ефективності різних медикаментозних варіантів лікування масталгії у пацієток із фіброзно-кістозною хворобою МЗ. Автори порівняли гормональні та нестероїдні засоби, виявивши відмінності у зменшенні больового синдрому та частоті побічних ефектів [169].

Shahcheraghi et al. (2025) – дослідили біологічні ефекти кроцину, природного каротиноїду, на проліферацію, ангіогенез і запалення у клітинах раку МЗ. Автори виявили синергічну дію кроцину з протипухлинними препаратами [222].

Wu et al. (2025) – проаналізували протипухлинну активність кверцетину, підкреслили його антиоксидантні, антипроліферативні та протиангіогенні властивості. Звернули увагу на потенціал наноформ кверцетину для підвищення терапевтичної ефективності [192].

San and Ngai (2025) – вивчили синергічний протипухлинний ефект комбінацій куркуміну з хіміотерапевтичними препаратами, показавши посилення апоптозу і зниження токсичності лікування [206].

O'Shaughnessy et al. (2021) – досліджували переваги комбінування пертузумабу і трастузумабу для підшкірного введення у затосуванні у пацієнток з раннім раком МЗ, які завершили неоад'ювантну терапію. Установили, що більшість пацієнтів надавали перевагу підшкірному введенню комбінації ліків порівняно з внутрішньовенним введенням. Підшкірне введення загалом добре переносилося, негативні наслідки зафіксовані не були [187].

Xu et al. (2021) – проводили відкрите, рандомізоване, контрольоване дослідження третьої фази з метою оцінювання ефективності та безпеки піротинібу з капецитабіном після попереднього лікування трастузумабом. Виявили, що комбінація піротинібу з капецитабіном може бути використана як альтернативний варіант терапії раку МЗ після прийому трастузумабу [191].

Yu et al. (2020) – під час проведення клінічних досліджень установили, що режим лікування паклітакселом з карбоплатином є ефективним альтернативним ад'ювантним методом хіміотерапії для пацієнтів з операбельним раком МЗ. Однак чутливість до платини різних підгруп захворювання потребує уточнення [122].

Експериментальні дослідження з розроблення складу нових препаратів

Mir (2025) – висвітлює роль ретиноїдів як перспективних антиканцерогенних агентів у разі раку МЗ, розглядаючи їхній вплив на клітинну диференціацію, апоптоз і регуляцію генів [167].

Colaco et al. (2025) – досліджують застосування мікроголок як інноваційної платформи для транспортування наночастинок у терапії раку МЗ, демонструють підвищену ефективність такого доставлення ЛЗ [164].

Jurj et al. (2025) – описують використання обчислювальних методів репозиціонування ліків для відкриття нових терапевтичних агентів проти раку МЗ, підкреслюючи ефективність інтелектуальних алгоритмів аналізу даних [197].

Rajrani and Kurup (2025) – розробили нанокохлеатні системи із завантаженням метотрексату для лікування раку МЗ, продемонстрували оптимізовану ефективність інкапсуляції та контрольоване вивільнення ЛЗ [193].

Li (2025) – дослідив системи доставки ЛЗ на основі наночастинок для терапії раку МЗ, акцентував увагу на параметрах стабільності, ефективності транспортування та контролі вивільнення [158].

Bolledla and Bakshi (2025) – представили оптимізований підхід до створення наноспонжів, інкапсульованих абемациклібом, для поліпшення кінетики вивільнення та цитотоксичності проти клітин раку МЗ [94].

Ahmadi et al. (2022) – розробили склад ніосоми, завантаженої летрозолом, та вивчили протираковий ефект *in vitro* на лініях клітин раку МЗ MCF-7, MCF10A та MDA-MB-231. Результати показали, що ніосоми можуть бути перспективним носієм ліків для доставлення летрозолу до ракових клітин [147].

Kumari et al. (2021) – провели дослідження з розробки наночастинок на основі комбінації полігліцерол – яблучна кислота – додекандіова кислота з куркуміном для лікування раку МЗ. Протипухлинна активність була доведена *in vitro* на лініях клітин раку МЗ MCF-7 та MDA-MB-231 [182].

Juan et al. (2020) – дослідження розкривають суть використання наноносіїв, кон'югованих з антитілами, які здатні доставляти ліки до органів-мішеней у незмінному стані, контролювати вивільнення, а також сприяти зменшенню токсичності ліків. Окрім того, наноносії, кон'юговані з антитілами, продемонстрували оптимальну активність у клінічних умовах [83].

Behl et al. (2023) – дослідження спрямовані на інкапсуляцію або біокон'югацію хіміотерапевтичних речовин з наночастинками для цільового доставлення ліків у разі раку МЗ. Такі препарати є більш безпечними та не менш ефективними і цілком можуть прийти на заміну наявним протипухлинним лікам [89].

Mi et al. (2021) – провели дослідження з поліпшення розчинності байкаліну з метою удосконалення його протипухлинної активності. Розробили наносистему доставки з цеолітним імідазольним каркасом. За допомогою досліджень *in vitro* та *in vivo* підтвердили ефективність розробленої системи [131].

Фармакокорекція доброякісних патологій молочних залоз

Літературний огляд наявних методів фармакокорекції патологій молочних залоз

Chukhraev et al. (2022) – за допомогою аналізу літературних джерел установили взаємозв'язок між стресом та захворюваннями жіночої репродуктивної системи, запропонували метод реабілітації пацієнток з мастопатією, що виникла

внаслідок психоемоційного стресу, заснований на використанні комплексного підходу (реабілітаційно-профілактичний метод) [108].

Завізіон (2024) – провів огляд сучасних наукових літературних джерел щодо проблеми доброякісних змін МЗ та рекомендацій до терапії на основі доказових джерел. Автор порушив проблеми щодо складності розмежування нормального та патологічного стану, окреслив основні методи діагностики та лікування фіброзно-кістозних змін МЗ, гінекологічних захворювань, що супроводжуються цією патологією, та генетичних передумов, а також навів характеристику основних компонентів рослинних препаратів, що використовуються для лікування фіброзно-кістозних змін МЗ [27].

Подольський Вл. В., Подольський В. В. (2021) – дослідження спрямовані на вивчення впливу гормонального дисбалансу, який виникає внаслідок порушення синтезу метаболітів естрадіолу, на розвиток патологій МЗ та інших органів репродуктивної системи. У результаті проведених досліджень запропоновано використання негормональних фітотерапевтичних комплексів на основі БАР індол-3-карбінолу, екстракту барбарису та поліфенолів, що нормалізують антипроліферативну активність естрогенів [55].

Zuikina et al. (2021) – досліджували етіологію та поширеність мастопатії у світі, а також підходи до її класифікації. Автори провели порівняльний аналіз діагностичних ознак вузлової та дифузної мастопатії і визначили стратегічні напрями фармакокорекції [225].

Sokolik et al. (2022) – провели аналіз та узагальнення даних фахової літератури і власного досвіду лікування пацієнток з патологіями жіночої репродуктивної системи, зокрема з фіброзно-кістозною хворобою МЗ, фітотерапевтичними методами, враховуючи вплив лікарських рослин на різні ланки патогенезу захворювання. На основі проведеного дослідження розробили рекомендації щодо вдосконалення та перспектив використання фітотерапії в лікуванні тієї чи іншої патології [211].

Розроблення альтернативних схем фармакокорекції патологій молочних залоз

Bobritska et al. (2024) – провели дослідження можливостей оптимізації лікування дисгормональних захворювань МЗ та оцінили ефективність фітоселективної

терапії препаратом Тазалок. Установили, що монотерапія препаратом Тазалок є високоефективним методом лікування, що приводить до функціональних та органічних змін у МЗ, а також сприяє зменшенню больового синдрому та ехографічних ознак захворювання, тож може бути рекомендований як альтернативна терапія [144].

Yadav et al. (2023) – у пошуках безпечної та ефективної альтернативи лікуванню фіброзно-кістозного захворювання МЗ досліджували вплив аюрведичних комбінацій на цей патологічний стан. Установили, що найбільш ефективним є комплексний підхід до лікування [70].

Alipour et al. (2021) – досліджували метформін як альтернативну стратегію лікування фіброзно-кістозної хвороби МЗ. Отримали результати, які свідчать про певну ефективність метформіну, однак автори пропонують проведення подальших досліджень з метою підтвердження отриманих результатів [163].

Yeszhan et al. (2021) – вивчали вплив різних концентрацій даназолу на окисно-відновне фосфорилування клітин МЗ Mcf10a у жінок з фіброзно-кістозною мастопатією. За результатами проведених досліджень запропонували даназол як альтернативну терапію мастопатії [232].

Опис результатів доклінічних та клінічних випробувань нових препаратів

Guseynov et al. (2024) – вивчали фармакологічну дію та ефективність препарату Младомастон (вітексу священного екстракт, зеленого чаю екстракт, індол-3-карбінол, ізофлавоної сої, транс-ресвератрол). Установили, що за три місяці прийому препарат забезпечує достатню ефективність, сприяє зменшенню больових відчуттів у МЗ та вираженості проліферативних процесів у тканині МЗ. Висока ефективність препарату Младомастон дозволяє рекомендувати його для ширшого клінічного застосування в консервативному лікуванні фіброзно-кістозної мастопатії [136].

Saadat et al. (2022) – провели порівняльну оцінку ефективності даназолу, а також комбінації даназолу з олією примули вечірньої у лікуванні фіброзно-кістозної хвороби МЗ. Інтерпретацію результатів здійснювали за впливом препаратів на масталгію. Отримані результати свідчать про перевагу даназолу як монопрепарату [201].

Godazande et al. (2021) – провели рандомізоване подвійне сліпе клінічне дослідження щодо впливу олії льону на інтенсивність болю та вузлуватість МЗ порівняно з вітаміном Е. Дослідження показало, що олія льону та вітамін Е можуть бути ефективними для полегшення болю в грудях та зменшення вузлуватих утворень з мінімальними побічними ефектами порівняно з вихідним рівнем. Однак між цими двома засобами в межах проведеного дослідження немає суттєвих відмінностей [221].

Meliboyeva et al. (2021) – провели дослідження щодо вирішення проблеми лікування пацієнок з поєднаною патологією матки та МЗ, запропоновано з цією метою використовувати у комплексному лікуванні препарат Нодинорм, основною діючою речовиною якого є індол-3-карбінол [107].

Dolatshahi et al. (2024) – провели інтервенційне дослідження щодо ефектів мелатонінової терапії у жінок із фіброзно-кістозною хворобою МЗ. Було доведено зниження клінічних симптомів і поліпшення гормонального профілю без суттєвих побічних реакцій [123].

Експериментальні дослідження з розроблення складу нових препаратів

С. Зуйкіна, Л. Вишневська (2020) – провели дослідження з вивчення показників якості та дослідження стабільності розробленого лікарського рослинного збору для комплексної терапії мастопатії в процесі зберігання. Установлено, що препарат залишається стабільним впродовж двох років зберігання у прохолодному місці та за кімнатної температури [28].

На основі результатів проведеного дослідження можна зробити висновок, що більшість наукових публікацій присвячена огляду літературних джерел щодо особливостей терапії як злоякісних, так і доброякісних патологій МЗ. Однак, порівняно з інформацією про нові препарати для лікування раку МЗ, менше публікацій присвячено розробленню нових ЛЗ для лікування доброякісних захворювань МЗ. Це підкреслює необхідність подальших досліджень у цій галузі, зокрема розробки пероральних препаратів, що містять АФІ рослинного походження, які є невід'ємною частиною комплексного лікування доброякісних патологій МЗ [110].

3.2 Дослідження вітчизняного фармацевтичного ринку щодо наявності препаратів на основі лікарської рослинної сировини для лікування мастопатії

Виведення на ринок нової фармацевтичної продукції є серйозним викликом. Інновації, від яких залежить ріст і розвиток фармацевтичних компаній, вимагають технологічних знань, розумних стратегічних, організаційних та управлінських рішень. Крім того, потрібні додаткові активи для сприяння виробництву, маркетингу, продажу та розповсюдженню оригінальних ЛЗ.

Наукове прогнозування необхідності розробки оригінального ЛЗ рослинного походження для лікування мастопатії базується на потребі населення у доступному та ефективному препараті, який за правильного дозування виявляє нижчий токсичний вплив на організм людини, має меншу кількість протипоказань, виражених побічних ефектів, терапевтична дія настає повільніше, але є тривалою.

Проведені дослідження узагальнено у вигляді запропонованого алгоритму дослідження для обґрунтування розробки оригінального комплексного препарату, який наведено в табл. 3.1.

Таблиця 3.1

Алгоритм дослідження для обґрунтування розробки оригінального комплексного препарату

Напрямок досліджень	Результати проведених досліджень
1	2
Аналіз захворювань МЗ	За міжнародною класифікацією хвороб, до захворювань МЗ відносять групу GB20 Доброякісне захворювання молочної залози
Характеристика етіології мастопатії	За причинами розрізняють: спадковість, ендокринна патологія (гіпо- та гіпертиреоз, дисфункція гіпоталамуса і гіпофіза, робота надниркових залоз, печінки, підшлункової залози), стрес, акушерський анамнез (ранній клімактеричний період, порушення менструального циклу, множинні аборти)

1	2
Визначення симптоматики мастопатії	Тупий біль, підвищена щільність окремих ділянок МЗ, їхня неоднорідність, пальпація утворень круглої форми, виділення із сосків (від прозорих до гнійних)
Визначення загальних підходів до зменшення захворюваності мастопатії як передракового стану	Уніфікований клінічний протокол «Рак молочної залози» (Наказ МОЗ України № 396 від 30.06.2015 р.)
Формування переліку груп ЛЗ, які застосовуються для лікування мастопатії	G Засоби, що впливають на сечостатеву систему та статеві гормони G02 Інші гінекологічні засоби G02C Інші засоби, що застосовуються в гінекології G02C X Інші засоби, що застосовуються у гінекології G02C X03 Плоди прутняку звичайного G02C X10** Інші G03 Гормони статевих залоз і препарати, що застосовуються у разі патології статевої сфери G03X Інші статеві гормони та засоби, що впливають на статеву сферу G03X A Антигонадотропні засоби і подібні препарати G03X A10** Різні препарати
Формування переліку груп ДД, які застосовуються для лікування мастопатії	12. Дієтичні добавки до продуктів харчування, що впливають на гуморальні фактори регуляції обміну речовин 12.3. Дієтичні добавки для зниження ризику функціональних порушень жіночих циклічних процесів
Маркетинговий аналіз Державного реєстру ЛЗ України та ДД	У переліку проаналізовано 11 торгових найменувань ЛЗ та 34 ДД за наведеними групами АТС, які загруповані за фармакотерапевтичною дією
Маркетинговий аналіз ЛЗ та ДД на основі ЛРС, які застосовують для лікування мастопатії	Проведений аналіз ЛЗ та ДД за складом, виробником і фармакотерапевтичною дією

У Міжнародній класифікації хвороб МКХ-11, розробленій Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ), захворюванням МЗ присвячені такі рубрики: GB20 Доброякісне захворювання молочної залози, GB20.0 Фіброзно-кістозна зміна, GB20.1 Фіброаденоз молочної залози, GB20.Y Інші уточнені доброякісні

захворювання молочної залози, GB20.Z Доброякісне захворювання молочної залози, неуточнене. Основні положення, що висвітлюються: причини та наслідки захворювань МЗ і смерті жінок у всьому світі; клінічні терміни, що є основою для медичних записів; статистичні дані, що лежать в основі таких важливих функцій, як платіжні системи, планування послуг, управління якістю та безпекою та дослідження медичних послуг [142, 143].

В уніфікованому клінічному протоколі первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Рак молочної залози», затверджений Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 30.06.2015 р. № 396, зосереджено увагу на основних етапах профілактики раку МЗ. Профілактика полягає у ранньому виявленні доброякісної гормональної дисрегуляції МЗ та своєчасній корекції гормонального дисбалансу, що є передумовою розвитку пухлини. Рекомендовано здійснювати клінічне обстеження МЗ 1 раз на три роки лікарем загальної практики та регулярну методику самообстеження МЗ. Доведено, що якщо жінка регулярно проводить самоогляд, у неї менше шансів виявити ракові утворення розміром 2 сантиметри чи більше або метастази в лімфатичних вузлах. Для специфічної третинної профілактики передбачено призначення гормональної терапії на термін до 5 років жінкам у менопаузі, що знижує ймовірність рецидиву пухлини [35, 37, 56, 59].

Для втілення положень протоколу застосовується низка ЛЗ, переважна більшість з яких дороговартісні гормональні, синтетичні ліки та ДД, що не пройшли повний спектр випробовувань, а тому не можуть гарантувати ефективність, безпеку та відсутність побічних ефектів.

Результати дослідження співвідношення зареєстрованих на вітчизняному фармацевтичному ринку ЛЗ та ДД наведено на рис. 3.6.

З метою маркетингового обґрунтування розробки оригінального ЛЗ для лікування фіброзно-кітозної хвороби МЗ нами проведений аналіз ринку ЛЗ, що застосовуються в комплексному лікуванні фіброзно-кітозної хвороби МЗ, нами виділено групи ЛЗ за АТС-класифікацією. ЛЗ для лікування симптомів мастопатії належать до груп з класу G, засоби, що впливають на сечостатеву систему та статеві гормони.

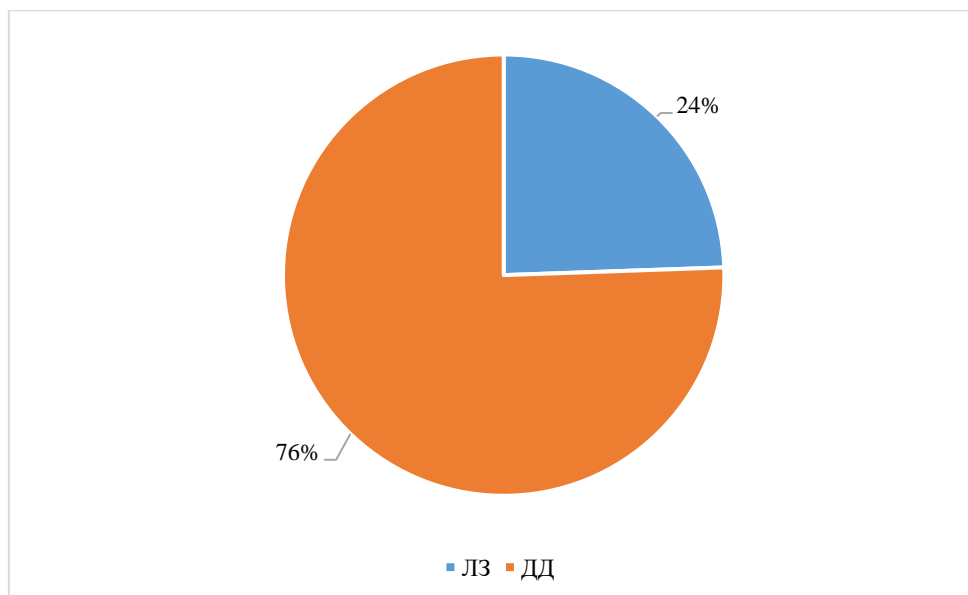


Рис. 3.6 Співвідношення зареєстрованих ЛЗ та ДД на вітчизняному фармацевтичному ринку

На першому етапі маркетингових досліджень проаналізовано Державний реєстр лікарських засобів України та інформаційно-довідкове видання «Компендіум» станом на жовтень 2023 року [17, 33].

Для аналізу обрані препарати з 2 груп за АТС-класифікацією і 3 підгруп препаратів, які застосовуються у лікуванні фіброзно-кістозної хвороби, загалом 11 торгових найменувань ЛЗ, які мають протизапальну дію та нормалізують рівень статевих гормонів, та 34 торгові найменування ДД, компоненти яких сприяють підтримці функціонального стану жіночих репродуктивних органів і здоров'я МЗ.

Результати маркетингового аналізу зареєстрованих в Україні ЛЗ для лікування фіброаденоматозу МЗ наведено у табл. 3.2.

Результати проведених досліджень свідчать, що мастопатія є не запальним захворюванням, яке потребує комплексного лікування симптоматичними ЛЗ. На ринку України зареєстровано 11 торгових назв ЛЗ, які застосовуються в лікуванні мастопатії. 3-поміж ЛЗ з протизапальною, нормалізують дією на рівень статевих гормонів перше місце посідають ЛЗ на основі *Vitex agnus-castus* 46 %, ЛФ – таблетки і 55 % виробництва Німеччина [41, 46, 238].

**Результати маркетингового аналізу зареєстрованих в Україні
лікарських засобів для лікування мастопатії**

Основна діюча речовина (МНН), %	Лікарська форма, %	Країна- виробник, %	Основна фармако- терапевтична дія
% від загальної кількості зареєстрованих			
<u>G03X A Антигонадотропні засоби і подібні препарати</u>			
G03X A10** Різні препарати			
(9 торгових найменувань)			
Vitex agnus-castus (50 %)	Таблетки (56 %)	Україна (11 %)	Протизапальна, нормалізація рівня статевих гормонів
Paraguay Jaborandi (17 %)	Краплі (33 %)	Німеччина (56 %)	
Sanguinaria canadensis (17 %)	Гранули (11 %)	Польща (11 %)	
Conium maculatum (8 %)		Австрія (22 %)	
Phytolacca decandra (8 %)			
<u>G02C X Інші засоби, що застосовуються у гінекології</u>			
G02C X03 Плоди прутняку звичайного			
G02C X10** Інші			
(2 торгові найменування)			
Vitex agnus-castus (34 %)	Таблетки (50 %)	Німеччина (50 %)	Нормалізація рівня статевих гормонів, протизапальна, се- дативна
Chamaelirium luteum (33 %)	Краплі (50 %)	Великобританія	
Lilium lancifolium (33 %)		(50 %)	

До підгрупи G03X A10** Різні препарати увійшло 9 торгових найменувань, з-поміж яких найбільший відсоток належить діючій речовині Vitex agnus-castus (50 %), друге місце посідає Paraguay Jaborandi (17 %) та Sanguinaria canadensis (17 %). З-поміж ЛФ найбільші відсотки мають таблетки (56 %). Виробник цієї групи Німеччина (56 %).

Підгрупи G02C X03 Плоди прутняку звичайного та G02C X10** Інші представлені 3 активними речовинами Vitex agnus-castus (34 %) – таблетки, Chamaelirium luteum (33 %) та Lilium lancifolium (33 %) – краплі оральні.

Загалом в обраних групах зареєстровано 11 торгових найменувань ЛЗ, що мають вплив на патологічні процеси в МЗ, знижують концентрацію пролактину в крові і відновлюють баланс статевих гормонів.

Ціна на ЛЗ коливається від 80,00 до 1490,00 грн (за даними на момент 2023 року) [218].

Наступним етапом роботи було вивчення ДД для зниження ризику захворювання мастопатії. За класифікацією ДД дослідили категорію 12.3. «Дієтичні добавки для зниження ризику функціональних порушень жіночих циклічних процесів. Харчові продукти спеціального дієтичного споживання, що призначаються для зниження ризику захворювання».

Результати маркетингового аналізу зареєстрованих в Україні ДД для зниження ризику захворювання мастопатії наведена у табл. 3.3.

Таблиця 3.3

Результати маркетингового аналізу зареєстрованих в Україні дієтичних добавок для зниження ризику захворювання мастопатії

Основна діюча речовина (МНН), %	Форма випуску, %	Країна- виробник, %	Основна фармако- терапевтична дія
% від загальної кількості зареєстрованих			
<u>12.3. Дієтичні добавки для зниження ризику функціональних порушень жіночих циклічних процесів</u>			
(34 торгові найменування)			
Індол-3-карбінол (44 %)	Таблетки (20 %)	Україна (76 %)	Протизапальна, протипухлинна, розсмоктувальна
Vitex agnus-castus (11 %)	Капсули (59 %)	Індія (6 %)	
Orthilia secundu (9 %)	Краплі (15 %)	Німеччина (3 %)	
Rhodiola quadrifida (12 %)	Фіточаї (6 %)	Китай (3 %)	
3,3'-дііндолілметан (12 %)		Італія (3 %)	
Comarum palustre (3 %)		Болгарія (3 %)	
Dioscorea villosa (3 %)		Боснія і Герцего- вина (3 %)	
Capsella bursa-pastoris (3 %)		Австрія (3 %)	
Scrophularia ningpoensis (3 %)			

З-поміж ДД з протизапальною, протипухлинною, розсмоктувальною дією зареєстровано 44 % позицій на основі індол-3-карбінолу в різних ЛФ: 59 % – капсули, 20 % – таблетки, 15 % – краплі, 6 % – фіточаї. Більшість зазначених ДД виробляються в Україні.

На фармацевтичному ринку України зареєстровано 34 найменування ДД, що мають протизапальну, протимікробну, протипухлинну, розсмоктувальну, знеболювальну та сечогінну дію (рис. 3.7) [46].

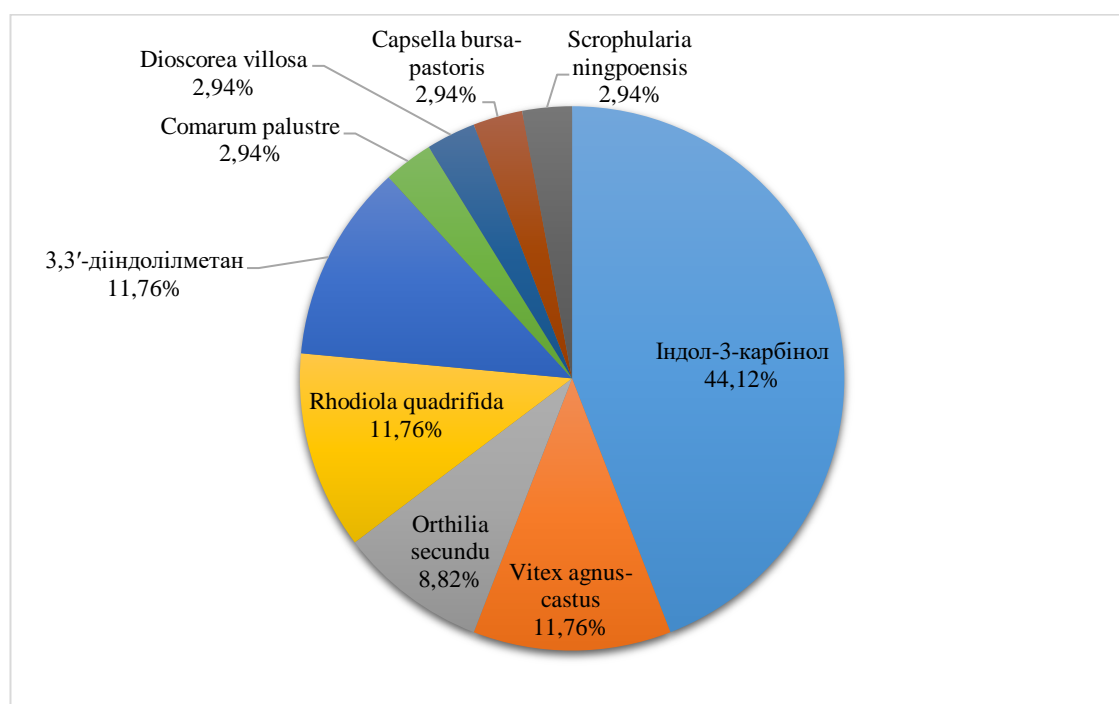


Рис. 3.7 Розподіл ДД з категорії 12.3. «Дієтичні добавки для зниження ризику функціональних порушень жіночих циклічних процесів» за основною діючою речовиною

За ЛФ переважну більшість становлять капсули – 59 %.

Проведена сегментація категорії ДД, яка реалізуються в аптеках, засвідчила найбільший відсоток БАР рослинного походження.

Аналіз ринку ДД за країнами-виробниками показав, що найбільша кількість (75 %) позицій виробляється в Україні. Проте слід зазначити: незважаючи на те, що фармацевтичний ринок України характеризується широтою асортименту вітчизняних ДД, за складом та ЛФ велика кількість з них є ідентичними. До прикладу,

ДД «Борова матка» та «Червона щітка» випускаються підприємствами «Фітобіотехнології, Україна» «ТОВ «Ботаніка», ПрАТ «Ліктрави», «ТОВ Ключі Здоров'я» [47, 237].

На сьогодні ДД часто позиціонують як «натуральні», що не завжди є синонімом «безпечний». Загалом основними ризиками ДД є недостатнє вивчення специфічної дії, відсутність вивчення ефектів, що виникають у разі поєднання компонентів, специфіка реєстрації ДД згідно із законодавчими нормами. Відсутність клінічних досліджень ДД, вивчення біодоступності, фармакокінетичних та фармакодинамічних параметрів потенційно складають певні серйозні ризики для здоров'я пацієнток [10, 11, 66].

Вартість ДД лежить у межах від 58,25 до 1538,23 грн (за даними 2023 року) [218].

У підсумку, за результатами проведених маркетингових досліджень нами виділені основні складові конкурентоспроможності нового ЛЗ для терапії мастопатії: фармакотерапевтична – забезпечення комплексної дії за рахунок складу та дії на різні етіологічні чинники; технологічна – технологія покроково відтворювана, дослідження гранул регламентовано ДФУ; фізична – достатня сировинна база та можливість вітчизняного виробництва препарату; економічна – значно нижча ціна за ціни ДД та ЛЗ закордонного виробництва; безпекова – наявність комплексу природних БАР рослинних екстрактів дасть змогу отримати ЛП пролонгованої дії з мінімальною кількістю побічних ефектів [32, 38].

Висновки до розділу 3

1. Аналіз світових публікацій виявив недостатню кількість досліджень, присвячених безпосередньо розробленню нових ЛЗ для лікування мастопатії, що свідчить про актуальність розробки ефективних і безпечних ліків. Комплексний склад БАР у складі ЛРС забезпечує мультиспрямовані механізми дії ЛП на основі фітосубстанцій, що забезпечує ефективність та комплексну дію фітопрепаратів.

2. Результати маркетингового аналізу фармацевтичного ринку України підтвердили обмежену наявність препаратів на основі ЛРС для лікування мастопатії, що обґрунтовує доцільність створення нового перорального ЛЗ у формі гранул

комплексної дії. Встановлено, що асортимент ЛЗ є обмеженим (11 торгових найменувань) із переважанням таблетованих форм (55 %) та імпортного виробництва (55 % – Німеччина), тоді як сегмент ДД є значно ширшим (34 найменування) із переважанням капсульних форм (59 %) та вітчизняного виробництва (75 %).

Результати експериментальних досліджень цього розділу наведено в таких публікаціях:

1. Palyvoda, P., Zuikina, S., Yakovenko, V., Vodnar, L., Shmalko, O. Current state of scientific research on pharmacological correction of mammary gland pathologies (a scoping review). *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2025. № 6 (58) P. 71–82.

2. Паливода П. В., Зуйкіна С. С. Перспективи використання грануляції при розробленні лікарських засобів. *Сучасні досягнення фармацевтичної справи* : зб. наук. пр. Харків : НФаУ, 2022. Вип.1. С. 187–190.

3. Зуйкіна С., Паливода П. Маркетингове обґрунтування виведення на фармацевтичний ринок України оригінального лікарського засобу рослинного походження для лікування мастопатії. *Annals of Mechnikov Institute*. 2023. № 4. С. 116–121.

4. Zuikina S., Palyvoda P. Phytopreparations for treatment of mastopathy. *Prospects for the development of biology, medicine and pharmacy* : IX International scientific conference of young scientists and students, 8-9 December. 2022. Vol. 7(4/98). P. 50–52.

5. Паливода П. В., Зуйкіна С. С. Аналіз використання фітопрепаратів в комплексній терапії мастопатії. *Проблеми та досягнення сучасної біотехнології*: матеріали III Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 24 берез. 2023 р. Харків : НФаУ, 2023. С. 300–301.

6. Zuikina Svitlana, Palyvoda Polina. Dietary supplements for the treatment of mastopathy. *5th International conference on gastronomy, nutrition and dietetics*, 11-13 November, 2023. Istanbul, 2023. P. 308.

7. Паливода П. В., Зуйкіна С. С. Маркетингові дослідження з розробки оригінального лікарського засобу на основі фітоекстрактів для комплексного лікування мастопатії. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : матеріали III Міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. 100-річчю з дня народж. Д. П. Сала, 24 листоп. 2023 р. Харків : НФаУ, 2023. С. 408–409.

8. Маркетингове обґрунтування виведення на фармацевтичний ринок України оригінального лікарського засобу рослинного походження для лікування мастопатії / наукова стаття : Свідоцтво про авторське право на твір. Україна. № 126633 / П. В. Паливода, С. С. Зуйкіна (дата реєстрації: 21.05.2024).

РОЗДІЛ 4

ФАРМАЦЕВТИЧНЕ РОЗРОБЛЕННЯ ГРАНУЛ КОМПЛЕКСНОЇ ДІЇ НА ОСНОВІ РОСЛИННИХ ЕКСТРАКТІВ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ МАСТОПАТІЇ

4.1 Отримання рослинних екстрактів

4.1.1 Обґрунтування вибору видів лікарської рослинної сировини

Вибір видів ЛРС здійснювали з урахуванням таких критеріїв:

- наявність у складі ЛРС БАР, фармакологічна дія яких відповідає основним патогенетичним ланкам мастопатії: гормономодельовальна, протизапальна, антиоксидантна;
- можливість стандартизації сировини за фармакопейними показниками якості;
- сумісність компонентів у складі фітокомпозиції та доцільність їхнього комбінування з позицій фармакологічної дії;
- придатність ЛРС до екстрагування з одержанням сухих екстрактів;
- технологічна доцільність використання сухих екстрактів для подальшого гранулювання та забезпечення відтворюваності показників якості готової лікарської форми.

Мастопатія є поліетіологічним захворюванням, розвиток якого пов'язаний з порушенням гормонального гомеостазу, дисбалансом естрогензалежної регуляції, хронічними запальними процесами, набряком тканин, порушенням мікроциркуляції та інтенсифікацією процесів вільнорадикального окиснення. У зв'язку з багатофакторністю патогенезу доцільним є застосування комплексного підходу до фармакокорекції, спрямованого на вплив на декілька патогенетичних ланок одночасно.

З огляду на зазначене для розроблення складу та технології гранул було обрано такі види ЛРС: конюшини лучної суцвіття, журавлини звичайної плоди, амаранту червонолистого насіння та петрушки посівної листя. Вибір зазначених

компонентів зумовлений особливостями їхнього хімічного складу, наявністю БАР із різноспрямованою фармакологічною дією, а також можливістю їхньої стандартизації та використання у складі сухих екстрактів з подальшим гранулюванням.

Конюшини лучної суцвіття є джерелом ізофлавонів, які виявляють фітоестрогенну та естрогенмодулювальну активність і здатні впливати на гормональні механізми розвитку захворювання [45].

Журавлини звичайної плоди містять комплекс фенольних сполук, зокрема флавоноїди та антоціани, які характеризуються вираженими антиоксидантними та протизапальними властивостями.

Амаранту червонолистого насіння характеризується наявністю БАР, пов'язаних із протизапальною, цитопротекторною та антиоксидантною дією.

Петрушки посівної листя містить флавоноїди та інші фенольні сполуки, які зумовлюють ангіопротекторні, протизапальні та протинабрякові властивості.

Усі вищезазначені види ЛРС містять гідроксикоричні кислоти, що обумовлює їхню виражену протизапальну, антиоксидантну та антипрофіферативну активність. Гідроксикоричні кислоти (кавова, ферулова, р-кумарова, хлорогенова) належать до фенольних сполук, здатних інгібувати перекисне окиснення ліпідів, знижувати рівень активних форм кисню та стабілізувати клітинні мембрани. Реалізація їхньої фармакологічної дії пов'язана з модулюванням ключових сигнальних шляхів запалення, зокрема пригніченням активації NF- κ B, зниженням експресії COX-2, iNOS та прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-6), що обмежує розвиток хронічного запального мікрооточення [140, 141, 173].

З огляду на провідну роль гормонально зумовленої проліферації, оксидативного стресу та персистувального запалення у патогенезі мастопатії, наявність гідроксикоричних кислот у складі фітокомпозиції є патогенетично обґрунтованою. Їхня здатність зменшувати інтенсивність оксидативних ушкоджень і пригнічувати прозапальні сигнальні каскади створює передумови для стабілізації проліферативних процесів та зниження вираженості фіброзно-кістозних змін.

Отже, поєднання зазначених видів ЛРС дозволяє сформувати багатокомпонентну фітокомпозицію з полівекторною фармакологічною дією, що відповідає

сучасним уявленням про комплексну фармакокорекцію мастопатії та є технологічно придатною для отримання сухих екстрактів і створення гранульованої ЛФ.

Відповідність фармакологічної дії обраних видів ЛРС основним патогенетичним напрямом комплексної фармакокорекції мастопатії узагальнено у табл. 4.1.

Таблиця 4.1

**Відповідність фармакологічної дії лікарської рослинної сировини
основним напрямом фармакокорекції мастопатії**

Основні види фармакологічної активності	Конюшини лучної суцвіття	Журавлини звичайної плоди	Амаранту червонолисного насіння	Петрушки посівної листя
Гормоно-модулювальна	++	–	++	++
Антиоксидантна	+	+	+	+
Протизапальна	+	+	+	+
Антипроліферативна	+	–	–	–
Протинабрякова	–	–	–	+
Загальнозміцнювальна	–	+	+	+

З урахуванням обґрунтованого вибору видів ЛРС та їхньої ролі у забезпеченні комплексної фармакокорекції мастопатії наступним етапом роботи стало дослідження показників якості вихідної ЛРС.

4.1.2 Дослідження фармакотехнологічних параметрів лікарської рослинної сировини

На повноту та ефективність процесу екстракції БАР істотно впливають технологічні характеристики ЛРС, зокрема питома маса, насипна маса, об'ємна маса, пористість і порізність сировини, вільний об'єм шару, плинність, кут природного укусу та коефіцієнт водопоглинання. [1, 7]. У зв'язку з цим подальші

дослідження були спрямовані на визначення зазначених показників для ЛРС, що використовувалась для одержання сухих екстрактів з подальшим виготовленням гранульованої ЛФ.

Подрібнення ЛРС є важливим етапом розроблення рослинного ЛЗ, оскільки забезпечує пошкодження структури рослинного матеріалу та збільшення площі контакту з екстрагентом, що сприяє інтенсифікації екстрагування БАР [60]. Подрібнення проводили за допомогою роторного ножового млина РМ–250 з метою отримання сировини з однорідним фракційним складом.

Результати досліджень фракційного складу подрібненої ЛРС наведені у табл. 4.2.

Таблиця 4.2

Фракційний аналіз лікарської рослинної сировини (n = 5, P = 95 %)

Лікарська рослинна сировина	Діаметр сит, мм / Кількість сировини, що пройшла крізь сито, %										
	10	7	5	4,5	3,25	2,0	1,4	1,0	0,7	0,5	Піддон (пил)
Конюшини лучної суцвіття	0,1	0,6	2,3	3,9	9,8	27,6	24,7	21,8	4,6	2,8	1,8
Журавлини звичайної плоди	0,0	0,4	1,9	3,2	8,7	29,4	25,8	20,6	5,2	3,1	1,7
Амаранту червонолистоного насіння	0,0	0,0	0,6	1,4	4,8	22,7	26,9	24,8	9,6	5,7	3,5
Петрушки посівної листя	0,0	0,5	2,1	3,4	8,9	28,7	24,9	21,3	5,1	3,0	2,1

Отримані результати фракційного аналізу свідчать, що основна частина досліджуваної ЛРС (близько 75–85 %) представлена фракціями з розміром частинок 1–3 мм, що відповідає вимогам ДФУ до ступеня подрібнення ЛРС, призначеної для екстракційних процесів [10].

Наступним етапом дослідження рослинної сировини було вивчення технологічних параметрів: питома маса, об'ємна маса, насипна маса, пористість,

нарізність, вільний об'єм шару, плинність, кут природного укусу та коефіцієнт водопоглинання. Технологічні показники сировини проводили за методиками, наведеними у розд. 2.

Результати визначення технологічних параметрів ЛРС наведено у табл. 4.3.

Таблиця 4.3

Технологічні параметри лікарської рослинної сировини (n = 5, P = 95 %)

Досліджуваний параметр, одиниця вимірювання	Лікарська рослинна сировина			
	конюшини лучної суцвіття	журавлини звичайної плоди	амаранту червонолистого насіння	петрушки посівної листя
Вологовміст, %	9,2 ± 0,2	11,1 ± 0,1	5,81 ± 0,1	8,56 ± 0,3
Питома маса (d_n), г/см ³	0,94 ± 0,13	1,42 ± 0,01	0,98 ± 0,12	1,66 ± 0,10
Об'ємна маса (d_o), г/см ³	0,20 ± 0,08	1,16 ± 0,04	0,13 ± 0,06	0,68 ± 0,10
Насипна маса (d_n), г/см ³	0,14 ± 0,04	0,30 ± 0,03	0,11 ± 0,01	0,16 ± 0,03
Пористість сировини (Пс)	0,77 ± 0,12	0,61 ± 0,03	0,92 ± 0,03	1,26 ± 0,03
Порізність шару (Пш)	0,11 ± 0,06	0,75 ± 0,03	0,88 ± 0,01	0,76 ± 0,02
Вільний об'єм шару (V)	0,86 ± 0,11	1,22 ± 0,02	0,86 ± 0,11	1,57 ± 0,03
Плинність, с/100,0 г	49,37 ± 3,15	63,41 ± 1,25	67,32 ± 3,25	51,43 ± 1,25
Кут природного укусу, град.	33,70 ± 0,35	38,10 ± 0,23	33,20 ± 0,11	36,50 ± 0,15
Коефіцієнт водопоглинання (Кв)	2,40 ± 0,11	3,40 ± 0,14	2,00 ± 0,13	2,10 ± 0,10

Усі досліджувані види ЛРС характеризувалися досить високою пористістю, значення якої коливалися в межах 0,6–1,25. Високі показники пористості свідчать про наявність значного об'єму внутрішніх пор у структурі сировини, що створює сприятливі умови для проникнення екстрагенту та вилучення БАР у процесі екстрагування.

Важливим параметром для забезпечення рівномірного змішування компонентів і попередження їхнього розшаровування є об'ємна маса. Для досліджуваних зразків вона відрізнялася і перебувала в межах 0,125–1,162 г/см³, що зумовлено особливостями морфологічної будови окремих видів ЛРС.

Вільний об'єм шару для кожного з досліджуваних зразків мав високі значення (0,85–1,56), що свідчить про необхідність застосування відповідних об'ємів екстрагенту для повного змочування сировини під час її завантаження в екстракційний апарат.

Різниця між питомою та об'ємною масою свідчить про значний об'єм, який займає ЛРС, що необхідно враховувати у разі розрахунку співвідношення ЛРС та екстрагенту, виборі об'єму екстракційного обладнання і особливостей завантаження сировини.

Коефіцієнт водопоглинання перебував у межах 2,0–3,4 та є важливою характеристикою для визначення кількості екстрагенту на наступних етапах технологічного процесу.

Визначені показники дозволяють оцінити технологічні властивості ЛРС та її придатність для подальшого використання у процесах екстрагування.

Дослідження показників якості вихідної ЛРС є важливим етапом розроблення ЛЗ, оскільки за їхніми результатами визначається можливість подальшого використання сировини для одержання сухих екстрактів та виготовлення гранульованої ЛФ. У зв'язку з цим на початковому етапі досліджень було проведено ідентифікацію та оцінку показників якості ЛРС, що застосовувалась для одержання сухих екстрактів.

Випробування ЛРС проводили згідно з методиками, наведеними у розд. 2. Результати досліджень наведені в табл. 4.4 і свідчать про відповідність

досліджуваної сировини вимогам загальних фармакопейних статей ДФУ 2.0, що підтверджує можливість її подальшого використання у технології отримання сухих екстрактів і гранул [10].

Таблиця 4.4

**Результати фармакотехнологічних досліджень
лікарської рослинної сировини, використаної для одержання
сухих екстрактів (n = 5, P = 95 %)**

Показник, розмірність	Лікарська рослинна сировина							
	конюшини лучної суцвіття		журавлини звичайної плоди		амаранту червонолистого насіння		петрушки посівної листя	
	вимоги ДФУ	результат дослі- дження	вимоги ДФУ	результат дослі- дження	вимоги ДФУ	результат дослі- дження	вимоги ДФУ	результат дослі- дження
Втрата в масі під час вису- шування, %	не більше 12,0	9,2 ± 0, 2	–	11,1 ± 0,1	–	7,4 ± 0, 2	не більше 12,0	10,1 ± 0,2
Загальна зола, %	не більше 10,0	7,9 ± 0, 1	–	4,8 ± 0, 2	–	3,6 ± 0, 2	не більше 12,0	9,5 ± 0,3
Зола, не роз- чинна у хлори- стоводневій кислоті, %	не більше 2,0	1,1 ± 0, 1	–	0,9 ± 0, 1	–	0,8 ± 0, 1	не більше 3,0	2,1 ± 0,2
Екстрактивні речовини, % (екстрагент – вода очищена)	не менше 15,0	17,5 ± 0, 2	–	21,8 ± 0, 3	–	12,6 ± 0, 2	не менше 15,0	13,9 ± 0,3
Ідентифікація за ДФУ	На хроматограмі ви- пробовуваного роз- чину проявляється зона формонетину у вигляді жовтаво- оранжевої флуоресце- нтної плями		На хроматограмі ви- пробовуваного роз- чину проявляються зони антоціанів та фе- нольних сполук у ви- гляді червоно-фіоле- тових плям		На хроматограмі ви- пробовуваного роз- чину проявляються фіолетово-бурі зони, характерні для фено- льних сполук і аміно- кислотних компонентів		На хроматограмі ви- пробовуваного роз- чину проявляються жовто-оранжеві зони флавоноїдів, зокрема рутину та гіперозиду	
Випробову- вання	Відповідає вимогам ДФУ		Відповідає загальним статтям ДФУ		Відповідає загальним статтям ДФУ		Відповідає вимогам ДФУ	

4.1.3 Обґрунтування вибору екстрагенту

У технології одержання екстрактів із ЛРС процес екстрагування посідає провідне місце з-поміж основних технологічних етапів. Саме від умов його проведення залежить ступінь вилучення БАР певних груп та ефективність інтенсифікації процесу. У зв'язку з цим доцільним є детальний аналіз і наукове обґрунтування чинників, що впливають на екстрагування, зокрема вибору екстрагенту [2, 20, 151].

У фармацевтичній практиці для одержання рослинних екстрактів застосовують різні методи екстрагування, зокрема мацерацію та її модифікації, перколяцію, реперколяцію, циркуляційне й протитечійне екстрагування. Вибір конкретного методу на етапі фармацевтичного розроблення визначається фізико-хімічними властивостями БАР, типом ЛРС, ефективністю вилучення цільових компонентів, тривалістю процесу та можливістю його відтворення у лабораторних і промислових умовах [61, 71, 86].

Витяжки з ЛРС, що використовували як напівпродукт, одержували методом перколяції із застосуванням різних екстрагентів: етанолу 40 % та етанолу 70 %, а також методом гарячого настоювання при застосуванні води як екстрагенту. Розмір частинок сировини становив 1–3 мм. Екстрагування проводили методом перколяцією до співвідношення сировина : готовий продукт – 1:10, з попереднім замочуванням сировини відповідним екстрагентом протягом 24 годин. Екстракція проводилася зі швидкістю, що не перевищувала 1/24 частини робочого об'єму перколянта за годину. Водні витяжки одержували шляхом настоювання протягом 15 хв за температури $(90 \pm 5) ^\circ\text{C}$ з подальшим настоюванням до повного охолодження впродовж 30–45 хв.

Критерієм оцінки ефективності процесу екстрагування обрано вміст екстрактивних речовин, характерних для відповідних видів ЛРС: конюшини лучної (суцвіття), журавлини звичайної (плоди), амаранту червонолистого (насіння) та петрушки посівної (листя).

Результати дослідження впливу природи екстрагенту на ступінь вилучення екстрактивних речовин з досліджуваної ЛРС наведено в табл. 4.5–4.8.

Таблиця 4.5

Вплив екстрагенту на вихід екстрактивних речовин та гідроксикоричних кислот з конюшини лучної суцвіть

(n = 5, P = 95 %)

Показник, розмірність	Екстрагент		
	вода	етанол 40 %	етанол 70 %
Сухий залишок, %	1,6 ± 0,03	2,15 ± 0,08	1,8 ± 0,05
Екстрактивні речовини, %	10,2 ± 0,1	15,1 ± 0,1	13,2 ± 0,2
Сума гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту, %	3,42 ± 0,01	4,55 ± 0,01	3,81 ± 0,02

Таблиця 4.6

Вплив екстрагенту на вихід екстрактивних речовин та гідроксикоричних кислот з журавлини звичайної плодів (n = 5, P = 95 %)

Показник, розмірність	Екстрагент		
	вода	етанол 40 %	етанол 70 %
Сухий залишок, %	3,8 ± 0,07	4,9 ± 0,08	4,3 ± 0,07
Екстрактивні речовини, %	15,4 ± 0,3	20,1 ± 0,3	18,7 ± 0,3
Сума гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту, %	4,72 ± 0,05	5,36 ± 0,05	4,11 ± 0,04

Таблиця 4.7

Вплив екстрагенту на вихід екстрактивних речовин та гідроксикоричних кислот з амаранту червонолистого насіння (n = 5, P = 95 %)

Показник, розмірність	Екстрагент		
	вода	етанол 40 %	етанол 70 %
Сухий залишок, %	2,5 ± 0,05	3,3 ± 0,07	2,8 ± 0,06
Екстрактивні речовини, %	12,6 ± 0,2	18,1 ± 0,3	16,4 ± 0,3
Сума гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту, %	1,34 ± 0,02	1,89 ± 0,03	1,21 ± 0,02

Таблиця 4.8

Вплив екстрагенту на вихід екстрактивних речовин та гідроксикоричних кислот з петрушки посівної листя (n = 5, P = 95 %)

Показник, розмірність	Екстрагент		
	вода	етанол 40 %	етанол 70 %
Сухий залишок, %	2,0 ± 0,04	2,8 ± 0,06	2,5 ± 0,05
Екстрактивні речовини, %	10,1 ± 0,2	14,9 ± 0,2	13,4 ± 0,2
Сума гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту, %	3,42 ± 0,03	3,71 ± 0,04	3,18 ± 0,03

Згідно з одержаними експериментальними даними встановлено, що застосування 40 % етанолу забезпечує найбільший вихід екстрактивних речовин для всіх досліджуваних видів ЛРС. Дещо нижчі значення цього показника отримано

з використанням 70 % етанолу, тоді як найменший вихід екстрактивних речовин відмічено в разі екстрагування водою.

Встановлено, що максимальний вміст суми гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту також спостерігається при застосуванні 40 % етанолу, нижчий – при 70 % етанолі, мінімальний – при використанні води.

Отже, для подальших досліджень як оптимальний екстрагент обрано 40 % етанол.

4.1.4 Технологічний процес виготовлення екстрактів сухих

Напівпродуктом для одержання сухих екстрактів є рідкі екстракти, які надалі піддають згущенню та висушуванню. У наукових джерелах метод перколяції розглядається як один із найбільш ефективних способів одержання рідких екстрактів з різних видів ЛРС, зокрема квіток, листя та плодів, що зумовило його вибір для проведення цього дослідження [2, 22].

З урахуванням аналізу літературних даних та з метою забезпечення відтворюваності технологічного процесу в лабораторних умовах для одержання рідких екстрактів із досліджуваної ЛРС було обрано метод перколяції. Перевагами цього методу є інтенсивний масообмін між екстрагентом і сировиною, постійний контакт екстрагенту зі свіжими шарами рослинного матеріалу, а також можливість одержання екстрактів зі стабільним вмістом БАР [22].

Екстрагування здійснювали для таких видів ЛРС: конюшини лучної суцвіття, журавлини звичайної плоди, амаранту червонолистого насіння, петрушки посівної листя.

На підставі результатів теоретичних і експериментальних досліджень було розроблено технологію одержання сухих екстрактів. У процесі виробництва застосовували прилади та обладнання, характерні для технології виготовлення екстракційних препаратів.

Блок-схема технологічного процесу виробництва екстрактів, що наведена на рис. 4.1, містить такі основні стадії:

Стадія 1. Підготовка ЛРС. На аналітичних вагах відважували необхідну кількість вихідної ЛРС: конюшини лучної суцвітть, журавлини звичайної плодів,

амаранту червонолистого насіння та петрушки посівної листя, після чого здійснювали її подрібнення.

Стадія 2. Підготовка екстрагенту. Для одержання екстракту використовували 40 % етанол, який готували шляхом розведення 96 % етанолу водою очищеною. Розрахунок необхідної кількості компонентів проводили за алкогolemетричними таблицями.

Стадія 3. Одержання витяжки. Підготовлену ЛРС зі стадії 1 завантажували в перколятор і заливали розрахованою кількістю 40 % етанолу. Після перемішування сировину залишали на 24 години у закритій ємності для досягнення рівноважної концентрації. Зверху притискали перфорованим диском і заливали екстрагентом так, щоб максимально витиснути повітря до утворення шару «дзеркала». Перколяцію здійснювали шляхом зливання перколяту зі швидкістю, що не перевищувала 1/24 частини робочого об'єму перколятора за годину до отримання необхідного об'єму витяжки.

Стадія 4. Відстоювання та фільтрація витяжки. Отриману витяжку витримували за температури (8 ± 2) °C протягом 48 годин з метою осадження баластних речовин. Після завершення відстоювання проводили фільтрацію крізь тканинний або складчастий фільтр до отримання прозорої рідини без механічних домішок.

Стадія 5. Згущення витяжки. Одержану витяжку поміщали у вакуум-випарний апарат фірми «Simax», що працює під зниженим тиском. Процес згущення здійснювали за температури 60 °C та вакууму 0,7 атм.

Стадія 6. Висушування у вакуум-сушильній шафі. Згущені витяжки конюшини лучної суцвіть, журавлини звичайної плодів, амаранту червонолистого насіння та петрушки посівної листя наносили тонким шаром на металеві листи та висушували у вакуум-сушильній шафі з дотриманням встановленого тиску, температури (60 °C) і часу до досягнення залишкової вологості не більше 5 %.

Стадія 7. Подрібнення та просіювання сухих екстрактів. Висушені екстракти у вигляді коржів знімали з металевих листів та піддавали подрібненню за допомогою молоткового мікротлина.

Стадія 8. Фасування та зберігання сухих екстрактів. Одержані сухі екстракти розфасовували у вимиті флакони.

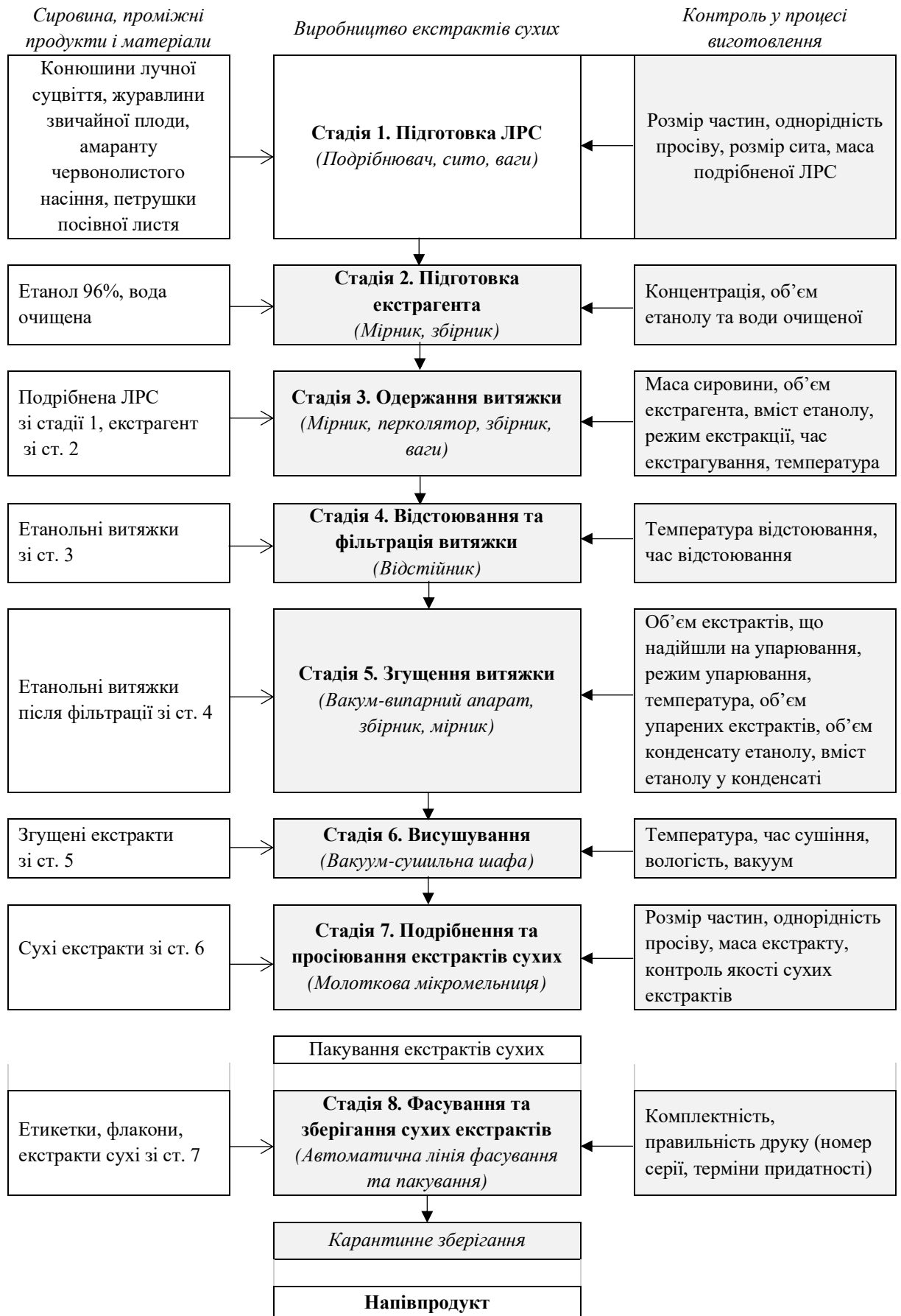


Рис. 4.1 Технологічна схема виробництва екстрактів сухих

4.1.5 Дослідження показників якості отриманих рослинних екстрактів сухих

Обов'язковим етапом досліджень є розробка проєктів специфікації на одержані сухі екстракти.

Органолептичні показники сухого екстракту

Конюшини лучної суцвіть екстракт сухий – аморфний порошок світло-коричневого кольору. Запах характерний рослинний. Смак гіркувато-солодкий.

Журавлини звичайної плодів екстракт сухий – аморфний порошок рожево-червоного кольору. Запах характерний фруктовий. Смак кислувато-гіркуватий, злегка солодкуватий.

Амаранту червонолистого насіння екстракт сухий – тонкий світло-коричневий порошок. Запах характерний рослинний. Смак нейтральний.

Петрушки посівної листя екстракт сухий – аморфний світло-зелений порошок. Запах характерний, свіжий. Смак гіркуватий, пряний.

Розчинність. Властивості екстрактів сухих розчинятися у різних розчинниках визначали за методикою, наведеною в ДФУ.

Ідентифікація. Визначення поліфенольних сполук проводили шляхом додавання 4 крапель 1 % розчину феруму (III) амонію сульфату до 2 мл витяжки у результаті чого з'явилось чорно-синє забарвлення

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

Випробування втрати в масі під час висушування

Відповідно до вимог загальної статті ДФУ «Екстракти» для екстрактів сухих (за винятком окремих монографій) установлено, що втрата в масі під час висушування або вміст води не мають перевищувати 5,0 % (м/м). Отримані значення втрати в масі під час висушування відповідали зазначеним вимогам і становили: для екстракту конюшини лучної суцвіть – $(3,20 \pm 0,06)$ %, журавлини звичайної плодів – $(3,60 \pm 0,07)$ %, амаранту червонолистого насіння – $(3,20 \pm 0,05)$ %, петрушки посівної листя – $(3,40 \pm 0,06)$ %.

У розробленні твердих ЛФ на основі сухих рослинних екстрактів суттєве значення мають їхні вологосорбційні властивості, оскільки більшість екстрактів фенольної природи характеризуються гігроскопічністю. Поглинання води може впливати на сипкість, здатність до гранулювання та стабільність під час зберігання.

З метою оцінки гігроскопічності визначали приріст маси зразків за умов відносної вологості повітря 75 та 100 % (рис. 4.2).

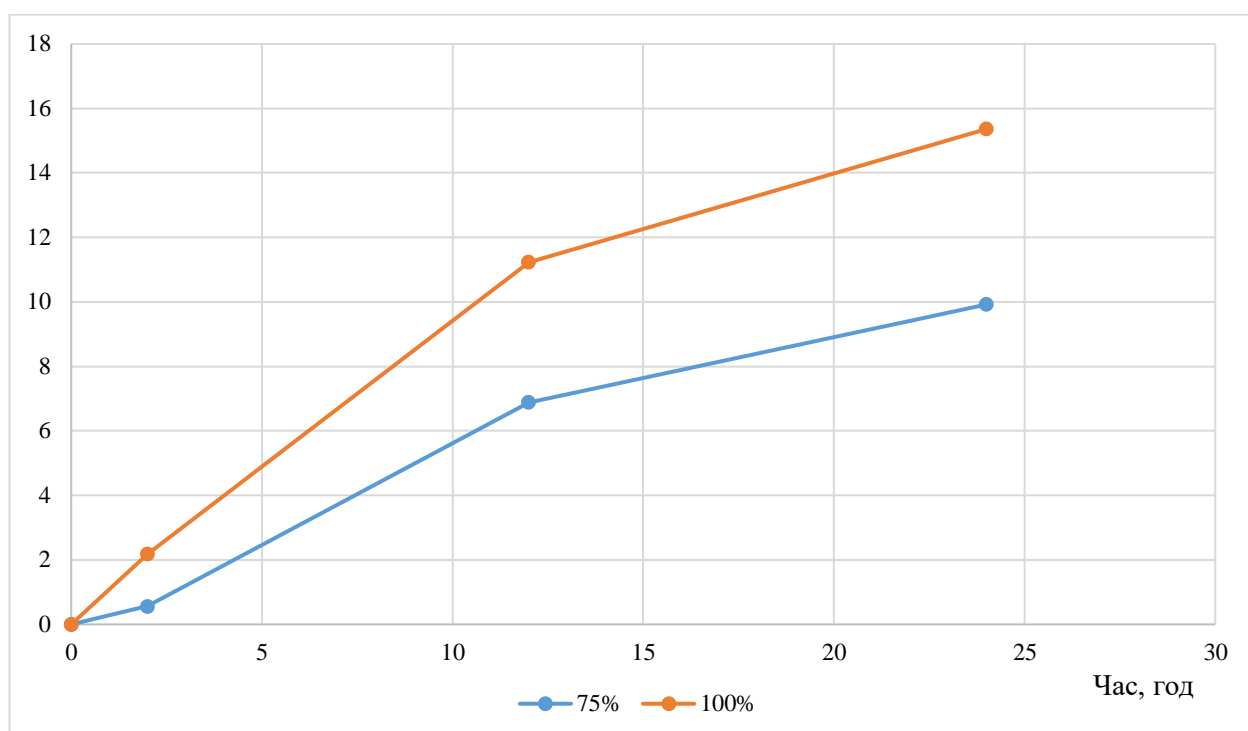


Рис. 4.2 Вологопоглинання сухих екстрактів за умов відносної вологості повітря 75 та 100 %

Установлено, що за відносної вологості 75 % приріст маси зразків становив: через 2 години – 0,56 %, через 12 годин – 6,89 %, через 24 години – 9,92 %.

За умов 100 % відносної вологості повітря збільшення маси було більш вираженим: через 2 години – 2,18 %, через 12 годин – 11,23 %, через 24 години – 15,36 %.

Отримані результати підтверджують гігроскопічний характер досліджуваних сухих екстрактів. Підвищене вологопоглинання може зумовлювати зниження

сипкості, злежування порошкової маси та зміну технологічних характеристик у процесі формування гранул. Це обґрунтовує доцільність застосування допоміжних речовин з вологоадсорбтивними властивостями та необхідність контролю умов зберігання розробленої ЛФ.

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

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

За результатами досліджень встановлено, що загальне мікробне число не перевищувало допустимих значень, визначених для нестерильних ЛЗ рослинного походження. Патогенні мікроорганізми, зокрема бактерії роду *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Staphylococcus aureus* та *Pseudomonas aeruginosa*, не виявлені.

Кількісне визначення. Результати дослідження показали, що кількісний вміст ГКК у перерахунку на хлорогенову кислоту становив: для конюшини лучної суцвіть екстракту сухого – $(13,94 \pm 0,24)$ %, журавлини звичайної плодів екстракту сухого – $(12,18 \pm 0,20)$ %, амаранту червонолистого насіння екстракту сухого – $(12,63 \pm 0,22)$ %, петрушки посівної листя екстракту сухого – $(14,27 \pm 0,26)$ %.

Стандартизацію отриманих сухих екстрактів здійснювали за показником сумарного вмісту ГКК спектрофотометричним методом із використанням фосфоро-молібденово-вольфрамового реактиву (метод Фоліна–Чокальтьо). Оптичну густину вимірювали за довжини хвилі 760 нм. Результати виражали у перерахунку на стандартний зразок відповідної сполуки. Установлено, що вміст ГКК у досліджуваних екстрактах був стабільним та відтворюваним ($n = 5$, $P = 95$ %), що підтверджує технологічну однорідність отриманих серій. Обраний підхід до стандартизації є обґрунтованим з огляду на те, що ГКК визначають фармакологічну активність досліджуваних екстрактів.

За результатами специфікації було розроблено проєкт МКЯ на одержані сухі екстракти, що наведено у табл. 4.9.

Таблиця 4.9

Специфікація екстрактів сухих

Показник	Допустимі межі				Методи контролю
	Конюшини лучної суцвіть екстракт сухий	Журавлини звичайної плодів екстракт сухий	Амаранту червонолистого насіння екстракт сухий	Петрушки посівної листя екстракт сухий	
Опис	Аморфний порошок світло-коричневого кольору з характерним рослинним запахом	Аморфний порошок рожево-червоного кольору з характерним фруктовим запахом	Тонкий порошок світло-коричневого кольору з характерним рослинним запахом	Аморфний порошок світло-зеленого кольору з характерним, свіжим запахом	МКЯ, п. 1
Розчинність	Легкорозчинні у воді, розчинні у етанолі, практично нерозчинні у гліцерині, оліях рослинних та мінеральних				МКЯ, п. 2
Ідентифікація <i>Поліфенольні сполуки</i>	До 2 мл витяжки додають 4 краплі 1 % розчину феруму (III) амонію сульфату. Повинно з'явитись темно-зелене забарвлення				МКЯ, п. 3
Загальна зола	Не більше 10 %				ДФУ, п. 2.4.16; МКЯ, п. 4
Втрата в масі при висушуванні	Не більше 5,0 %				ДФУ, п. 2.8.17; МКЯ, п. 5
Важкі метали	Не більше 0,01 % (100 ppm)				ДФУ, п. 2.4.8; МКЯ, п. 6
Мікробіологічна чистота	Загальне число аеробних мікроорганізмів не більше 10^4 КУО/г. Загальне число дріжджових і плісневих грибів не більше 10^2 КУО/г.				ДФУ, п. 2.6.12, п. 2.6.13, МКЯ п. 7
Кількісний вміст <i>Сума гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту</i>	Вміст гідроксикоричних кислот має бути не менше 10 % в перерахунку на хлорогенову кислоту				ДФУ, п. 2.8.14, МКЯ п. 8

4.2 Розроблення складу гранул з модифікованим вивільненням на основі фітоекстрактів для комплексної фармакокорекції мастопатії

4.2.1 Обґрунтування складу гранул з модифікованим вивільненням для комплексної фармакокорекції мастопатії

Кількісний вміст екстрактів у складі гранул було обґрунтовано теоретично на основі даних бібліосемантичних досліджень з огляду на вміст основної групи БАР, що є наявною у всіх використаних екстрактах – гідроксикоричних кислот [127, 172, 181, 189, 231].

У відсотковому співвідношенні кількість фітоекстрактів складала: конюшини лучної суцвіть екстракт сухий 5 %, журавлини звичайної плодів екстракт сухий 5 %, амаранту червонолистого насіння екстракт сухий 5 %, петрушки посівної листя екстракт сухий 5 %.

Створення ефективних ЛЗ потребує використання не лише раціонально підібраних активних компонентів, але й оптимального комплексу ДР з різними функціональними властивостями, що дозволяє забезпечити необхідні фармакокінетичні та терапевтичні характеристики ЛФ [21]. ДР впливають на швидкість і повноту вивільнення та всмоктування АФІ, визначають особливості фармакокінетики і фармакодинаміки препарату [54]

ДР повинні відповідати нормативним вимогам: бути дозволеними до застосування в медичній практиці, відповідати призначенню ЛФ, бути біосумісними, не виявляти токсичної чи алергічної дії, забезпечувати належні формоутворювальні, фізико-хімічні та структурно-механічні властивості системи, не вступати в небажану взаємодію з АФІ та іншими компонентами [64].

У зв'язку з відсутністю універсальної допоміжної речовини, яка б відповідала всім зазначеним вимогам, для розроблення гранул використовували їхні раціональні комбінації, що дозволяють оптимізувати технологічний процес та забезпечити прогнозоване вивільнення активних компонентів.

Сахаринат натрію використовували як коригент смаку для поліпшення органолептичних властивостей гранул. Цукор, фруктоза та сорбіт виконували

Контроль якості запропонованих зразків гранул проводили, згідно з вимогами ДФУ (2 вид., Т. 1, «Гранули»), за органолептичними властивостями (зовнішній вигляд, запах, смак), розміром гранул, який визначали за допомогою ситового аналізу, плинністю та показниками вологості, які визначали гравіметрично.

У табл. 4.11 наведено результати дослідження комплексу технологічних і фізико-хімічних властивостей гранул з модифікованим вивільненням на основі фітоекстрактів для комплексної фармакокорекції мастопатії.

Таблиця 4.11

Показники якості гранул з модифікованим вивільненням на основі фітоекстрактів для комплексної фармакокорекції мастопатії, n = 3

Показники	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6	№ 7
Грануло-метричний склад							
2800 мкм	68,4	70,1	72,3	66,8	69,5	71,2	67,9
1000 мкм	21,7	20,3	18,6	22,4	20,8	19,5	21,6
210 мкм	9,0	8,8	8,4	9,7	8,9	8,6	9,4
Приймач	0,9	0,8	0,7	1,1	0,8	0,7	1,1
Вологість, %	2,2±0,02	2,3±0,03	2,2±0,12	2,7±0,02	2,4±0,03	2,3±0,05	2,8±0,02
Плинність, с	16,5±0,2	19,3±0,2	24,4±0,3	15,6±0,4	16,7±0,2	23,5±0,2	14,4±0,3

Установлено, що з-поміж запропонованих зразків оптимальні органолептичні та технологічні показники якості мають зразки № 2, 3 і 6 (рис. 4.3, табл. 4.12) [44, 50, 51, 178].

Зразки, зображені на світлинах, мають однорідний коричневий колір і слабовиражений запах. Гранули мають переважно неправильну округлу форму з нерівномірними обрисами. У зразка № 2 спостерігаються неоднорідність за розмірами та поодинокі агломерати.

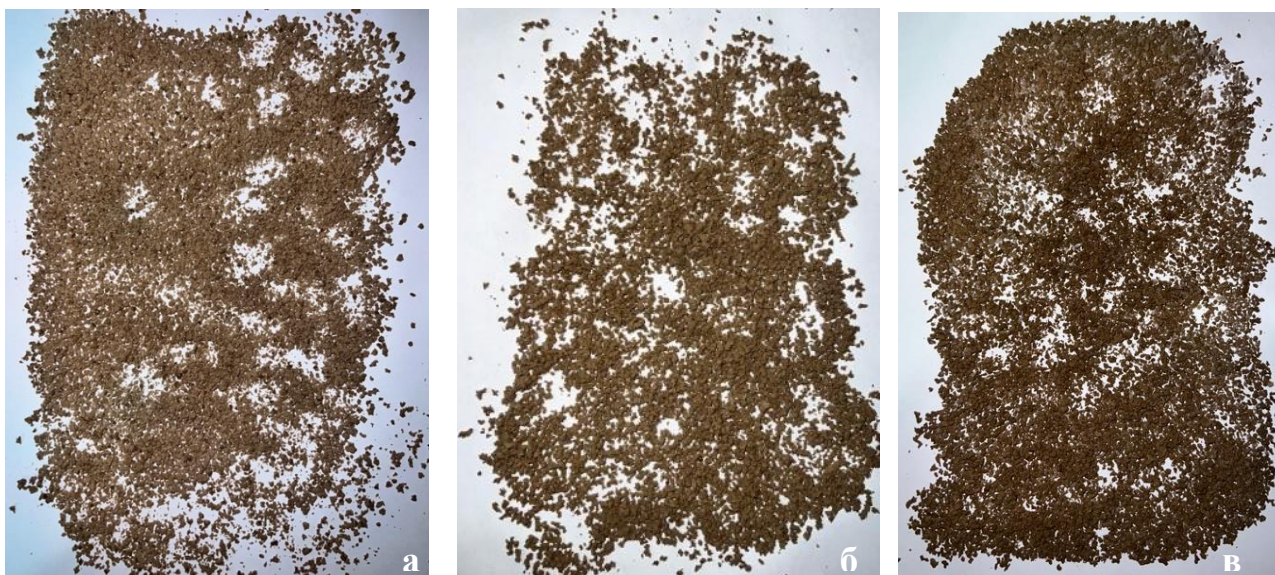


Рис. 4.3 Світлини зразків гранул з модифікованим вивільненням на основі фітоекстрактів для комплексної фармакокорекції мастопатії № 2 (а), № 3 (б), № 6 (в)

Таблиця 4.12

Органолептичні та фармакотехнологічні показники досліджуваних зразків

№ зразка	Колір	Запах	Смак	Форма і розміри частинок	Плинність	Здатність до злипання
1	2	3	4	5	6	7
2	Однорідний колір, характерний для використаних компонентів: світло-коричневий	Слабовиражений	Солодкий, злегка інтенсивний за рахунок наявності сахаринату натрію, з можливим незначним металевим післясмаком. Гіркота та інші сторонні присмаки відсутні / незначно виражені	Гранули мають неправильну округлу форму з нерівномірними обрисами. Частинки асиметричні, з характерною пористою поверхнею, що свідчить про добру адгезію первинних частинок. Спостерігаються неоднорідність за розмірами та поодинокі агломерати	Гранули плинні, легко розділяються між собою	Відсутня

Продовження табл. 4.12

1	2	3	4	5	6	7
3	Гранули мають однорідний колір, характерний для використаних компонентів: коричневий	Слабовиражений	Солодкий з можливим легким рослинним або гіркуватим відтінком та слабким металевим післясмаком, характерним для сахаринату натрію	Гранули переважно неправильної округлої форми з дещо шорсткою поверхнею. Характерна варіативність за обрисами частинок, що відповідає способу вологого гранулювання	Задовільна, гранули не злипаються між собою, добре розділяються, не утворюють агломератів. Висипаючись формують стійку сипку масу	Відсутня або слабо виражена. У разі дотику гранули не прилипають до пальців. Невелика липкість можлива за підвищеної вологості через наявність ПВП-К30
6	Гранули мають однорідний колір, характерний для використаних компонентів: коричневий	Слабкий, природний, із легкими трав'янистими фруктовими нотками, характерними для поєднання журавлини, петрушки, амаранту та конюшини	Помірно солодкий завдяки фруктозі, з типовим для рослинних екстрактів трав'яним або злегка гіркуватим післясмаком	Переважно неправильно округла, поверхня слабо-шорстка	Добра, завдяки присутності аеросилу та кукурудзяного крохмалю гранули добре розділяються, не злипаються	Відсутня

За результати проведених фармакотехнологічних досліджень визначено зразки № 2, 3 та 6 перспективні для проведення подальших фізико-хімічних, мікробіологічних, біофармацевтичних та фармакологічних досліджень.

4.2.2 Математичне планування при розробці гранул з модифікованим вивільненням на основі фітоекстрактів для комплексної фармакокорекції мастопатії

Математичне планування експерименту – це науково обґрунтована система методів організації, проведення та статистичного оброблення експериментальних досліджень, що забезпечує отримання максимальної кількості інформації

про об'єкт дослідження за мінімальних витрат ресурсів. Математичне планування експерименту є системною методологією організації наукового дослідження, яка поєднує теоретичні та прикладні аспекти аналізу складних багатофакторних процесів. Його застосування забезпечує скорочення витрат часу та ресурсів, підвищення точності оцінок та обґрунтованість наукових висновків [52, 115].

У межах дисертаційного дослідження використання математичного планування забезпечує статистичну валідність отриманих результатів і відповідає сучасним вимогам до наукової доказовості.

Використання математичного планування в роботі дозволяє отримати підвищення ефективності досліджень (статистично значущі результати за мінімальної кількості дослідів), зменшення впливу випадкових факторів (завдяки рандомізації та повторюваності зменшується систематична похибка), можливість кількісного моделювання процесів (забезпечує побудову регресійних моделей, що описують зв'язок між факторами та відгуком), оптимізація параметрів системи (дозволяє визначати оптимальні умови функціонування об'єкта), наукова обґрунтованість висновків (забезпечує перевірку статистичних гіпотез) [34].

У сучасних дослідженнях математичне планування є невід'ємним елементом доказової наукової методології. До його основних етапів відносять:

- 1) визначення завдання дослідження – формулюється мета експерименту, визначаються об'єкт дослідження, фактори, параметри відгуку та ділянка допустимих значень змінних;
- 2) вибір факторів і рівнів їхнього варіювання – обираються суттєві фактори, визначаються їхні діапазони зміни та кодування;
- 3) вибір типу плану експерименту – визначається кількістю факторів, необхідною точністю та ресурсними обмеженнями;
- 4) формування матриці плану експерименту – створюється таблиця комбінацій рівнів факторів (матриця планування);
- 5) проведення експерименту – реалізуються досліді відповідно до матриці плану з дотриманням умов повторюваності та контролю похибок;

б) статистичне оброблення результатів – оцінювання коефіцієнтів регресійної моделі, перевірка значущості факторів, отримання графіка-моделі експерименту;

7) інтерпретація результатів і оптимізація – аналізується отримана математична модель, підтверджуються або спростовуються гіпотези дослідження [18].

У межах нашого дослідження математичне планування експерименту було застосоване для оцінки мікробіологічної чистоти розроблених гранул.

Об'єктами дослідження були зразки гранул, вхідними факторами – склад гранул та найменування консерванта, вихідними факторами (відгуками) – мікробіологічна чистота та антибактеріальні властивості зразків (рис. 4.4, табл. 4.13).



Рис. 4.4 Модель запланованого експерименту

Таблиця 4.13

Складові запланованого експерименту

Вхідні фактори		Відгуки	
a ₁	Бензоат Na 0,1 %	c ₁	Мікробіологічна чистота
a ₂	Ніпагін/ніпазол (4:1) 0,1 %	d ₁	Антибактеріальні властивості
a ₃	Сорбінова к-та 0,1 %		
b ₁	Зразок № 1	c ₁	Мікробіологічна чистота
b ₂	Зразок № 2	d ₁	Антибактеріальні властивості
b ₃	Зразок № 3		

Із запропонованої моделі можна зробити висновок, що доцільно використати простий двофакторний експеримент (рис. 4.5). Характерною особливістю цього експерименту є відсутність рівнів у кожного з вхідних факторів.

		Фактор а						
		a1c1	a2c1	a3c1	-	-		
		b1c1	b2c1	b3c1	-	-		
Фактор b		-	-	a1d1	a2d1	a3d1	Фактор d	
		-	-	b1d1	b2d1	b3d1		
		Фактор c						

Рис. 4.5 Матриця планування експерименту

З метою встановлення залежності між досліджуваними вхідними і вихідними факторами провели кореляційний аналіз отриманих даних (табл. 4.14). Досліджувані вибірки не характеризуються нормальністю розподілу ($p < 0,05$ за критерієм Шапіро-Уїлка), тож для проведення аналізу використовували нелінійний коефіцієнт кореляції Спірмена (r_s).

Таблиця 4.14

Результати кореляційного аналізу

Відгуки Фактори	c	D
A	$r = 0,81920$ ($p = 0,00290$)	$r = 0,89670$ ($p = 4,8407E-3$)
B	$r = 0,87481$ ($p = 0,00039$)	$r = 0,51690$ ($p = 3,4181E-4$)

Отримані результати свідчать про статистично значущу кореляцію між вхідними факторами і відгуками. Винятком є вплив фактора складу основи на антибактеріальні властивості, який має найнижчий коефіцієнт кореляції.

Оскільки вхідні фактори є незмінними, проведення регресійного аналізу є недоцільним. Експеримент потребує розширення, однак вже зараз спостерігається тенденція до залежності відгуків від вхідних факторів.

4.2.3 Дослідження мікробіологічної чистоти експериментальних зразків гранул з модифікованим вивільненням на основі фітоекстрактів для комплексної фармакокорекції мастопатії

Для дослідження мікробіологічної чистоти було відібрано три експериментальні зразки гранул, що відрізнялися складом допоміжних речовин [53].

Склад досліджуваних зразків наведено в табл. 4.15.

Таблиця 4.15

Склад експериментальних зразків гранул

Склад № 1 (6)	Склад № 2 (2)	Склад № 3 (3)
Конюшини лучної суцвіть екстракт сухий – 5,0	Конюшини лучної суцвіть екстракт сухий – 5,0	Конюшини лучної суцвіть екстракт сухий – 5,0
Журавлини звичайної плодів екстракт сухий – 5,0	Журавлини звичайної плодів екстракт сухий – 5,0	Журавлини звичайної плодів екстракт сухий – 5,0
Амаранту червонолистого насіння екстракт сухий – 5,0	Амаранту червонолистого насіння екстракт сухий – 5,0	Амаранту червонолистого насіння екстракт сухий – 5,0
Петрушки посівної листя екстракт сухий – 5,0	Петрушки посівної листя екстракт сухий – 5,0	Петрушки посівної листя екстракт сухий – 5,0
Фруктоза – 2,0	Сахаринат натрію – 2,0	Сахаринат натрію – 2,0
Аеросил – 5,0	Сироп цукровий 64 % – 10,0	25 % розчин ПВП-К30 – 5,0
5 % крохмальний клейстер – 20,0	Крохмаль кукурудзяний до 100,0	Крохмаль кукурудзяний до 100,0
Крохмаль кукурудзяний до 100,0		

У дослідженні методом глибокого посіву, який полягав у додаванні препарату в кількості 0,1 та 0,01 г в агар і поверхневого посіву 0,1 та 0,01 г на агар, визначали кількість життєздатних клітин мікроорганізмів та грибів. Дослідження поверхневого та глибинного посіву препаратів на чашках Сабуро показали відсутність росту грибів. Під час культивування на соєво-казеїновому агарі спостерігалась наявність росту.

Результати наведено у табл. 4.16.

Таблиця 4.16

**Дослідження на мікробіологічну чистоту
методом прямого посіву на чашках**

Зразок, №	Кількість зразка, г	Кількість мікроорганізмів за десятичним логарифмом ступеня росту за культивування на твердих поживних середовищах $\times 10$			
		метод глибокого посіву, г/ препарату в агарі		метод поверхневого посіву, г/ препарату на агарі	
		соєво- казеїновий агар 35°C 3–5 діб	Сабуро- декстрозний агар 25°C 4–7 діб	соєво- казеїновий агар 35°C 3–5 діб	Сабуро- декстрозний агар 25°C 4–7 діб
1	0,1	79,0 \pm 5,0	Зростання грибів	98,0 \pm 7,0	Зростання грибів
		77,0 \pm 6,0	відсутнє	100,0 \pm 9,0	відсутнє
	0,01	8,0 \pm 1,0	Зростання грибів	10,0 \pm 2,0	Зростання грибів
		8,0 \pm 1,0	відсутнє	10,0 \pm 1,0	відсутнє
2	0,1	107,0 \pm 10,0	Зростання грибів	126,0 \pm 15,0	Зростання грибів
		98,0 \pm 7,0	відсутнє	107,0 \pm 8,0	відсутнє
	0,01	11,0 \pm 1,0	Зростання грибів	13,0 \pm 2,0	Зростання грибів
		10,0 \pm 2,0	відсутнє	10,0 \pm 2,0	відсутнє
3	0,1	64,0 \pm 4,0	Зростання грибів	68,0 \pm 6,0	Зростання грибів
		69,0 \pm 5,0	відсутнє	64,0 \pm 5,0	відсутнє
	0,01	6,0 \pm 1,0	Зростання грибів	7,0 \pm 1,0	Зростання грибів
		7,0 \pm 1,0	відсутнє	6,0 \pm 1,0	відсутнє

Як свідчать дані табл. 4.16, ріст грибів був відсутній у дослідженні всіх зразків. Кількість мікроорганізмів, які виростили на 1 г зразків препарату, не перевищувало 10^3 КУО/мл, що відповідає вимогам ДФУ.

Для дослідних зразків чутливість грибів визначали на середовищі Сабуро. Визначення чутливості проводили на двох шарах поживного середовища, які розливали у чашки Петрі. Нижчий шар складався з агар-агару (10 мл). На нього встановлювали 3-6 металевих стерильних циліндрів діаметром 8 мм та висотою 10 мм. Навколо циліндрів заливали верхній шар (14 мл поживного середовища + 1 мл мікробного розчину 0,5 од за шкалою McFarland), який складався з поживного агаризованого середовища з відповідним стандартом добової культури мікроорганізму.

Оцінку антибактеріальної активності дослідних речовин проводили за діаметром зон затримки росту:

- 10 мм – мікроорганізм не чутливий до дослідної речовини;
- 10-15 мм – мікроорганізм слабо чутливий до дослідної речовини;
- 15-25 мм – мікроорганізм чутливий до дослідної речовини (табл. 4.17).

Таблиця 4.17

**Антибактеріальна дія досліджуваних зразків
до тестових мікроорганізмів (10 % розчин)**

Зразок, №	Діаметри зон затримки росту мікроорганізмів, мм ($M \pm m$) ($p \leq 0,05$)					
	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>P. vulgaris</i> ATCC 4636	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	<i>C. albicans</i> ATCC 885-653
1	14, 15	14, 14	12, 13	12, 12	15, 14	12, 13
2	14, 15	14, 14	12, 13	12, 12	15, 14	12, 12
3	14, 15	14, 14	13, 13	13, 12	15, 15	13, 13

Результати досліджень показали, що зразки № 1, 2 та 3 виявляють слабкі антибактеріальні властивості до тестових мікроорганізмів, де діаметри зон затримки росту були на рівні 12-15 мм. Варто відзначити, що зразок № 3 виявив дещо вищу активність щодо *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris* та *Candida*

albicans, де діаметри зон затримки росту були більшими порівняно зі зразками № 1 та 2.

4.2.4 Біофармацевтичні дослідження гранул з модифікованим вивільненням на основі фітоекстрактів для комплексної фармакокорекції мастопатії

Наступним етапом було проведення біофармацевтичних досліджень гранул з фітоекстрактами.

Кількість вивільнених сполук визначали у перерахунку на піраголол та виражали у відсотках від їхнього загального вмісту в гранулах.

Вибір технології виготовлення гранул проводили виходячи з вивільнення з ЛФ суми речовин поліфенольної будови.

Загальний вміст поліфенольних сполук визначали відповідно до методики, наведеної в розд. 2.2.3.

Загальний вміст поліфенольних сполук визначали за допомогою реакції взаємодії з фосфорно-молібденово-вольфрамовим реактивом (реактив Фоліна-Чокальтеу) за методикою, описаною в ДФУ [10]. Реакцію проводили в присутності насиченого розчину натрію карбонату за довжини хвилі 760 нм, що відповідає максимуму поглинання 0,0025 % розчину пірагалолу, отриманого в цих умовах (рис. 4.6).

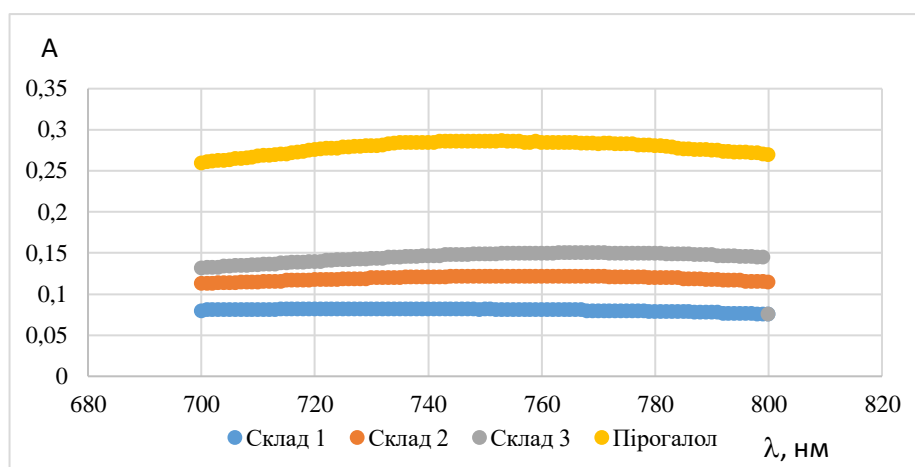


Рис. 4.6 Абсорбційні спектри поглинання водних витяжок з гранул і 0,0025 % розчину пірагалолу після реакції з реактивом Фоліна-Чокальтеу

Результати кількісного визначення загального вмісту поліфенольних сполук в гранулах наведено в табл. 4.18.

Таблиця 4.18

**Результати кількісного визначення загального вмісту
поліфенольних сполук у гранулах різного складу**

Гранули	Кількість суми поліфенолів у мг, X_{cp}	Метрологічні характеристики з вірогідністю $P - 95\%$ $(t(P, \nu) = 2,5706)$				
		S^2	S_x	$\Delta_{\bar{x}}$	Δx	$\varepsilon, \%$
Склад № 1	2,839	0,0052	0,0293	0,0754	0,1847	6,50
Склад № 2	4,064	0,0007	0,0710	0,0282	0,0691	1,70
Склад № 3	5,117	0,0096	0,0400	0,1029	0,2522	4,93

Отже, найбільша кількість загального вмісту поліфенольних сполук у перерахунку на пірогалол, вивільняється з гранул складу № 3, майже стільки ж зі складу № 2 і менше за все зі складу № 1.

4.2.5 Дослідження з вибору плівкоутворювального покриття гранул з модифікованим вивільненням на основі фітоекстрактів для комплексної фармакокорекції мастопатії

На підставі результатів попередніх фармакотехнологічних, фізико-хімічних та мікробіологічних досліджень трьох експериментальних зразків фармацевтичних гранул встановлено, що зразок № 3 характеризується найбільш сприятливими показниками якості та є перспективним для подальшого технологічного вдосконалення. Тому саме зазначений зразок було обрано як базовий для проведення досліджень, спрямованих на оптимізацію властивостей гранул шляхом нанесення плівкоутворювального покриття.

Доцільність застосування плівкового покриття розглядали з позицій фармакопейних підходів до забезпечення якості твердих ЛФ, відповідно до яких формування плівкового шару дозволяє підвищити стабільність ЛФ та цілеспрямовано

впливати на процес вивільнення діючих речовин. Плівкове покриття при цьому розглядали як технологічний інструмент формування систем із модифікованим вивільненням, здатний регулювати взаємодію гранул з рідким середовищем і кінетику розчинення активних компонентів [68, 204].

Плівкоутворювальні розчини готували на воді очищеній: 5 % водний розчин ПВП К-30 та 1 % водний розчин метилцелюлози. Розчин ПВП К-30 отримували шляхом поступового введення полімеру у воду за постійного перемішування до повного розчинення.

Розчин метилцелюлози готували з урахуванням її фізико-хімічних особливостей: полімер попередньо диспергували у гарячій воді, після чого доводили об'єм холодною очищеною водою до повного розчинення та утворення однорідної системи.

Нанесення плівкоутворювального покриття здійснювали методом пульверизації з використанням повітряного пульверизатора Anest Iwata LPH-80 (рис. 4.7), який є одним із найбільш поширених способів формування плівкових оболонок на твердих частинках у лабораторних умовах. Плівкоутворювальні розчини наносили шляхом рівномірного розпилення на поверхню гранул за умов їхнього постійного перемішування. Застосована технологічна схема забезпечувала поступове формування плівкового шару, зменшувала ризик локального перезволоження грануляту, злипання частинок та утворення агломератів. Після завершення процесу нанесення гранули піддавали сушінню в лабораторній сушильній шафі до стабілізації плівкового покриття та досягнення вологості, прийнятної для твердих дозованих ЛФ відповідно до фармакопейних підходів.

У процесі дослідження встановлено, що розчини ПВП характеризувалися стабільною технологічною поведінкою під час пульверизації, забезпечуючи рівномірне формування плівкового шару без локального перезволоження та злипання частинок. Натомість водні розчини метилцелюлози мали підвищену в'язкість і чутливість до режимів нанесення, що ускладнювало процес формування рівномірного покриття.



Рис. 4.7 Пульверизатор Anest Iwata LPH-80

Після сушіння гранули з покриттям на основі ПВП К-30 зберігали добру сипкість і не виявляли схильності до агломерації. Для гранул, покритих метилцелюлозою, спостерігалися окремі ознаки локального злипання, що негативно впливало на їхні технологічні властивості.

Результати оцінки агломерації гранул залежно від використаного плівкоутворювача наведено у табл. 4.19, 4.20.

Таблиця 4.19

Вплив типу плівкоутворювача на ступінь злипання гранул після процесу сушіння

Серія гранул	Плівкоутворювач	Характеристика гранул після сушіння	Частка злиплих гранул, %
1	2	3	4
1	ПВП К-30	Добра сипкість, агломерації не виявлено	0–1
	Метилцелюлоза	Поодинокі випадки локальної агломерації	8–12

1	2	3	4
2	ПВП К-30	Сипкі гранули, без ознак злипання	0–2
	Метилцелюлоза	Локальне злипання окремих гранул	9–14
3	ПВП К-30	Однорідний гранулят, агломерація відсутня	0–1
	Метилцелюлоза	Помірна агломерація	10–15
4	ПВП К-30	Задовільна сипкість, без агломерації	1–2
	Метилцелюлоза	Поодинокі злиплі агломерати	8–13
5	ПВП К-30	Гранули стабільні, не злипаються	0–1
	Метилцелюлоза	Локальна агломерація гранул	9–14

Таблиця 4.20

**Узагальнена оцінка агломерації гранул
залежно від типу плівкоутворювача (n = 5)**

Плівкоутворювач	Діапазон значень злипання, %	Середнє значення \pm стандартне відхилення (SD)	Технологічна оцінка
ПВП К-30	0–2	$0,8 \pm 0,6$	Стабільна технологічна поведінка
Метилцелюлоза	8–15	$11,2 \pm 2,5$	Схильність до агломерації

Оптична та мікроскопічна оцінка показала, що плівкове покриття на основі ПВП є більш однорідним і суцільним, без виражених дефектів, тоді як для метилцелюлози характерною була менш рівномірна структура плівкового шару. Мікросвітлини гранул зображені на рис. 4.8.

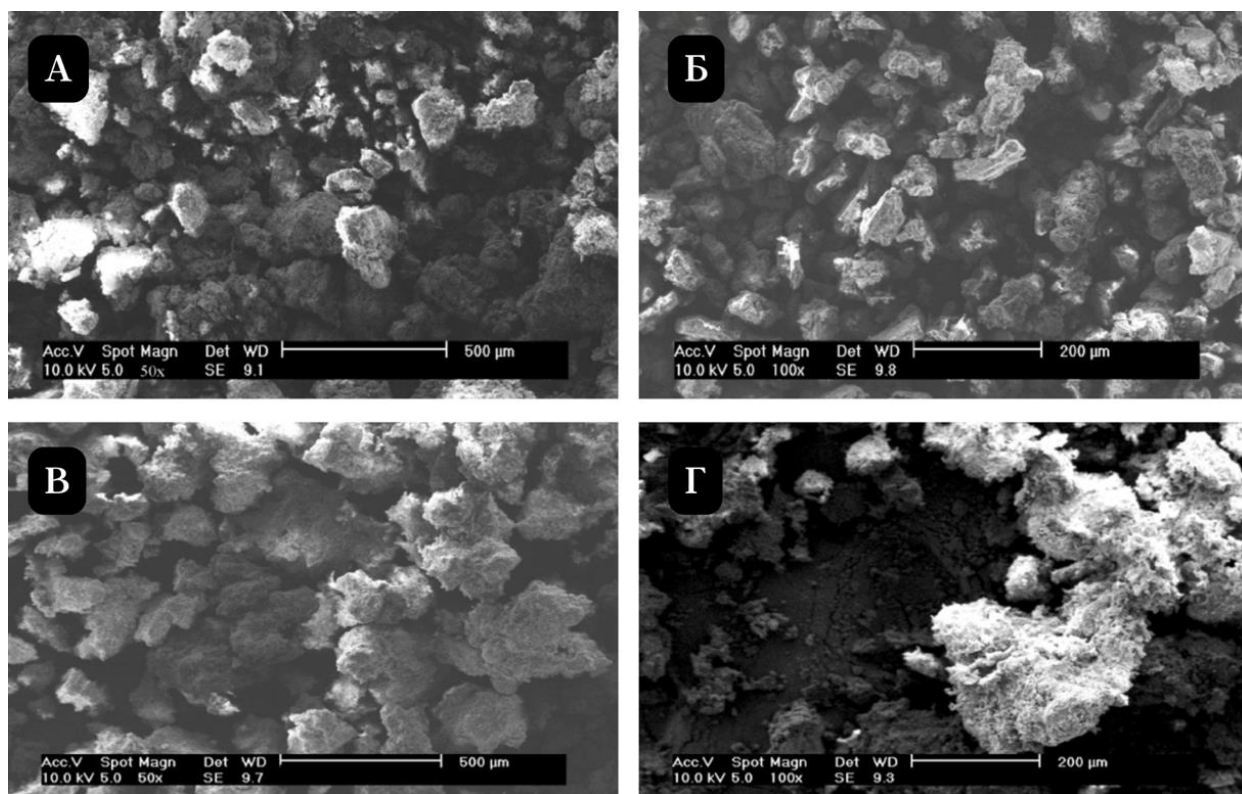


Рис. 4.8 Сканувальна електронна мікроскопія гранул з різними типами покриття: ПВП – панелі А та Б (збільшення $\times 50$ та $\times 100$ відповідно); метилцелюлоза – панелі В та Г (збільшення $\times 50$ та $\times 100$ відповідно)

Отже, результати проведеного дослідження свідчать, що, незважаючи на функціональні переваги метилцелюлози як фармакопейно дозволеного плівкоутворювача, в умовах застосованої технології нанесення методом пульверизації покриття на основі ПВП забезпечувало більш сприятливі технологічні характеристики покритих гранул, зокрема меншу схильність до агломерації, що обґрунтовує доцільність його використання у складі пероральних ЛФ з модифікованим вивільненням.

4.2.6 Вивчення ефективності антимікробних консервантів для розроблення складу гранул з модифікованим вивільненням на основі фітоекстрактів для комплексної фармакокорекції мастопатії

Важливим етапом фармацевтичного розроблення твердих ЛФ є вибір консервантів, які забезпечують мікробіологічну чистоту ЛЗ та його стабільність упродовж усього терміну зберігання. Оцінку ефективності антимікробних консервантів проводили відповідно до вимог ДФУ 2.0 (Т. 1, п. 5.1.3, с. 773).

З метою вибору оптимального консерванта попередньо було проведено аналіз ринку антимікробних консервантів, що застосовуються у фармацевтичній галузі, з урахуванням показників безпеки, країни-виробника та економічної доцільності (табл. 4.21).

Таблиця 4.21

Порівняльна характеристика антимікробних консервантів, що застосовуються в технології твердих лікарських форм

Речовина	Токсикологічна категорія	Основні регіони виробництва	Середня оптова вартість, грн/кг
Бутилгідроксіанізол (E320)	Помірний ризик	Китай	650,00
Бутилгідрокситолуол (E321)	Помірний ризик	Німеччина	430,00
Динатрію едетат	Помірний ризик	США	135,00
Калію сорбат (E202)	Мінімальний ризик	Китай	188,00
Кислота бензойна (E210)	Помірний ризик	Україна	118,00
Кислота лимонна	Мінімальний ризик	Україна	45,00
Кислота сорбінова (E200)	Мінімальний ризик	Китай	180,00
Натрію бензоат (E211)	Помірний ризик	Китай	60,00
Натрію гідроксид (E524)	Низький ризик у технологічному застосуванні	Китай / ЄС	20–100,00
Натрію цитрат	Мінімальний ризик	Україна / ЄС	40,00
Ніпагін (метилпарагідроксибензоат, E218)	Низький ризик	США	364,00
Ніпазол (пропілпарагідроксибензоат, E216)	Помірний ризик	Китай	320,00
Сорбіт (E420)	Низький ризик	Німеччина	85,40

На підставі отриманих даних для подальших досліджень було обрано натрію бензоат, комбінацію ніпагіну та ніпазолу, а також сорбінову кислоту [81, 84].

Для дослідження було обрано експериментальний зразок № 3 (конюшини лучної суцвіть екстракт сухий – 5,0, журавлини звичайної плодів екстракт сухий – 5,0, амаранту червонолистого насіння екстракт сухий – 5,0, петрушки посівної листя екстракт сухий – 5,0, сахаринат натрію – 2,0, 25 % розчин ПВП-К30 – 5,0, крохмаль кукурудзяний – до 100,0), до кожної серії якого було додано наступні консерванти: натрію бензоат у концентрації 0,1 % (зразок № 3.1), суміш ніпагіну та ніпазолу в концентрації 0,1 % (4:1), (зразок 3.2) та сорбінову кислоту в концентрації 0,1 % (зразок 3.3).

Під час дослідження методом глибокого посіву, який полягав у додаванні препарату в кількості 0,1 та 0,01 г в агар і поверхневого посіву 0,1 г та 0,01 г на агар, визначали кількість життєздатних клітин мікроорганізмів та грибів. Дослідження поверхневого та глибинного посіву препаратів на чашках Сабуро показали відсутність росту грибів. На соєво-казеїновому агарі спостерігався ріст мікроорганізмів.

Результати наведено в табл. 4.22.

Таблиця 4.22

**Дослідження на мікробіологічну чистоту
методом прямого висівання на чашках**

Зразок, №	Кількість зразка, г	Кількість мікроорганізмів за десятичним логарифмом ступеня росту під час культивування на твердих поживних середовищах $\times 10$			
		метод глибокого посіву 1,0 г зразка в агарі		метод поверхневого посіву 1,0 г зразка на агарі	
		Соєво-казеїновий агар 35°C 3–5 діб	Сабуро декстрозний агар 25°C 4-7 діб	Соєво-казеїновий агар 35°C 3–5 діб	Сабуро декстрозний агар 25°C 4-7 діб
1	2	3	4	5	6
3.1	0,1	65,0 \pm 5,0 58,0 \pm 5,0	Зростання грибів відсутнє	62,0 \pm 5,0 57,0 \pm 4,0	Зростання грибів відсутнє
	0,01	6,0 \pm 1,0 6,0 \pm 1,0	Зростання грибів відсутнє	6,0 \pm 2,0 5,0 \pm 1,0	Зростання грибів відсутнє

1	2	3	4	5	6
3.2	0,1	74,0±4,0	Зростання грибів	72,0±5,0	Зростання грибів
		69,0±5,0	відсутнє	69,0±5,0	відсутнє
3.3	0,01	8,0±1,0	Зростання грибів	7,0±2,0	Зростання грибів
		9,0±2,0	відсутнє	7,0±1,0	відсутнє
3.3	0,1	54,0±4,0	Зростання грибів	58,0±3,0	Зростання грибів
		52,0±3,0	відсутнє	54,0±5,0	відсутнє
3.3	0,01	5,0±1,0	Зростання грибів	6,0±1,0	Зростання грибів
		5,0±1,0	відсутнє	5,0±1,0	відсутнє

Дані в табл. 4.22 показали, що ріст грибів був відсутній у дослідженні всіх зразків. Кількість мікроорганізмів, які вирости на 1 г зразків препарату, не перевищувала 10^3 КУО/мл, що відповідає вимогам ДФУ.

Критерієм оцінки антимікробної ефективності консервантів є ступінь логарифмічного зменшення (\log) кількості життєздатних клітин мікроорганізмів у визначені терміни після контамінації. Відповідно до вимог ДФУ для препаратів місцевого застосування критерій «А» передбачає зменшення кількості бактерій не менше ніж на 2 \log через 2 доби та не менше ніж на 3 \log через 7 діб без подальшого зростання їхньої кількості; для грибів – зниження не менше ніж на 2 \log протягом 14 діб. Згідно з критерієм «В» для бактерій через 14 діб має спостерігатися зменшення кількості колоній (менше 3 \log) без подальшого їхнього збільшення, для грибів – зниження не менше ніж на 1 \log без подальшого росту.

Оцінку проводили шляхом періодичного висівання зразків на щільні живильні середовища з визначенням кількості життєздатних клітин. Відсутність росту або його збільшення після 14-діб інкубації свідчила про відповідність препарату вимогам ДФУ. Виявлення життєздатних мікроорганізмів на 28-му добу вказувало на невідповідність встановленим критеріям.

Результати досліджень наведено в табл. 4.23.

**Результати дослідження антимікробної ефективності
консерванту зразка № 3.1**

Експозиція	Вимоги ДФУ		Логарифм числа мікроорганізмів (КУО/мл)		
	кількість бактерій КУО/мл Log зменшення	кількість грибів КУО/мл Log зменшення	<i>S. aureus</i> ATCC 6538	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>C. albicans</i> ATCC 885/653
Мікробне навантаження	10 ⁶	10 ⁶	5,0x10 ⁵ (5,69)	5,0x10 ⁵ (5,69)	5,5x10 ⁵ (5,74)
Первинний посів Log	–	–	3,5x10 ⁴ (1,15)	2,5x10 ⁵ (0,3)	3,5x10 ⁴ (1,2)
2 доби	2	–	2,1x10 ³ (2,37)	2,5x10 ⁴ (1,3)	2,1x10 ³ (2,42)
7 діб	3	–	1,7x10 ² (3,46)	1,5x10 ² (3,52)	1,6x10 ² (3,54)
14 діб	–	2	НВ	НВ	НВ
28 діб	НЗ	НЗ	НВ	НВ	НВ

Примітка. НЗ – кількість мікроорганізмів не збільшуються; НВ – мікроорганізми або гриби не вилучаються.

Отримані результати свідчать, що після 7-ми діб культивування логарифм зменшення кількості життєздатних клітин грибів становив 3,54 для *Candida albicans*. На 14-ту та 28-му добу життєздатні клітини *Candida albicans* ATCC 885/653 не виділялись. Після 2-х діб культивування логарифм кількості колоній мікроорганізмів становив 3,37 для *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 та 1,3 для *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027. На 7-му добу логарифм кількості життєздатних клітин для *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 становив 3,46, для *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 – 3,52. На 14-ту та 28-му добу кількість життєздатних клітин *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 та *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 не реєстрували. Дослідження цього зразка показало, що він відповідає критерію «А» згідно з вимогами ДФУ.

**Результати дослідження антимікробної ефективності
консерванту зразка № 3.2**

Експозиція	Вимоги ДФУ		Логарифм числа мікроорганізмів (КУО/мл)		
	кількість бактерій КУО/мл Log зменшення	кількість грибів КУО/мл Log зменшення	<i>S. aureus</i> ATCC 6538	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>C. albicans</i> ATCC 885/653
Мікробне навантаження	10 ⁶	10 ⁶	5,0x10 ⁵ (5,69)	5,0x10 ⁵ (5,69)	5,5x10 ⁵ (5,74)
Первинний посів Log	–	–	4,1x10 ⁴ (1,08)	2,5x10 ⁵ (0,3)	3,5x10 ⁴ (1,12)
2 доби	2	–	2,2x10 ³ (2,35)	2,5x10 ⁴ (1,3)	2,1x10 ³ (2,42)
7 діб	3	–	1,6x10 ² (3,49)	1,5x10 ² (3,52)	1,8x10 ² (3,49)
14 діб	–	2	НВ	НВ	НВ
28 діб	НЗ	НЗ	НВ	НВ	НВ

Примітка. НЗ – кількість мікроорганізмів не збільшуються; НВ – мікроорганізми або гриби не вилучаються.

У табл. 4.24 наведено, що після 7-ми діб культивування логарифм зменшення кількості життєздатних клітин грибів становив 3,49 для *Candida albicans* ATCC 885/653. На 14-ту та 28-му добу життєздатні клітини *Candida albicans* ATCC 885/653 не виділялись. Після 2-х діб культивування логарифм кількості колоній мікроорганізмів становив 2,35 для *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 та 1,3 для *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027. На 7-му добу логарифм кількості життєздатних клітин для *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 становив 3,49, для *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 – 3,52. На 14-ту та 28-му добу інкубації колонії *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 та *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 не реєструвались. Дослідження цього зразка показало, що він відповідає критерію «А» згідно з вимогами ДФУ.

**Результати дослідження антимікробної ефективності
консерванту зразка № 3.3**

Експозиція	Вимоги ДФУ		Логарифм числа мікроорганізмів (КУО/мл)		
	кількість бактерій КУО/мл Log зменшення	кількість грибів КУО/мл Log зменшення	<i>S. aureus</i> ATCC 6538	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>C. albicans</i> ATCC 885/653
Мікробне навантаження	10 ⁶	10 ⁶	5,0x10 ⁵ (5,69)	5,0x10 ⁵ (5,69)	5,5x10 ⁵ (5,74)
Первинний посів Log	–	–	4,5x10 ⁴ (1,04)	3,5x10 ⁴ (1,15)	4,0x10 ⁴ (1,14)
2 доби	2	–	2,5x10 ² (3,3)	3,5x10 ³ (2,15)	2,1x10 ³ (2,42)
7 діб	3	–	НВ	1,6x10 ² (3,49)	1,5x10 ² (3,57)
14 діб	–	2	НВ	НВ	НВ
28 діб	НЗ	НЗ	НВ	НВ	НВ

Примітка. НЗ – кількість мікроорганізмів не збільшуються; НВ – мікроорганізми або гриби не вилучаються.

Дані табл. 4.25 наглядно демонструють, що після 7-ми діб культивування логарифм зменшення кількості життєздатних клітин грибів становив 3,57 для *Candida albicans* ATCC 885/653. На 14-ту та 28-му добу життєздатні клітини *Candida albicans* ATCC 885/653 не вилучались. Після 2-х діб культивування логарифм кількості колоній мікроорганізмів становив 3,3 для *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 та 2,15 для *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027. На 7-му добу кількість життєздатних клітин *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 не реєстрували, для *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 становив 3,49. На 14-ту та 28-му добу інкубації колонії *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 та *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 не реєструвались. Дослідження цього зразка показало, що від відповідає критерію «А» згідно з вимогами ДФУ.

Мікробні суспензії стандартизували до 0,5 од. за шкалою McFarland із використанням денситометра Densi-La-Meter (PLIVA-Lachema, Чехія; довжина хвилі 540 нм). Дослідження проводили у двошаровому агарі: нижній шар (10 мл) слугував основою, у верхній шар (14 мл поживного середовища з 1 мл стандартизованої мікробної суспензії) встановлювали стерильні металеві циліндри діаметром 8 і висотою 10 мм.

Антибактеріальну активність оцінювали за діаметром зон затримки росту:

- до 10 мм – мікроорганізм не чутливий до дослідної речовини;
- 10-15 мм – мікроорганізм слабочутливий до дослідної речовини;
- 15-25 мм – мікроорганізм чутливий до дослідної речовини (табл. 4.26).

Таблиця 4.26

**Антибактеріальна дія досліджуваних зразків
до тестових мікроорганізмів (10 % розчин)**

Зразки, №	Діаметри зон затримки росту мікроорганізмів, мм ($M \pm m$) ($p \leq 0,05$)					
	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>P.aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>P. vulgaris</i> ATCC 4636	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	<i>C. albicans</i> ATCC 885-653
3.1	14, 15	14, 13	12, 13	12, 12	15, 14	12, 12
3.2	14, 15	13, 14	12, 13	12, 12	14, 14	12, 12
3.3	14, 16	14, 14	13, 13	12, 12	15, 15	12, 13

Порівняльний аналіз даних табл. 4.26 показав, що зразок № 3.3, що містив сорбінову кислоту в концентрації 0,1 %, забезпечує найкращий антимікробний профіль з-поміж досліджуваних варіантів. Він характеризувався вищими або стабільно кращими зонами затримки росту щодо *Staphylococcus aureus*, де максимальні значення досягали 16 мм, а також щодо *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Bacillus subtilis* порівняно зі зразками № 3.1 і 3.2. Деяко більшу активність зразок № 3.3 виявив також стосовно *Candida albicans*. Лише щодо *Proteus vulgaris* усі варіанти продемонстрували однакові показники.

4.2.7 Розроблення технології та дослідження критичних параметрів гранул під умовною назвою «Фітогран-маст»

За результатами проведених досліджень нами було опрацьовано технологію виготовлення гранул, яка складається з таких стадій:

Стадія 1. Підготовка робочого місця. Обладнання, посуд та допоміжні матеріали обробляють дезінфекційним засобом. Контролюють чистоту обладнання.

Стадія 2. Підготовка сировини та матеріалів. Зважують сухі екстракти конюшини лучної суцвіть, журавлини звичайної плодів, амаранту червонолистого насіння та петрушки посівної листя на електронних вагах. Кожен екстракт окремо просіюють крізь сито з розміром комірок 0,5 мм для забезпечення однорідності частин. Також зважують ДР: сахаринат натрію, ПВП К-30, крохмаль кукурудзяний та сорбінову кислоту.

Стадія 3. Виготовлення композиції фітоекстрактів. Просіяні сухі екстракти ЛРС об'єднують та перемішують до отримання однорідної суміші.

Стадія 4. Виготовлення розчину зв'язувальної речовини та консерванта. Готують 25 % розчин ПВП К-30, розчиняючи ПВП К-30 в очищеній воді і перемішуючи до повного розчинення; кислоту сорбінову в концентрації 0,1 % розчиняють за температури 40–45 °С.

Стадія 5. Зволоження та гранулювання вологої маси. До композиції фітоекстрактів додають 25 % розчин ПВП К-30, кислоту сорбінову 0,1 %, а також допоміжні речовини – сахаринат натрію та кукурудзяний крохмаль. Суміш перемішують до утворення пластичної маси, яка зберігає форму, але легко розпадається. Отриману масу гранулюють шляхом протирання крізь сито з отворами 1,5–2,5 мм.

Стадія 6. Сушіння гранул. Отримані гранули розміщують шаром 1–2 см на металеву сітку або піддон та сушать за температури 50 °С протягом 5 годин, контроль вологості щогодини до досягнення залишкової вологості 3–5 %.

Стадія 7. Калібрування гранул. Висушені гранули просіюють крізь сито для відбору фракції необхідного розміру.

Стадія 8. Виготовлення плівкового покриття. Готують 5 % розчин ПВП К-30 плівкоутворювача шляхом розчинення ПВП К-30 в очищеній воді, перемішуючи до отримання однорідного розчину.

Стадія 9. Нанесення плівкового покриття. 5 % розчин ПВП К-30 наносять на поверхню каліброваних гранул методом розпилення за допомогою пульверизатора, постійно перемішуючи до формування рівномірного плівкового шару без злипання частинок.

Стадія 10. Гранули, покриті плівковою оболонкою. Отримують гранули, покриті плівковою оболонкою, які підлягають контролю проміжної продукції.

Стадія 11. Сушіння гранул, покритих плівковою оболонкою. Гранули після нанесення плівкового покриття сушать за температури 40–45 °С до стабілізації маси та досягнення залишкової вологості 3–5 %.

Стадія 12. Фасування, пакування та маркування. Готові гранули фасують в однодозові пакети по 1,0 г з багат шарового пакувального матеріалу «Буфлен» та «Крафт», після чого пакують у картонні коробки та здійснюють маркування [100, 134, 137].

Технологічну схему виготовлення гранул в лабораторних умовах під умовною назвою «Фітогран-маст» наведено на рис. 4.9.

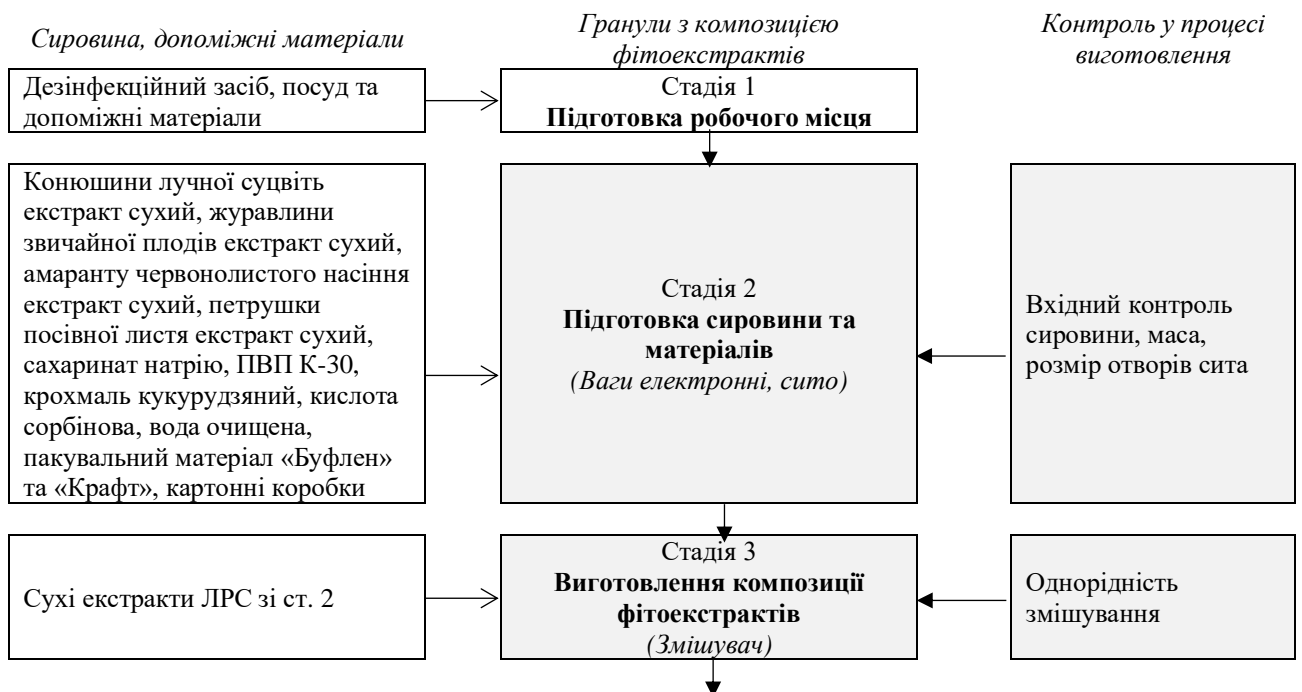


Рис. 4.9 Технологічна схема виготовлення гранул під умовною назвою «Фітогран-маст» у лабораторних умовах (початок)

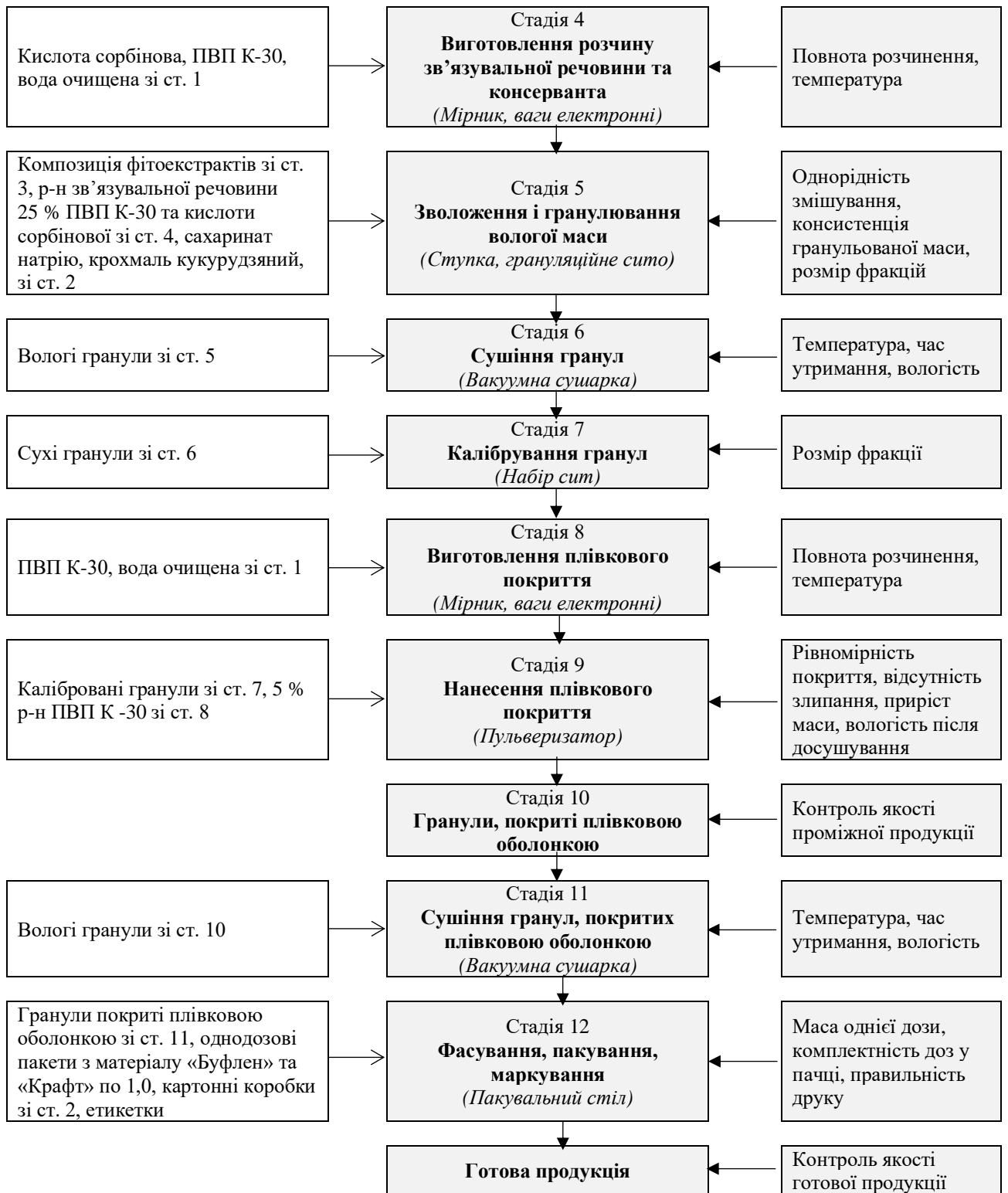


Рис. 4.9 Технологічна схема виготовлення гранул під умовною назвою «Фітогран-маст» у лабораторних умовах (закінчення)

4.2.8 Стандартизація гранул під умовною назвою «Фітогран-маст»

Об'єктом подальших досліджень стали гранули під умовною назвою «Фітогран-маст» наступного складу:

Конюшини лучної суцвіть екстракт сухий	5,0
Журавлини звичайної плодів екстракт сухий	5,0
Амаранту червонолистого насіння екстракт сухий	5,0
Петрушки посівної листя екстракт сухий	5,0
Кислота сорбінова	0,1
Сахаринат натрію	2,0
25 % розчин ПВП-К30	5,0
Крохмаль кукурудзяний	до 100,0
<i>Склад плівкового покриття:</i>	
ПВП-К30	5,0
Вода очищена	до 100,0

Гранули розфасовано у пакети по 1,0 г.

Проведені дослідження показників якості на розроблений ЛЗ під умовною назвою «Фітогран-маст»:

1. Опис. Гранули округлої форми з нерівними обрисами, однорідного світло-коричневого кольору, зі слабо вираженим запахом.

2. Ідентифікація. Особливістю аналізу готових ЛЗ, що містять лікарські рослини препарати, є вибір маркерів БАР для подальшої стандартизації. Наявність суми препаратів рослинного походження ускладнює цей процес. Усі екстракти, що входять до складу гранул, отримані різним шляхом і можуть містити різний склад БАР [102,103, 104, 181, 185, 196].

Для ідентифікації сполук поліфенольної будови і гідроксикоричних кислот використовували метод рідинної хроматографії. Хроматографічне визначення проводили за допомогою рідинного хроматографа KNAUER-Smartline, обладнаному УФ-детектором (Knauer Smartline 2500, KNAUER GmbH, Germany).

Розроблення методики полягало у доборі параметрів хроматографування, таких як вибір нерухомої фази, рухомої фази, довжини хвилі детектування, температури хроматографування та швидкості потоку та вибір режиму хроматографування.

Як нерухома фаза використовували колонку BDS Hypersil C18 (150×4,6 мм, 5 мкм) з передколонкою. Умови: рухома фаза – суміш ацетонітрилу і води (15 : 85), доведена фосфорною кислотою до рН 2.5, швидкість потоку 1,0 мл/хв, детектування за 205 нм, температура 30°C, об'єм введення 20 мкл, час аналізу – 10 хв.

Як речовини порівняння використовували маркери БАР з групи дубильних речовин (галова кислота), гідроксикоричних кислот (кофейна і хлорогенова кислоти) та флавоноїдів (рутин, кверцетин).

Підібрано оптимальні умови, що забезпечили розділення суміші використаних маркерів БАР: галова кислота (~2,3 хв), хлорогенова кислота (~3,1 хв), кофейна кислота (~4,5 хв) і рутин (~9,0 хв) менш ніж за 10 хв, на жаль, час виходу піку кверцетину в цих умовах спостерігався близько 31,5 хв і у подальших випробуваннях його не враховували (рис. 4.10).

У досліджуваних гранулах спостерігалися пікі з часом виходу ~2,3 і ~3,1 хв і були віднесені нами до піків галової та хлорогенової кислот відповідно (рис. 4.11).

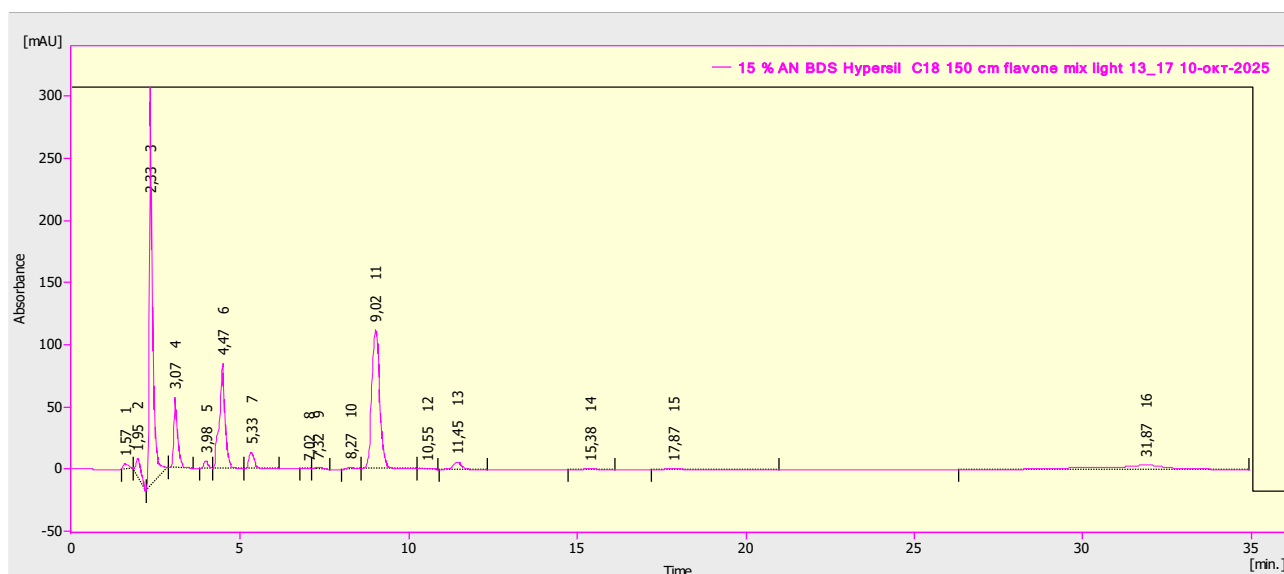


Рис. 4.10 Хроматограма розчину порівняння

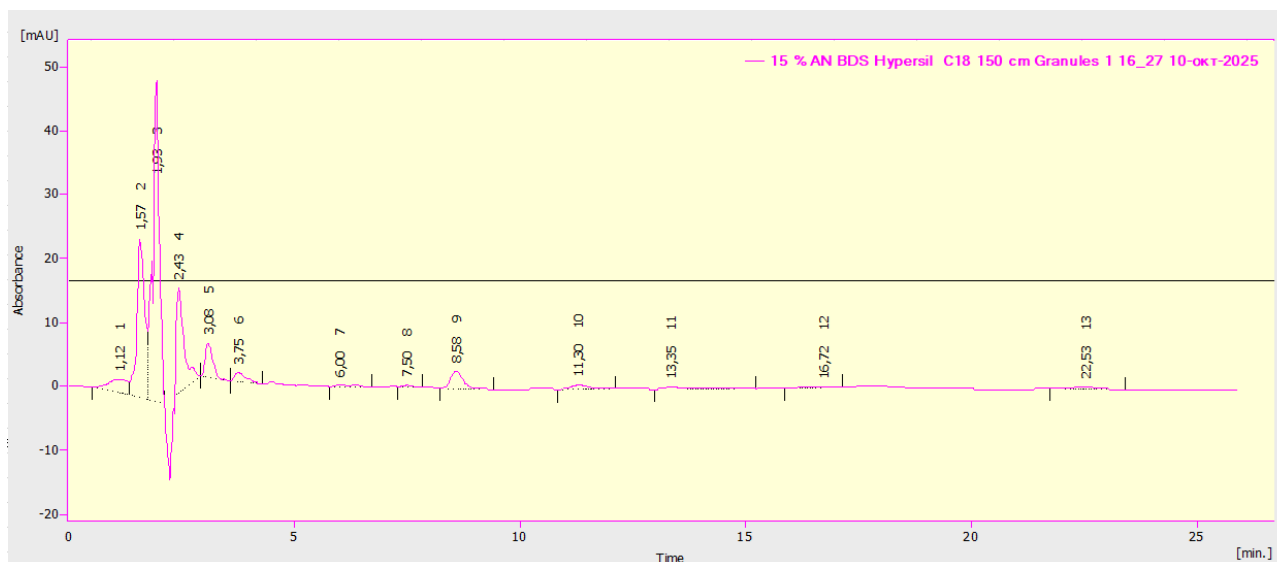


Рис. 4.11 Хроматограма досліджуваних гранул

Ідентифікацію БАР підтверджували за допомогою хімічних реакцій. Попередньо 0,5 г гранул змочували 2 мл води і додавали 8 мл метанолу. Отриманий розчин фільтрували.

До 1 мл отриманого фільтрату додають 2 мл 2 % розчину FeCl_3 , утворюється ледь зеленкувате забарвлення (реакція на поліфенольні і дубильні речовини) (рис. 4.12).

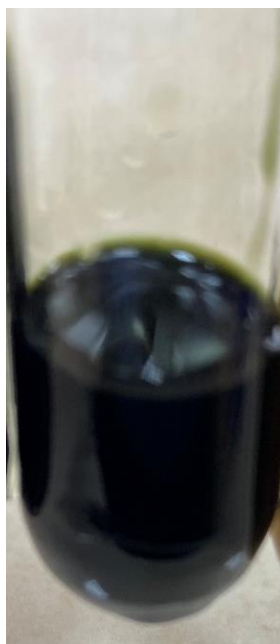


Рис. 4.12 Реакція на поліфенольні і дубильні речовини

До 1 мл отриманого фільтрату додають 2-3 краплі кислоти хлоридної концентрованої та металічний магній, у результаті утворюється розчин жовтого кольору (речовини флавоноїдної будови) (рис. 4.13).

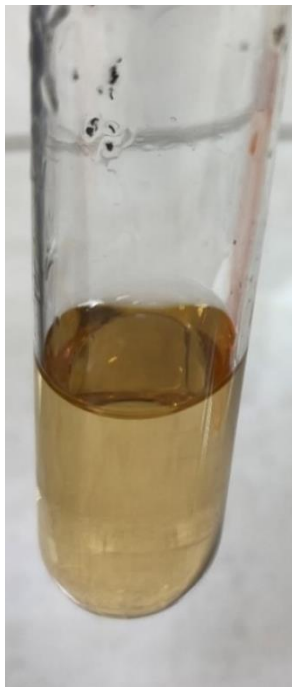


Рис. 4.13 Реакція на речовини флавоноїдної будови

3. Незважаючи на вимоги ДФУ щодо однодозових гранул, які мають витримувати вимоги випробування на однорідність дозованих одиниць (2.9.40), випробування на цей препарат не поширюється, оскільки гранули містять лікарські рослинні препарати [15].

4. Однодозові гранули мають витримувати вимоги випробування на однорідність маси однодозових препаратів [15] ДФУ 2.9.5. Однорідність маси однодозових препаратів.

Зважують окремо кожну з 20 довільно відібраних одиниць в індивідуальних упакованнях і визначають середню масу (табл. 4.27).

Відхилення від середньої маси гранул для найменшої кількості складає 0,90 %, для найбільшої – 0,99 %, що менше припустимого відхилення за вимогами ДФУ ($\pm 7,5$ %, табл. 2.9.5-1).

Результати визначення однорідності маси однодозових гранул

$m_1 = 1,0013$	$m_{11} = 0,9942$
$m_2 = 0,9927$	$m_{12} = 1,0032$
$m_3 = 1,0029$	$m_{13} = 0,9895$
$m_4 = 0,9905$	$m_{14} = 1,0084$
$m_5 = 1,0034$	$m_{15} = 0,9949$
$m_6 = 0,9916$	$m_{16} = 1,0024$
$m_7 = 1,0041$	$m_{17} = 0,9972$
$m_8 = 0,9938$	$m_{18} = 1,0047$
$m_9 = 1,0007$	$m_{19} = 0,9957$
$m_{10} = 0,9956$	$m_{20} = 1,0023$

Середня маса гранул

0,9985

5. рН 1 % розчину. ДФУ, 2.2.3. Від 5,5 до 6,5.

0,5 г гранул збовтують з 50 мл води впродовж 10-15 хвилин. Отриману рідину фільтрують і вимірюють рН розчину за допомогою рН-метра.

6. Розпадання. Дослідження проводили з використанням приладу ERWEKA ZT 502, підтримуючи температуру від 35 до 39 °С. Розпадання гранул без оболонки становило не більше 15 хв, що відповідає вимогам ДФУ, 2.9.1.

7. Розчинення. Визначення проводили відповідно до вимог ДФУ, 2.9.3 «Тест «Розчинення» для твердих дозованих форм», використовуючи прилад з лопаттю. Як середовище розчинення використовували 0,1 М розчин хлористоводневої кислоти, об'єм середовища розчинення стандартний – 900 мл, температура середовища розчинення – $(37,0 \pm 0,5)$ °С. Спостерігали час розчинення протягом 30 хв. Випробування проводили на приладі з лопаттю (Pharma Test PTDT 70, Німеччина), швидкість обертання – 75 об/хв.

8. Мікробіологічна чистота. Загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів: не більше 10^3 бактерій і не більше 10^2 грибів (сумарно) в 1 г відповідно до вимог ДФУ 2.6.12, 2.6.13.

9. Кількісне визначення. Кількісний вміст БАР екстрактів в гранулах визначали методом рідинної хроматографії у перерахунку на хлорогенову кислоту за наступною методикою.

Методика кількісного визначення. Випробування проводять методом рідинної хроматографії відповідно до вимог ДФУ 2.2.29.

Випробовуваний розчин. 1,000 г порошку гранул поміщають в мірну колбу місткістю 25,0 мл, додають 5 мл води та обробляють ультразвуком протягом 10 хвилин при 60 °С, охолоджують, доводять об'єм розчину метанолом до позначки та перемішують.

Розчин порівняння. 50 мг хлорогенової кислоти, 50 мг галової кислоти, 50 мг кофейної кислоти і 50 мг рутину розчиняють у метанолі і доводять об'єм розчину тим же розчинником до 25,0 мл і перемішують. 0,5 мл отриманого розчину доводять метанолом до 25,0 мл.

Перед хроматографуванням розчини фільтрують крізь мембранний фільтр з розміром пор не більше 0,45 мкм.

Поперемінно хроматографують по 20 мкл випробовуваного розчину і розчину порівняння на рідинному хроматографі з УФ-детектором, отримуючи не менше 5 хроматограм для кожного розчину за таких умов:

– колонка розміром 150 x 4.6 мм, заповнена *силікагелем октадецилсилільним для хроматографії P*, з розміром частинок 5 мкм, з передколонкою, для якої виконуються умови придатності хроматографічної системи;

рухома фаза: *ацетонітрил P* : *вода P* (15:85), дегазована зручним способом доведена до рН 2,5 фосфорною кислотою;

- швидкість рухомої фази: 1.0 мл/хв;
- температура колонки: 30°C;
- детектування за довжини хвилі: 205 нм;
- об'єм інжекції: 20 мкл.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо для розчину порівняння виконуються такі умови:

- ефективність хроматографічної колонки, розрахована за піком хлорогенової кислоти, має бути не менше 2000 теоретичних тарілок;
- коефіцієнт симетрії піка хлорогенової кислоти становить від 0.8 до 1.8;
- відносне стандартне відхилення для площ піків хлорогенової кислоти не має перевищувати 1,0 %, розраховане за результатами 5 інжекцій.

Вміст хлорогенової кислоти в міліграмах (X), у 1,0 г гранул, обчислюють за формулою:

$$x = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 25.0 \cdot 0.5 \cdot 1.0 \cdot P \cdot 1000}{S_0 \cdot m \cdot 25.0 \cdot 25.0 \cdot 100},$$

де S_1 – середнє значення площ піків хлорогенової кислоти, розраховане з хроматограм випробовуваного розчину;

S_0 – середнє значення площ піків хлорогенової кислоти, розраховане з хроматограм розчину порівняння;

m_0 – маса наважки хлорогенової кислоти у розчині порівняння, в грамах;

m_i – маса наважки препарату, в грамах;

P – вміст хлорогенової кислоти у СЗ хлорогенової кислоти, у відсотках.

Вміст суми гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту в 1,0 г гранул має бути не менше 2,5 мг (табл. 4.28).

Таблиця 4.28

Вміст суми гідроксикоричних кислот (у перерахунку на хлорогенову кислоту) у гранулах під умовною назвою «Фітогран-маст»

БАР	Час утримування, хв	Вміст, мг/1,0 г гранул	Нормування, мг/1,0 г гранул
Хлорогенова кислота	3,067	2,739±0,051	не менше 2,5 мг

Для оцінки запропонованої методики визначення кількісного вмісту суми гідроксикоричних кислот проведена низка досліджень та отримані результати, метрологічно атестовані (табл. 4.29).

Таблиця 4.29

Метрологічна характеристика кількісного визначення суми гідроксикоричних кислот у гранулах під умовною назвою «Фітогран-маст»

Вміст суми гідроксикоричних кислот, мг	v	Середнє значення (сер. x)	Дисперсія, S^2	Стандартне відхилення середнього результату, S_x	Відносна величина статистичної похибки окремого визначення Δx	Відносна невизначеність середнього результату, $\bar{\epsilon}$, %
2,685	5	2,739	0,0024	0,0198	0,1249	1,86
2,806						
2,751						
2,683						
2,734						
2,772						

Відносна невизначеність середнього результату становить 1,86 % із довірчою вірогідністю 0,95.

Валідацію проводили за показниками специфічності, лінійності, правильності й прецизійності [16].

Специфічність методики підтверджена шляхом порівняння хроматограми розчину порівняння та випробовуваного розчину (рис. 4.14, 4.15).

Час утримування галової і хлорогенової кислот випробовуваного розчину відповідають часу утримування галової і хлорогенової кислот з розчину порівняння, що використовували для ідентифікацій БАР гранул.

Методика є специфічною – інтерференції з піками плацебо не спостерігалось.

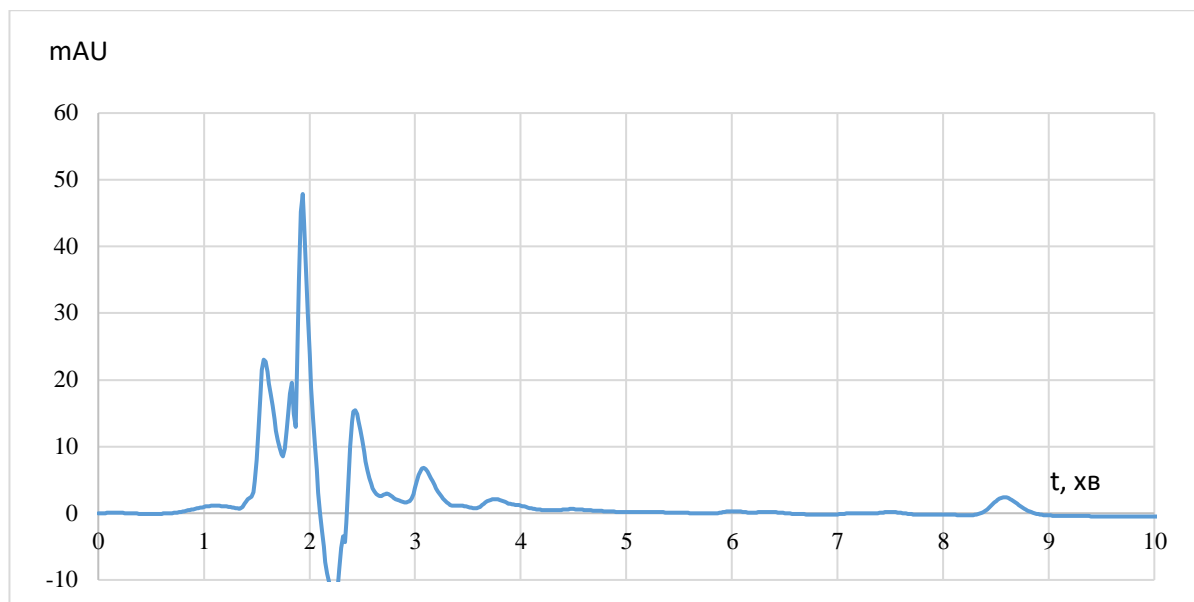


Рис. 4.14 Хроматограма випробовуваного розчину

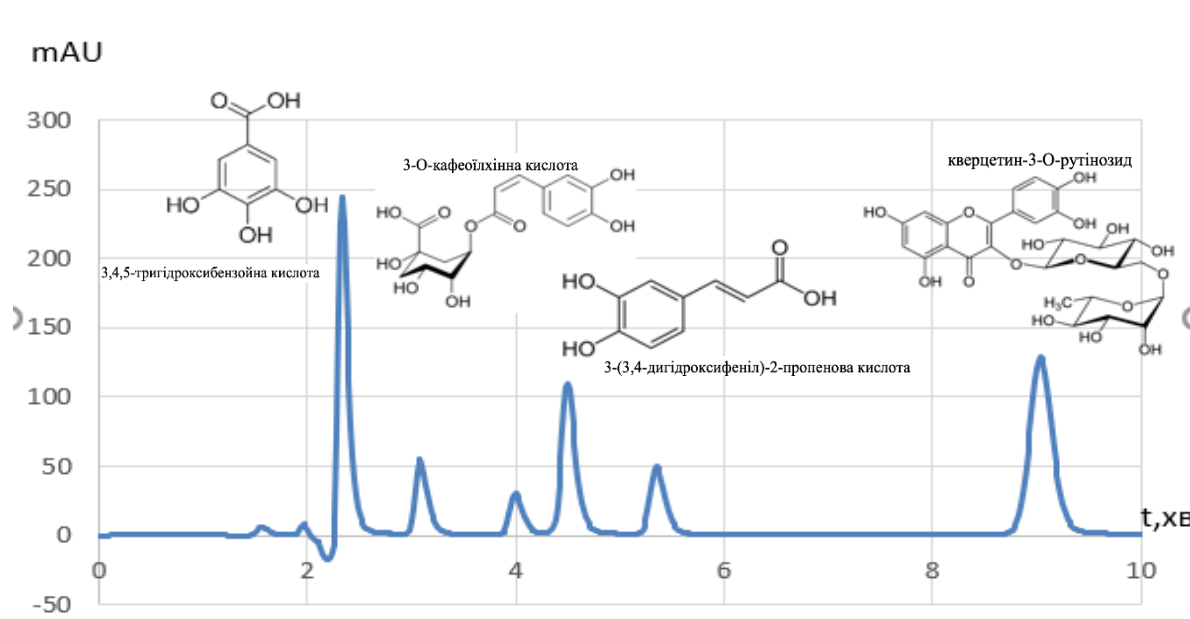


Рис. 4.15 Хроматограма розчину порівняння

Лінійність методики визначали на 9 модельних розчинах, які готували в діапазоні концентрацій від 80 до 120 % (крок-5 %) від номінальної обраної концентрації хлорогенової кислоти (табл. 4.30).

Лінійну залежність вивчали в нормалізованих координатах, виходячи з наведених в табл. 4.44 даних (рис. 4.16).

Установлено лінійність у діапазоні 80–120 % (рис. 4.15) від номінальної концентрації ($r > 0,9999$).

Розрахунок параметрів лінійності визначення хлорогенової кислоти

№	X _i , %	C (мг/мл)	Y _i	Середнє значення площі піка	Z _i
1	79,88	0,0643	79,91	3870	100,04
2	84,97	0,0684	85,30	4131	100,39
3	90,06	0,0725	90,48	4382	100,47
4	94,91	0,0764	95,25	4613	100,36
5	100,00	0,0805	100,00	4843	100,00
6	104,72	0,0843	104,71	5071	99,99
7	110,06	0,0886	110,37	5345	100,28
8	115,16	0,0927	115,34	5586	100,16
9	120,00	0,0966	120,21	5822	100,18
СЗ хлорогенової кислоти					Середнє 100,21

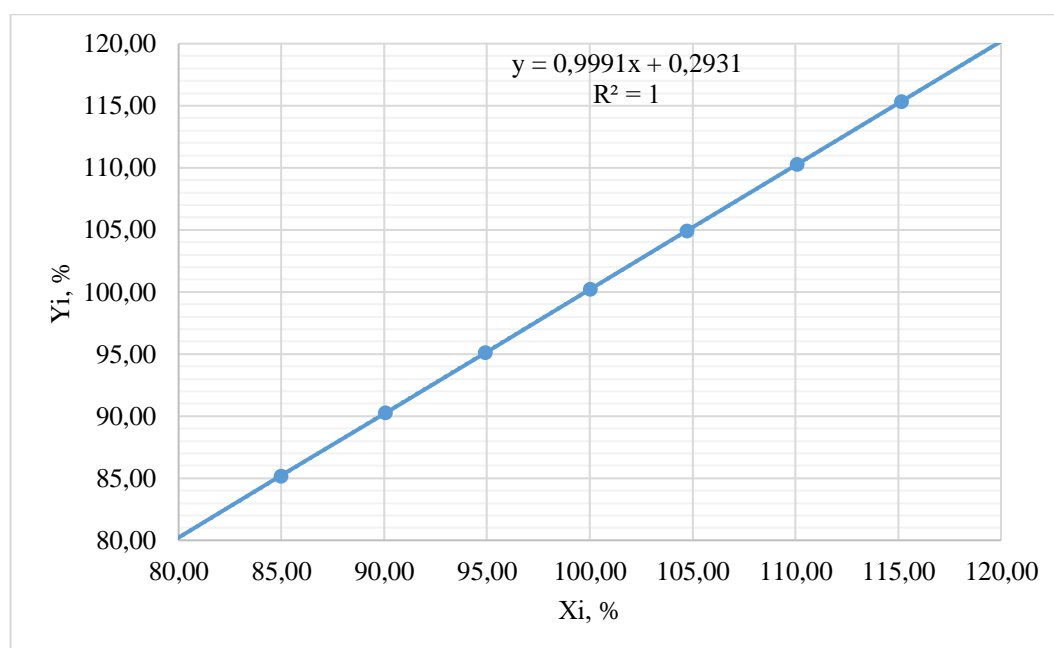


Рис. 4.16 Градувальний графік залежності аналітичного сигналу від фактичної концентрації хлорогенової кислоти в нормалізованих координатах

З отриманих під час вивчення лінійності даних визначали правильність і прецизійність методики (табл. 4.30, 4.31).

Таблиця 4.31

Результати перевірки лінійності, правильності і прецизійності

Параметр	Значення	Вимоги	Виконання критерію
$ a $	0.29	≤ 2.60	Виконується
SD_0	0.42	≤ 0.84	Виконується
R_c	0.9999	> 0.9981	Виконується
$ \bar{z} - 100 $	0.21 / 0.11	$\leq 0,51$	Виконується за двома критеріями
δ	0.21	$\leq 1,6$	Виконується

Одержане значення коефіцієнта кореляції, визначення критеріїв статистичної і практичної незначущості та прецизійності (рис. 4.15, табл. 4.31) свідчать про те, що виконуються усі вимоги ДФУ щодо цих параметрів.

Валідаційні показники повторюваності та проміжної прецизійності ($RSD \leq 0,5 \%$) відповідають вимогам ІСН Q2(R1) та ДФУ.

За результатами проведених досліджень показників якості зразка № 3 сформовано проєкт специфікації до МКЯ на розроблений ЛЗ під умовною назвою «Фітогран-маст». Показники якості та допустимі межі наведено у табл. 4.32.

Таблиця 4.32

Специфікація гранул МКЯ на розроблений лікарський препарат під умовною назвою «Фітогран-маст»

Показник	Допустимі межі	Методи контролю
1	2	3
Опис	Гранули округлої форми з нерівними обрисами, однорідного світло-коричневого кольору, зі слабо вираженим запахом	МКЯ п.1, візуально

1	2	3
<p>Ідентифікація</p> <p><i>Конюшини лучної суцвітть екстракт сухий, журавлини звичайної плодів екстракт сухий, амаранту червонолистого насіння екстракт сухий, петрушки посівної листя екстракт сухий</i></p>	<p>А. На хроматограмі випробовуваного розчину, одержаній в розділі «Кількісне визначення», час утримування основних піків галової і хлорогенової кислот мають збігатися з часом утримування основних піків галової і хлорогенової кислот на хроматограмі розчину порівняння.</p> <p>С. Водно-метанольне вилучення з гранул дає реакцію на поліфенольні сполуки і таніни</p>	<p>МКЯ п.2 А, метод ВЕРХ, ДФУ 2.2.29</p> <p>МКЯ п.2 В, якісні реакції</p>
Розмір № 5	40-50 гранул в 1 г	МКЯ п.3
Середня маса вмісту гранул	Від 0,925 до 1,075 г	МКЯ п. 3, ДФУ, 2.9.5
Однорідність маси	Не більше двох індивідуальних мас вмісту пакета можуть відхилятися від середньої маси не більше, ніж на $\pm 7,5\%$, водночас жодна індивідуальна маса не повинна відхилятися від середньої маси більш ніж на $\pm 15\%$	МКЯ, п. 4, діюче видання, ДФУ, 2.9.5
рН 1 % розчину	Від 5,5 до 6,5	МКЯ п.5, ДФУ, 2.2.3
Розпадання	Не більше 15 хв	МКЯ п.6,ДФУ п. 2.9.1
Розчинення	Не менше 85 % за 30 хв	МКЯ п.7,ДФУ п. 2.9.3
Мікробіологічна чистота	Загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів: не більше 10^3 бактерій і не більше 10^2 грибів (сумарно) в 1 г	МКЯ п.8, ЕР, ВР, чинне видання, ДФУ, 2.6.12, 2.6.13
<p>Кількісний вміст</p> <p><i>Сума гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту</i></p>	Не менше 2,5 мг	МКЯ п. 9, метод ВЕРХ, ДФУ, 2.2.29

4.2.9 Вибір пакування гранул з модифікованим вивільненням під умовною назвою «Фітогран-маст»

З метою обґрунтування раціонального виду пакування для розроблених гранул проведено дослідження їхньої стабільності протягом 27 місяців зберігання у двох видах однодозових пакетів:

1. Пакети з білого ламінованого паперу «Крафт» («КОМБІ-РАСК», Одеса).

Опис. Білий ламінований папір Крафт (матовий) є гнучким пакувальним матеріалом на паперовій основі з нанесеним шаром поліетилену. Ламінувальний шар забезпечує термозварюваність матеріалу як під дією температури, так і у разі використання ультразвукового зварювання, що дозволяє формувати герметичні однодозові пакети.

Поліетиленове покриття виконує функцію бар'єрного шару, частково обмежуючи проникнення вологи та газів, а також підвищує механічну міцність пакування під час транспортування та зберігання.

2. Пакети з комбінованого багатошарового матеріалу «Буфлен» («КОМБІ-РАСК», Одеса).

Опис продукту. «Буфлен» є багатошаровим гнучким пакувальним матеріалом (чотиришаровим), що виготовляється на основі паперу та алюмінієвої фольги із застосуванням поліетилену та полімерних сполучних шарів.

Матеріал характеризується вираженими бар'єрними властивостями щодо вологи, газів та світла. Наявність алюмінієвої фольги у структурі забезпечує повну світлонепроникність та захист від ультрафіолетового випромінювання, що має принципове значення для збереження стабільності БАР.

Багатошарова структура матеріалу представлена такою схемою:

Папір + поліетилен + алюмінієва фольга + поліетилен.

Гранули під умовною назвою «Фітогран-маст» закладено по 1,0 на зберігання за температури (5 ± 3) та (25 ± 2) °C у пакетах із матеріалів «Буфлен» та «Крафт» з метою вивчення впливу пакувального матеріалу на показники якості

у процесі зберігання. Результати дослідження стабільності розроблених гранул під умовною назвою «Фітогран-маст» наведено у табл. 4.33 та 4.36.

4.2.10 Дослідження стабільності гранул під умовною назвою «Фітогран-маст» у процесі зберігання

Для вивчення стабільності гранул під умовною назвою «Фітогран-маст» проводили дослідження показників якості зразків препарату в пакетах із багатошарового матеріалу «Буфлен» та ламінованого паперу «Крафт» по 1,0 г. Зразки зберігали відповідно до вимог Настанови 42-3.3:2004 у сухому, захищеному від світла місці за температури (5 ± 3) та (25 ± 2) °C і відносної вологості (60 ± 5) % протягом 27 місяців [35].

Контроль якості проводили кожні 3 місяці за такими показниками: опис, ідентифікація, середня маса вмісту гранул, однорідність маси, рН, розпадання, розчинення, мікробіологічна чистота та кількісне визначення суми гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту.

Отримані результати свідчать, що гранули «Фітогран-маст», які зберігалися протягом 27 місяців за обох температурних режимів, за зовнішніми ознаками відповідають початковим характеристикам та вимогам ДФУ: гранули залишалися світло-коричневого кольору, без ознак зміни зовнішнього вигляду.

Протягом усього терміну зберігання результати ідентифікації поліфенольних сполук та ГГК залишалися позитивними, що підтверджує стабільність якісного складу досліджуваних гранул.

Показники однорідності маси відповідали вимогам ДФУ: відхилення маси окремих доз не перевищували допустимих значень ($\pm 7,5$ % для двох доз та ± 15 % – для жодної), що свідчить про однорідність дозування протягом усього терміну зберігання.

Значення рН гранул у процесі зберігання залишалися стабільним і перебувало в межах 6,1–6,3 у матеріалі «Буфлен» та 6,1–6,4 у матеріалі «Крафт».

Показники розчинення протягом усього терміну дослідження відповідали вимогам ДФУ (не менше 85 % за 30 хв) та залишалися стабільними, що свідчить про збереження біофармацевтичних властивостей препарату.

Час розпадання гранул упродовж зберігання становив 4,2–4,6 хв у матеріалі «Буфлен» та 4,2–5,0 хв у матеріалі «Крафт».

Показники мікробіологічної чистоти протягом усього терміну дослідження відповідали вимогам ДФУ.

Проведеним аналізом доведено, що у досліджуваних зразках гранул зберігається вміст основних БАР. Вміст ГКК у перерахунку на хлорогенову кислоту упродовж терміну зберігання становив 2,689–2,739 мг/г для пакування у матеріал «Буфлен» та 2,630–2,739 мг/г для пакування у матеріал «Крафт», що відповідає встановленим вимогам (не менше 2,5 мг/г).

Порівняльний аналіз результатів досліджень показав, що пакування гранул у багатошаровий матеріал «Буфлен» забезпечує більш стабільні показники якості препарату протягом усього досліджуваного періоду зберігання порівняно з пакуванням у ламінований папір «Крафт», що зумовлено його кращими бар'єрними властивостями щодо вологи та газів.

Водночас встановлено, що пакування у матеріал «Крафт» також забезпечує збереження показників якості гранул у межах вимог ДФУ протягом усього терміну зберігання, що свідчить про можливість його використання як альтернативного пакувального матеріалу.

Отже, експериментально доведено стабільність гранул під умовною назвою «Фітогран-маст» протягом 27 місяців зберігання за температури (5 ± 3) та (25 ± 2) °С у пакетах із матеріалів «Буфлен» та «Крафт». За результатами проведених досліджень рекомендовано зберігати препарат у сухому, захищеному від світла місці за температури не вище 25 °С.

Результати дослідження стабільності розробленого препарату під умовною назвою «Фітогран-маст» наведено у табл. 4.33–4.36.

Таблиця 4.33

**Результати дослідження стабільності гранул під умовною назвою «Фітогран-маст»
за температури зберігання (25 ± 2) °С у багатошаровому матеріалі «Буфлен» по 1,0 г**

Показник якості	Допустимі норми	Термін зберігання, міс.								
		початкові	3	6	9	12	15	18	24	27
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Опис	Гранули світло-коричневого кольору	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Ідентифікація <i>Поліфенольні сполуки</i> <i>Гідроксикоричні кислоти</i>	Позитивна реакція	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
		Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Середня маса вмісту гранул	Від 0,925 до 1,075 г	0,9985	0,9960	0,9935	0,9910	0,9885	0,9860	0,9835	0,9810	0,9785
Однорідність маси	Не більше 2-х відхиляються понад $\pm 7,5$ % маси і жодної – понад ± 15 %.	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
pH	Від 5,5 до 6,5	$6,1 \pm 0,3$	$6,1 \pm 0,3$	$6,2 \pm 0,1$	$6,2 \pm 0,2$	$6,2 \pm 0,2$	$6,3 \pm 0,2$	$6,3 \pm 0,2$	$6,3 \pm 0,1$	$6,3 \pm 0,1$

Продовження табл. 4.33

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Розпадання	Не більше 15 хв	$4,2 \pm 0,10$	$4,3 \pm 0,10$	$4,3 \pm 0,11$	$4,4 \pm 0,10$	$4,4 \pm 0,09$	$4,5 \pm 0,10$	$4,5 \pm 0,11$	$4,6 \pm 0,09$	$4,6 \pm 0,10$
Розчинення	Не менше 85 % за 30 хв	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Кількісне визначення: <i>Сума гідрокси- коричних кис- лот у перераху- нку на хлороге- нову кислоту не менше 2,5 мг/г</i>	Не менше 2,5 мг	$2,739 \pm$ $0,051$	$2,739 \pm$ $0,050$	$2,739 \pm$ $0,052$	$2,739 \pm$ $0,049$	$2,732 \pm$ $0,051$	$2,724 \pm$ $0,053$	$2,715 \pm$ $0,050$	$2,701 \pm$ $0,054$	$2,689 \pm$ $0,052$
Мікробіологічна чистота	До 10^3 бактерій, 10^2 грибів (сумарно) в 1 г)	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає

Таблиця 4.34

**Результати дослідження стабільності гранул під умовною назвою «Фітогран-маст»
за температури зберігання (25 ± 2) °С у ламінованому матеріалі «Крафт» по 1,0 г**

Показник якості	Допустимі норми	Термін зберігання, міс.								
		початкові	3	6	9	12	15	18	24	27
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Опис	Гранули світло-коричневого кольору	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Ідентифікація <i>Поліфенольні сполуки</i> <i>Гідроксикоричні кислоти</i>	Позитивна реакція	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
		Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Середня маса вмісту гранул	Від 0,925 до 1,075 г	0,9985	0,9939	0,9898	0,9859	0,9822	0,9788	0,9788	0,9788	0,9646
Однорідність маси	Не більше 2-х відхиляються понад ±7,5 % маси і жодної – понад ±15 %.	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
pH	Від 5,5 до 6,5	6,1 ± 0,3	6,2 ± 0,3	6,2 ± 0,2	6,2 ± 0,2	6,3 ± 0,2	6,3 ± 0,2	6,3 ± 0,1	6,4 ± 0,1	6,4 ± 0,1

Продовження табл. 4.34

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Розпадання	Не більше 15 хв	4,2 ± 0,10	4,3 ± 0,09	4,4 ± 0,11	4,5 ± 0,10	4,6 ± 0,10	4,7 ± 0,11	4,6 ± 0,10	4,9 ± 0,09	5,0 ± 0,10
Розчинення	Не менше 85 % за 30 хв	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Мікробіологічна чистота	До 10 ³ бактерій, 10 ² грибів (сумарно) в 1 г)	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Кількісне визна- чення: <i>Сума гідрокси- коричних кис- лот у перераху- нку на хлороге- нову кислоту не менше 2,5 мг/г</i>	Не менше 2,5 мг	2,739 ± 0,051	2,735 ± 0,050	2,730 ± 0,052	2,720 ± 0,049	2,705 ± 0,054	2,690 ± 0,051	2,670 ± 0,054	2,650 ± 0,052	2,630 ± 0,055

Таблиця 4.35

**Результати дослідження стабільності гранул під умовною назвою «Фітогран-маст»
за температури зберігання (5 ± 3) °С у багатошаровому матеріалі «Буфлен» по 1,0 г**

Показник якості	Допустимі норми	Термін зберігання, міс.								
		початкові	3	6	9	12	15	18	24	27
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Опис	Гранули світло-коричневого кольору	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Ідентифікація <i>Поліфенольні сполуки</i> <i>Гідроксикоричні кислоти</i>	Позитивна реакція	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
		Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Середня маса вмісту гранул	Від 0,925 до 1,075 г	0,9985	0,9968	0,9945	0,9924	0,9903	0,9887	0,9869	0,9848	0,9826
Однорідність маси	Не більше 2-х відхиляються понад $\pm 7,5$ % маси і жодної – понад ± 15 %.	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
pH	Від 5,5 до 6,5	$6,1 \pm 0,3$	$6,1 \pm 0,2$	$6,1 \pm 0,1$	$6,2 \pm 0,2$	$6,2 \pm 0,1$	$6,2 \pm 0,2$	$6,2 \pm 0,2$	$6,3 \pm 0,1$	$6,3 \pm 0,1$

Продовження табл. 4.35

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Розпадання	Не більше 15 хв	4,2 ± 0,10	4,2 ± 0,09	4,3 ± 0,10	4,3 ± 0,11	4,3 ± 0,10	4,3 ± 0,09	4,4 ± 0,10	4,4 ± 0,11	4,4 ± 0,10
Розчинення	Не менше 85 % за 30 хв	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Мікробіологічна чистота	До 10 ³ бактерій, 10 ² грибів (сумарно) в 1 г)	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Кількісне визна- чення: <i>Сума гідрокси- коричних кис- лот у перераху- нку на хлороге- нову кислоту не менше 2,5 мг/г</i>	Не менше 2,5 мг	2,739 ± 0,051	2,739 ± 0,050	2,738 ± 0,052	2,737 ± 0,049	2,736 ± 0,051	2,734 ± 0,053	2,732 ± 0,050	2,730 ± 0,054	2,728 ± 0,052

Таблиця 4.36

**Результати дослідження стабільності гранул під умовною назвою «Фітогран-маст»
за температури зберігання (5 ± 3) °С у ламінованому матеріалі «Крафт» по 1,0 г**

Показник якості	Допустимі норми	Термін зберігання, міс.								
		початкові	3	6	9	12	15	18	24	27
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Опис	Гранули світло-коричневого кольору	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Ідентифікація <i>Поліфенольні сполуки</i> <i>Гідроксикоричні кислоти</i>	Позитивна реакція	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
		Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Середня маса вмісту гранул	Від 0,925 до 1,075 г	0,9985	0,9958	0,9929	0,9898	0,9869	0,9844	0,9818	0,9789	0,9758
Однорідність маси	Не більше 2-х відхиляються понад $\pm 7,5$ % маси і жодної – понад ± 15 %.	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
pH	Від 5,5 до 6,5	$6,1 \pm 0,3$	$6,1 \pm 0,2$	$6,2 \pm 0,1$	$6,2 \pm 0,2$	$6,2 \pm 0,2$	$6,3 \pm 0,2$	$6,3 \pm 0,1$	$6,3 \pm 0,1$	$6,4 \pm 0,1$

Продовження табл. 4.36

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Розпадання	Не більше 15 хв	4,2 ± 0,10	4,2 ± 0,09	4,3 ± 0,11	4,3 ± 0,10	4,5 ± 0,09	4,4 ± 0,11	4,5 ± 0,09	4,6 ± 0,10	4,6 ± 0,10
Розчинення	Не менше 85 % за 30 хв	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Мікробіологічна чистота	До 10 ³ бактерій, 10 ² грибів (сумарно) в 1 г)	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Кількісне визна- чення: <i>Сума гідрокси- коричних кис- лот у перераху- нку на хлороге- нову кислоту не менше 2,5 мг/г</i>	Не менше 2,5 мг	2,739 ± 0,051	2,738 ± 0,050	2,737 ± 0,052	2,735 ± 0,049	2,732 ± 0,051	2,730 ± 0,053	2,727 ± 0,050	2,723 ± 0,054	2,720 ± 0,052

Висновки до розділу 4

1. Науково обґрунтовано вибір ЛРС (конюшини лучної суцвіття, журавлини звичайної плоди, амаранту червонолистого насіння та петрушки посівної листя) відповідно до патогенетичних механізмів мастопатії.

2. Визначено фармакотехнологічні характеристики ЛРС та експериментально доведено доцільність застосування 40 % етанолу як оптимального екстрагенту, що забезпечує максимальний вихід ГКК у межах 1,89–5,36 % (у перерахунку на хлорогенову кислоту) залежно від виду ЛРС.

3. Розроблено та відпрацьовано технологію отримання сухих екстрактів зазначеної ЛРС методом перколяції з подальшим згущенням і висушуванням у вакуумі за температури 60 °С. Досліджено їхні фізико-хімічні показники (розчинність, загальна зола, втрата в масі при висушуванні, вміст важких металів), мікробіологічну чистоту, а також кількісний вміст гідроксикоричних кислот.

4. Наведено фізико-хімічні, фармакотехнологічні характеристики допоміжних речовин, обґрунтовано їхні концентрації в складі гранул.

5. Розроблено низку експериментальних зразків гранул. За результатами органолептичних та фармакотехнологічних досліджень як перспективні для подальших досліджень обрано зразки гранул, що містять: конюшини лучної суцвітть екстракт сухий – 5,0, журавлини звичайної плодів екстракт сухий – 5,0, амаранту червонолистого насіння екстракт сухий – 5,0, петрушки посівної листя екстракт сухий – 5,0, фруктоза – 2,0, аеросил – 5,0, 5 % крохмальний клейстер – 20,0, сахаринат натрію – 2,0, сироп цукровий 64 % – 10,0, 25 % розчин ПВП-К30 – 5,0, крохмаль кукурудзяний – до 100,0.

6. На підставі результатів біофармацевтичних та мікробіологічних досліджень обґрунтовано такий склад гранул: конюшини лучної суцвітть екстракт сухий – 0,5; журавлини звичайної плодів екстракт сухий – 5,0; амаранту червонолистого насіння екстракт сухий – 5,0; петрушки посівної листя екстракт сухий – 5,0; кислота сорбінова – 0,1; сахаринат натрію – 2,0; 25 % розчин ПВП-К30 – 5,0; крохмаль кукурудзяний – до 100,0.

7. За результатами фармакотехнологічних досліджень обрано плівкоутворювач – розчин ПВП у концентрації 5 % – з метою забезпечення стабільності та модифікованого вивільнення діючих речовин суміші рослинних екстрактів.

8. Розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення суми гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту у складі гранул спектрофотометричним методом.

9. На основі результатів проведених мікробіологічних досліджень визначено консервант – кислоту сорбінову у концентрації 0,1 % – для забезпечення стабільності та мікробної чистоти гранул під умовною назвою «Фітогран-маст».

10. На основі результатів проведених фармакотехнологічних, біохімічних, мікробіологічних досліджень розроблено проєкт МКЯ на гранули з модифікованим вивільненням АФІ під умовною назвою «Фітогран-маст».

11. Досліджено стабільність розробленого ЛП під час зберігання за двох температурних режимів (5 ± 3) та (25 ± 2) °C у двох видах пакування «Буфлен» та «Крафт». Доведено: гранули є стабільними впродовж 27 місяців в умовах зберігання за (25 ± 2) °C. За результатами дослідження стабільності встановлено доцільність використання багатошарового пакувального матеріалу «Буфлен» та «Крафт», що забезпечує сталість показників якості гранул під час зберігання під умовною назвою «Фітогран-маст».

Результати експериментальних досліджень цього розділу наведено в таких публікаціях:

1. Паливода П. В., Зуйкіна С.С. Фармакотехнологічні дослідження з розробки лікарського препарату у формі гранул для комплексної фармакокорекції мастопатії. *Аннали Мечниковського інституту*. 2025. № 4. С. 66–71.

2. Паливода П. В., Осолодченко Т. П., Блонська О. М., Зуйкіна С. С. Мікробіологічні дослідження з розробки гранул з модифікованим вивільненням для комплексної фармакокорекції мастопатії. *Health & Education*. 2025. № 4. С. 116–120.

3. Паливода П. В., Зуйкіна С. С. Дослідження синергічної дії ізофлавонів у складі фітокомпозиції для комплексної фармакокорекції мастопатії. *Innovations of modern science and education* : Proceedings of the 2nd International scientific and practical conference. Vancouver, 2025. P. 298–302.

4. Паливода П. В., Зуйкіна С. С. In silico: актуальність методу при розробці гранул. *Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 25-річчю фармац. ф-ту Нац. мед. ун-ту імені О. О. Богомольця, 19-20 груд. 2023 р. Київ, 2023. С. 314–315.

5. Паливода П. В., Зуйкіна С. С. Дослідження впливу зволожувачів на фармакотехнологічні властивості гранул на основі фітоекстрактів. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : зб. наук. пр. IV Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 25 листоп. 2024 р. Харків, 2024. С. 272.

6. Polina Palyvoda, Svitlana Zuikina. The role of binder excipients in the creation of granules based on phytoextracts. *2nd International Health Services Congress*, February 25-26, 2025. Toros University, Mersin, Türkiye. Mersin, 2025. P. 145.

7. Паливода П. В., Зуйкіна С. С. Фармакотехнологічні аспекти розробки гранул на основі фітоекстрактів для фармакокорекції мастопатії. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : матеріали V Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 23 жовт. 2025 р. Харків, 2025. С. 184–185.

РОЗДІЛ 5

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ЗРАЗКІВ ГРАНУЛ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЇ ФАРМАКОКОРЕКЦІЇ МАСТОПАТІЇ

5.1 Дослідження LD₅₀ експериментальних зразків гранул за внутрішньошлункового уведення статевозрілим мишам

Під час розроблення нових ЛЗ оцінка токсичних властивостей речовини має вирішальне значення для захисту громадського здоров'я, оскільки вплив хімічних речовин може призвести до негативних наслідків для людини [5]. Також на етапі доклінічних досліджень визначення профілю гострої токсичності допомагає ухвалити рішення про доцільність подальшого фармакологічного вивчення нової речовини. Дослідження гострої токсичності на відповідних моделях тварин є невід'ємною частиною дослідження токсикологічного профілю нових субстанцій та ЛЗ [93].

З огляду на вищезазначене на першому етапі фармакологічних випробувань стали дослідження з визначення гострої токсичності трьох експериментальних зразків (№ 1: конюшини лучної суцвіть екстракт сухий – 5,0, журавлини звичайної плодів екстракт сухий – 5,0, амаранту червонолистого насіння екстракт сухий – 5,0, петрушки посівної листя екстракт сухий – 5,0, фруктоза – 2,0, аеросил – 5,0, 5 % крохмальний клейстер – 20,0, крохмаль кукурудзяний – до 100,0; № 2: конюшини лучної суцвіть екстракт сухий – 5,0, журавлини звичайної плодів екстракт сухий – 5,0, амаранту червонолистого насіння екстракт сухий – 5,0, петрушки посівної листя екстракт сухий – 5,0, сахаринат натрію – 2,0, сироп цукровий 64 % – 10,0, крохмаль кукурудзяний – до 100,0; № 3: конюшини лучної суцвіть екстракт сухий – 5,0, журавлини звичайної плодів екстракт сухий – 5,0, амаранту червонолистого насіння екстракт сухий – 5,0, петрушки посівної листя екстракт сухий – 5,0, сахаринат натрію – 2,0, 25 % розчин ПВП-К30 – 5,0,

крохмаль кукурудзяний – до 100,0), відібраних у попередніх дослідженнях як перспективні. Результати дослідження гострої токсичності фітозразків за внутрішньошлункового уведення мишам-самицям наведено у табл. 5.1-5.4.

Тварини перебували під постійним наглядом дослідника, який щоденно реєстрував їхній загальний стан. Через 20-30 хв після введення усіх зразків у дозі 5000 мг/кг у мишей спостерігали зниження рухової активності. Характер та інтенсивність рухової активності реєстрували у кожній тварини окремо. Усі ці ознаки зникали через 5-7 годин, у подальшому стан піддослідних мишей не відрізнявся від поведінки тварин із групи негативного контролю.

Подальші спостереження за тваринами у ранкові години протягом 14 діб свідчили про те, що усі миші були активними, охайними, мали задовільний апетит, адекватно реагували на світлові та звукові подразники, процеси сечовипускання і дефекації були в нормі, порушення дихання і судоми не реєстрували. За зовнішнім оглядом усі дослідні та контрольні тварини на 14-ту добу експерименту були нормальної вгодованості. Шерстний покрив охайний, сухий, щільно прилягав до тіла. Слизова оболонка ротової порожнини рожева, гладенька, блискуча. Язик вільно поміщався в ротовій порожнині, без нальоту. Регіональні лімфатичні вузли на дотик не збільшені. Слизова оболонка носа гладенька, блискуча, навколо носа виділень немає. Вагінальний отвір чистий. Анальний отвір не забруднений, фекальні маси сформовані.

Загибелі тварин за весь період спостереження не зареєстровано. Результати дослідження летальних ефектів фітозразків наведено у табл. 5.1.

Відповідно до методичних рекомендацій [24] важливим показником токсичної дії ЛЗ є вплив на масу тварин. Результати оцінки приросту маси тіла мишей наведено у табл. 5.2.

Спостереження свідчать, що приріст маси тіла мишей в усіх дослідних групах був достатнім, не виходив за межі значень групи негативного контролю. Тобто, уведення трьох експериментальних зразків у дозі 5000 мг/кг не впливало на приріст маси тіла, що свідчить про відсутність у них токсичних властивостей.

Таблиця 5.1

Дослідження летальних ефектів за внутрішньошлункового уведення експериментальних зразків гранул на мишах-самицях

Експериментальні групи	Доза, мг/кг	Летальний ефект, кількість загиблих тварин/загальна кількість тварин у групі
		самиці
Негативний контроль	–	0/6
Зразок № 1	5000	0/6
Зразок № 2	5000	0/6
Зразок № 3	5000	0/6

Таблиця 5.2

Результати впливу експериментальних зразків гранул на динаміку маси (г) тіла мишей-самиць за внутрішньошлункового уведення, n = 6, M ± m

Групи тварин	Маса тіла мишей-самиць, г			
	вихідна	3 доба	7 доба	14 доба
Негативний контроль	23,22±0,82	23,41±0,81	24,28±0,79	25,44±0,81
Зразок № 1	23,13±1,02	23,15±1,04	24,11±0,98	25,11±1,02
Зразок № 2	23,62±0,94	23,63±0,91	24,57±1,07	25,96±1,15
Зразок № 3	24,03±0,94	24,38±0,98	24,70±0,86	25,80±0,78

Примітка. n – кількість тварин у групі.

Під час макроскопічного дослідження тимус дещо варіював за розміром, конусоподібної форми з чіткими двома частками, блискучий, м'який на дотик, сіро-рожевого кольору. Серце звичайної конфігурації, розміру, з типовим розташуванням коронарних артерій та вен. Легені блідо-рожеві, без спайок між листками плеври, займали всю плевральну порожнину. Поверхня епікарда без особливостей, міокард на розрізі щільний. Очеревина прозора, гладенька. У порожнині стороннього вмісту не знайдено. Підшлункова залоза має вигляд слабо розгалуженого

пухкого тяжа, паренхіма залози блідо-рожево-жовтуватого кольору, без ознак крововиливів, склерозу та жирових некрозів. Селезінка пружна, повнокровна, червоно-вишневого кольору. Печінка рівномірно червоно-коричневого кольору, всі частки вільно розділяються, капсула не напружена, краї часток не округлені, поверхня органа гладенька, без вузликкових утворень. Капсула нирок легко знімається, на розрізі органа чітко видно щільні, зі збереженням малюнком шари. Наднирники зорозво не змінені. Слизова оболонка золотистого відділу шлунка має характерний рельєф смужок, без геморагій, набряку, ерозивних ушкоджень. Слизова оболонка різних відділів кишківника звичайна за кольором, вміст відповідає відділам. Яєчники і матка без патології.

Розрахунок та подальший аналіз показників коефіцієнтів маси внутрішніх органів мишей підтвердив, що внутрішньошлункове одноразове уведення усіх експериментальних зразків не призвело до їхньої зміни порівняно з тваринами групи негативного контролю. Показники знаходились у межах фізіологічної норми, що свідчить про відсутність негативного впливу на загальнотрофічні процеси тварин (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Вплив експериментальних зразків гранул на коефіцієнти маси внутрішніх

органів мишей-самиць, $n = 6$, $\bar{X}(X_{\min} \div X_{\max})$

Внутрішні органи	Групи тварин			
	Негативний контроль	Зразок № 1	Зразок № 2	Зразок № 3
Печінка	5,12 (4,17÷5,64)	5,18 (4,54÷5,87)	5,08 (4,46 ÷5,74)	5,14 (4,68÷5,74)
Нирки	1,08 (0,91÷1,25)	1,06 (0,97÷1,29)	1,02 (0,83÷1,33)	1,05 (0,94÷1,12)
Серце	0,47 (0,38÷0,67)	0,47 (0,42÷0,54)	0,48 (0,37÷0,65)	0,47 (0,41÷0,59)
Легені	0,91 (0,61÷1,05)	0,92 (0,78÷1,02)	0,90 (0,67÷1,17)	0,93 (0,81÷1,16)
Селезінка	0,69 (0,60÷0,83)	0,69 (0,57÷0,82)	0,70 (0,57÷0,79)	0,71 (0,58÷0,82)
Тимус	0,231 (0,185÷0,290)	0,233 (0,190÷0,316)	0,233 (0,202÷0,276)	0,232 (0,184÷0,294)

Примітка. n – кількість тварин у групі.

Отже, на підставі отриманих даних зроблено висновки, що одноразове внутрішньошлункове уведення усіх досліджуваних зразків фітоекстрактів у дозі 5000 мг/кг білим мишам-самицям не призводить до змін фізіологічного стану тварин, маси тіла та відносної маси внутрішніх органів, що дозволяє віднести досліджувані екстракти до V класу практично нетоксичних речовин ($LD_{50} > 5000$ мг/кг), табл. 5.4.

Таблиця 5.4

**Середньолетальні дози експериментальних зразків гранул
за внутрішньошлункового введення білим мишам-самицям**

Дослідна група	LD_{50} , мг/кг
Зразок № 1	V клас (практично нетоксичних речовин), >5000 мг/кг
Зразок № 2	
Зразок № 3	

У перспективі подальших досліджень доцільно вивчення місцевоподразнювальної дії та хронічної токсичності, що дозволить визначити потенційний вплив досліджуваних екстрактів на фізіологічні та біохімічні зміни в органах тварин після повторних уведень.

5.2 Дослідження протизапальних властивостей експериментальних зразків гранул на моделі гострого запалення лапи у щурів, індукованого карагеніном

На наступному етапі роботи вивчали протизапальну активність експериментальних зразків гранул за впливом на ексудативну фазу гострого запалення, викликаного карагеніном. Карагенін – сульфатований полісахарид, отриманий з морських водоростей, використовується як флогогенний чинник для оцінки протизапальної активності різних сполук через його здатність викликати гострі запальні реакції [82]. Ін'єкція карагеніну в лабораторних умовах викликає набряк лапи, що розвивається у дві фази: рання фаза, яка триває близько години і пов'язана з вивільненням гістаміну, серотоніну, брадикініну та простагландинів,

і відстрочена фаза, яка починається після першої години, зумовлена інфільтрацією поліморфноядерних лейкоцитів і продовженням генерації простагландинів [149].

Результати дослідження АЕА зразків гранул наведені у табл. 5.5. Відповідно до отриманих даних субплантарна ін'єкція карагеніну в стопу щурів викликала локальне запалення, максимум якого реєстрували на 3-4 год спостереження з подальшою спонтанною інволюцією процесу (табл. 5.5).

Уведення диклофенаку натрію за пів години до ін'єкції карагеніну запобігало розвитку набряку лапи у щурів. Активність референс-препарату була найвищою на 3-5 год спостереження, тобто під час найбільшого вивільнення простагландинів, що обумовлено механізмом дії диклофенаку натрію, який є неселективним інгібітором COX. Середня АЕА диклофенаку натрію становила 63 %.

Експериментальний зразок № 1 за профілактичного уведення у дозі 50 мг/кг виявив помірну АЕА на рівні 27 %. Суттєво вищу активність зразка № 1 реєстрували у дозі 100 мг/кг – 51 %. Збільшення дози 150 мг/кг не викликало підвищення активності. За протизапальною активністю зразок № 1 поступався референс-препарату, але, на відміну від диклофенаку натрію, він виявив рівномірну протизапальну дію протягом усього терміну спостереження.

Зразок № 2 за профілактичного уведення виявив помірну протизапальну активність у дозі 100 мг/кг, у середньому його активність становила 34 %. Варто зазначити, що, як і зразок № 1 у дозі 100 мг/кг, зразок № 2 починав діяти з першої години спостереження (табл. 5.5), але вже на третю годину його активність почала зменшуватися.

Експериментальний зразок № 3 у дозі 50 мг/кг виявив помірну АЕА у середньому на рівні 38 %, проте, на відміну від зразка № 2 ефективним він був протягом усього терміну спостереження, зокрема у дозі 100 мг/кг (54 %). З підвищенням дози активність зразка № 3 знижувалася: у дозі 150 мг/кг його активність у середньому дорівнювала 31 % (47 % у першу годину спостереження).

Таблиця 5.5

Динаміка антиексудативної активності експериментальних зразків гранул і референс-препарату диклофенаку натрію на моделі набряку лапи у щурів, індукованого карагеніном, M(min÷max), n = 6

Групи тварин		Динаміка розвитку запалення, год				Середнє значення АЕА, %
		1	3	4	5	
1		2	3	4	5	6
Контрольна патологія (карагенін)	ΔV, мл	0,96(0,65÷1,44)	2,11(1,28÷3,08)	2,46(1,46÷3,63)	1,58(1,0÷2,44)	–
	Диклофенак натрію, 8 мг/кг	0,59(0,58÷1,05)	0,62(0,49÷1,06)*	0,54(0,37÷0,99)*	0,60(0,49÷0,89)*	63
	АЕА, %	39	71	78	62	
Зразок № 1, 50 мг/кг	ΔV, мл	0,73(0,34÷1,06)	1,46(0,96÷1,83)*/#	1,72(0,99÷2,09)*/#	1,31(0,86÷1,72) #	27
		АЕА, %	24	31	30	
Зразок № 1, 100 мг/кг	ΔV, мл	0,51(0,14÷0,88)*	0,96(0,50÷1,36)*	1,15(1,02÷1,54)*/#	0,80(0,70÷0,90)*/#	51
		АЕА, %	47	55	53	
Зразок № 1, 150 мг/кг	ΔV, мл	0,73(0,56÷1,08)	1,46(0,93÷1,79) #	2,17(1,52÷2,86)*	1,40(0,44÷2,09) #	20
		АЕА, %	24	31	12	

Продовження табл. 5.5

1		2	3	4	5	6
Зразок № 2, 50 мг/кг	ΔV , мл	0,90(0,41÷1,46)*	2,00(1,24÷2,64)*	2,17(1,50÷2,84)*	1,22(0,40÷1,72)*	12
	АЕА, %	6	5	12	23	
Зразок № 2, 100 мг/кг	ΔV , мл	0,41(0,26÷0,91)	1,51(1,14÷2,12)*/#	1,92(1,08÷3,06) #	1,31(0,88÷1,74) #	34
	АЕА, %	57	29	28	21	
Зразок № 2, 150 мг/кг	ΔV , мл	0,53(0,31÷0,94)*	1,60(0,85÷1,98)*	2,01(1,60÷2,44) #	1,30(0,79÷1,75)*	26
	АЕА, %	45	24	18	18	
Зразок № 3, 50 мг/кг	ΔV , мл	0,60(0,41÷0,88)*/#	1,46(0,91÷1,78) #	1,30(0,82÷1,72)*/#	1,00(0,53÷1,14)*/#	38
	АЕА, %	37	31	47	37	
Зразок № 3, 100 мг/кг	ΔV , мл	0,41(0,24÷0,90) */#	0,96(0,48÷1,38)*	1,15(1,00÷1,56)*/#	0,80(0,58÷1,26) #	54
	АЕА, %	57	55	53	49	
Зразок № 3, 150 мг/кг	ΔV , мл	0,51(0,12÷0,84)*	1,51(1,16÷2,18)*/#	1,92(1,02÷3,02) #	1,31(0,92÷1,77) #	31
	АЕА, %	47	29	28	21	

Примітки. * – відмінності статистично значущі відносно групи контрольної патології (критерій Kruskal-Wallis); # – відмінності статистично значущі відносно групи диклофенаку натрію, 8 мг/кг (критерій Kruskal-Wallis); n – кількість тварин у групі; АЕА, % – антиексудативна активність; ΔV , мл – приріст набряку лапи щура.

Враховуючи, що експериментальні зразки містять достатню кількість флавоноїдів, їхня АЕА обумовлена кількома можливими механізмами. По-перше, флавоноїди можуть інгібувати ферменти, що беруть участь у синтезі прозапальних молекул, таких як простагландини, лейкотрієни та цитокіни (наприклад, TNF- α , IL-1 β , IL-6). Зокрема вони можуть блокувати циклооксигеназу (COX-2) та ліпооксигеназу (LOX), які є ключовими ферментами у каскаді арахідонової кислоти, що призводить до утворення запальних ейкозаноїдів.

По-друге, флавоноїди є потужними антиоксидантами, здатними нейтралізувати активні форми кисню, що допомагає зменшити оксидативний стрес і запалення. Ці сполуки можуть виконувати функцію донорів водню або хелаторів металів, які беруть участь у генерації активних форм кисню. Завдяки цій властивості флавоноїди знижують рівень активних форм кисню, які ушкоджують клітини та підтримують розвиток запального процесу. Тобто, їхня дія сприяє пригніченню запалення та відновленню клітинного балансу [4].

По-третє, флавоноїди впливають на різні сигнальні шляхи, що регулюють запалення. Вони інгібують активацію NF- κ B (ядерний фактор каппа-бі), ключового транскрипційного фактора, який контролює експресію генів, що кодують прозапальні цитокіни та інші медіатори запалення. Іншим вірогідним механізмом є імуномодулювальний механізм, тобто флавоноїди регулюють функцію таких клітин, як макрофаги, нейтрофіли та Т-лімфоцити, що відіграють важливу роль у розвитку запалення. Вони здатні зменшувати активацію та міграцію цих клітин до місця запалення, а також впливати на вироблення ними цитокінів. Завдяки мембраностабілізуючим властивостям флавоноїди можуть зменшувати вивільнення запальних медіаторів і ферментів з пошкоджених клітин [184]. Аналізуючи динаміку АЕА досліджуваних зразків, можна припустити, що провідним механізмом їхньої дії є вплив на медіатори ранньої фази запалення та, можливо, на вивільнення лейкотриєнів, які відіграють провідну роль у карагеніновому запаленні.

Отже, у результаті проведеного дослідження встановлено протизапальні властивості експериментальних зразків гранул різного ступеня вираженості.

Найбільш активну і стабільну АЕА продемонстрували зразки № 1 і 3 у дозі 100 мг/кг (51 і 54 % відповідно, $p < 0,05$). Їхня ефективність поступалася референс-препарату диклофенаку. Зразок № 2 виявив помірну АЕА активність, причому його максимальна ефективність у дозах 100 і 150 мг/кг спостерігалася протягом першої години експерименту. На відміну від зразків № 1 і 3 у дозі 100 мг/кг, які забезпечували стабільну рівномірну дію протягом усього терміну спостереження, дія зразка № 2 була менш тривалою.

Таку різницю у динаміці АЕА можна пояснити також відмінностями допоміжних речовин у складі фітоекстрактів та їхній опосередкований вплив.

Так, зразок № 1 містить фруктозу, аеросил, 5 % крохмальний клейстер і кукурудзяний крохмаль. До фармацевтично-технологічних переваг фруктози належить її висока водорозчинність, вона сприяє швидкому змочуванню гранул, підвищує швидкість дезінтеграції. Крохмальний клейстер (5 %) – це класичний гідрофільний зв'язувач, формує гранули з доброю розпадаємістю, не перешкоджає вивільненню АФІ. Аеросил покращує сипкість, забезпечує рівномірність дозування, запобігає агрегації частинок, що позитивно впливає на відтворюваність дії.

До складу зразка № 3 входить сахаринат натрію, 20 % розчин ПВП-К30 та кукурудзяний крохмаль. Фармацевтично-технологічні переваги ПВП-К30 такі: формує міцні, але водорозчинні гранули, забезпечує рівномірну фіксацію діючих речовин у гранулі, покращує змочування частинок, сприяє швидкому та контрольованому вивільненню АФІ. Сахаринат натрію добре розчиняється у воді, додатково підвищує гідрофільність поверхні гранул, покращує органолептичні властивості, що важливо для коректного перорального введення тваринам.

Отримані дані свідчать, що два варіанти гранул (зразки 1 і 3) з однаковим складом діючих речовин, але різним складом допоміжних компонентів, виявили найвищу АЕА на моделі карагенінового набряку в щурів. Модель карагенінового набряку дозволяє оцінювати реакцію на індуковане ексудативне запалення з чітко вираженими фазами медіаторів, включно з простагландиною, що є ключовою для реалізації дії нестероїдних протизапальних засобів [4]. Головним чинником, який визначає вираженість антиексудативного ефекту на цій моделі,

є швидкість та повнота вивільнення діючих речовин з ЛФ, що впливає на досягнення терапевтичних концентрацій у системному кровотоці саме у період максимальної ексудації. Допоміжні речовини, що формують структуру гранул, можуть суттєво модифікувати змочування, розпад та диспергування гранул, а отже, впливати на фармакокінетичні параметри АФІ. Зокрема використання ПВП-К30 у поєднанні з гідрофільними компонентами сприяло формуванню гранул з кращими змочувальними властивостями та швидшим розпадом, що забезпечило більш раннє та повне вивільнення діючих речовин. Це, ймовірно, призвело до досягнення ефективних концентрацій у крові у часовому інтервалі простагландинової фази карагенінового набряку, що підтверджено вираженим зменшенням об'єму набряку порівняно з іншими варіантами.

Аналогічно, поєднання фруктози, аеросилу та крохмального клейстеру сприяло оптимальному поєднанню гідрофільності та структурної стабільності гранул, що також сприяло швидшому змочуванню та диспергуванню, підвищенню однорідності розподілу АФІ та, як наслідок, ефективнішому вивільненню діючих речовин [6].

Сучасні дослідження, що оцінюють протизапальну активність нових формул (наприклад, наноемульсій чи нанокомплексів), підкреслюють важливість форми доставлення та технології ЛФ для реалізації фармакологічної дії на моделі карагенінового набряку [126, 162]. Це додатково підтверджує, що не допоміжні речовини самі по собі володіють протизапальною активністю, а їхній вплив на технологічні параметри визначає кінцевий фармакологічний ефект. Отже, відмінності в АЕА між варіантами гранул з ідентичними активними компонентами можна пояснити саме їхніми фармацевтично-технологічними властивостями, що впливають на вивільнення та біодоступність діючих речовин.

Підсумовуючи вищевикладене, експериментальними дослідженнями встановлено, що два зразки, тобто два варіанти гранул з ідентичним складом діючих речовин у дозі 100 мг/кг, але різним складом допоміжних компонентів, виявили найвищу АЕА. Отримані результати свідчать, що вирішальну роль у формуванні протизапального ефекту відіграють не лише АФІ, але й допоміжні речовини, які

суттєво впливають на процеси грануляції, змочування, розпаду та вивільнення діючих речовин. Застосування ПВП-К30 або крохмального клейстеру в поєднанні з гідрофільними наповнювачами (сахаринат натрію або фруктоза) забезпечувало оптимальні фармацевтично-технологічні характеристики гранул, що сприяло підвищенню біодоступності діючих речовин і, як наслідок, більш вираженій антиексудативній дії.

Отже, у дослідженнях протизапальної (антиексудативної) активності експериментальних зразків гранул на моделі карагенінового набряку в щурів визначено екстракти-лідери та їхні умовно-ефективні дози, а саме зразки № 1 і 3 у дозі 100 мг/кг, які рекомендовані для поглибленого фармакологічного вивчення.

Висновки до розділу 5

1. У результаті дослідження гострої токсичності встановлено, що одноразове внутрішньошлункове уведення трьох експериментальних зразків у дозі 5000 мг/кг не призводить до летальності та патологічних змін фізіологічного стану мишей, що дозволяє віднести досліджувані гранули до V класу практично нетоксичних речовин ($LD_{50} > 5000$ мг/кг).

2. На моделі гострого запалення, індукованого карагеніном, встановлено виражені протизапальні властивості досліджуваних експериментальних зразків фітоекстрактів різного ступеня вираженості. Найефективнішу і стабільну АЕА продемонстрували зразки № 1 і 3 у дозі 100 мг/кг (51 і 54 % відповідно, $p < 0,05$). Їхня ефективність поступалася референс-препарату диклофенаку натрію. Зразок № 2 виявив помірну АЕА активність, причому його максимальна ефективність у дозах 100 і 150 мг/кг спостерігалася протягом першої години експерименту. На відміну від зразків № 1 і 3, які забезпечували стабільну рівномірну дію протягом усього терміну спостереження, дія зразка № 2 була менш тривалою.

3. Різниця в АЕА гранул з однаковим складом діючих речовин зумовлена також впливом допоміжних речовин у їх складі на процес грануляції, рівномірність розподілу діючих речовин, швидкість змочування і розпадання гранул,

швидкість і повноту вивільнення діючих речовин, біодоступність і, відповідно, фармакологічну реалізацію ефекту. Саме ці фактори і визначили вищу АЕА двох оптимальних складів (зразок № 1: конюшини лучної суцвіть екстракт сухий – 5,0, журавлини звичайної плодів екстракт сухий – 5,0, амаранту червонолистого насіння екстракт сухий – 5,0, петрушки посівної листя екстракт сухий – 5,0, фруктоза – 2,0, аеросил – 5,0, 5 % крохмальний клейстер – 20,0, крохмаль кукурудзяний – до 100,0; зразок № 3: конюшини лучної суцвіть екстракт сухий – 5,0, журавлини звичайної плодів екстракт сухий – 5,0, амаранту червонолистого насіння екстракт сухий – 5,0, петрушки посівної листя екстракт сухий – 5,0, сахаринат натрію – 2,0, 25 % розчин ПВП-К30 – 5,0, крохмаль кукурудзяний – до 100,0).

ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні теоретично та практично обґрунтовано склад і технологію виробництва гранул на основі ЛРС для комплексної фармакокорекції мастопатії.

1. За результатами бібліосемантичних досліджень доведена актуальність розроблення ЛЗ комплексної дії у формі гранул на основі фітосубстанцій.

2. На підставі аналізу даних літературних джерел та досвіду власних експериментальних досліджень запропоновано методологічний підхід до розроблення ЛЗ у формі гранул, який складається з двох основних етапів (теоретичного та практичного). Проведене математичне планування експерименту дозволило спрогнозувати хід експерименту та визначити кількість факторів, які впливають на якість кінцевого продукту.

3. За результатами маркетингового аналізу визначено, що на фармацевтичному ринку України застосовуються у лікуванні фіброзно-кістозної хвороби, загалом 11 торгових найменувань ЛЗ, які мають протизапальну дію та нормалізують рівень статевих гормонів, з яких 46 % створені на основі *Vitex agnus-castus*, переважно у формі таблеток; 55 % зазначених препаратів виробляються у Німеччині. Крім того, представлено 34 торгові найменування ДД, з яких 44 % містять індол-3-карбінол (59 % – капсули); 75 % таких продуктів виробляються в Україні.

4. Запропоновано раціональний спосіб одержання сухих екстрактів конюшини лучної суцвіть, журавлини звичайної плодів, амаранту червонолистого насіння та петрушки посівної листя, який полягає у згущенні рідких екстрактів на вакуумному лабораторному роторному випарнику за температури 60 °С, вакууму 0,7 атм та швидкості обертання колби 60–65 об/хв.

5. Експериментально обґрунтовано параметри екстракції БАР з конюшини лучної суцвіть, журавлини звичайної плодів, амаранту червонолистого насіння та петрушки посівної листя методом перколяції. Визначено умови (40 % етанол, ступінь подрібнення сировини 1–3 мм, співвідношення сировини до готового

продукту 1:10), швидкість перколяції не перевищувала 1/24 частини робочого об'єму перколята з годину, що дозволило значно підвищити вихід ГКК та забезпечити збереження їхньої біологічної активності.

6. За результатами фармакотехнологічних, біохімічних, мікробіологічних досліджень розроблено склад та технологію гранул з модифікованим вивільненням під умовною назвою «Фітогран-маст». Склад гранул: конюшини лучної суцвіть екстракт сухий – 5,0, журавлини звичайної плодів екстракт сухий – 5,0, амаранту червонолистого насіння екстракт сухий – 5,0, петрушки посівної листя екстракт сухий – 5,0, кислота сорбінова – 0,1, сахаринат натрію – 2,0, 25 % розчин ПВП-К30 – 5,0, крохмаль кукурудзяний – до 100,0. Склад плівкового покриття: ПВП К-30 – 5,0, вода очищена – до 100,0.

7. На основі результатів проведених фармакотехнологічних, біохімічних, мікробіологічних досліджень розроблено проєкт МКЯ на гранули з модифікованим вивільненням АФІ під умовною назвою «Фітогран-маст».

8. Дослідження стабільності гранул під умовною назвою «Фітогран-маст» підтвердили збереження фармакотехнологічних властивостей протягом 27 місяців під час їхнього зберігання у багатошаровому пакуванні «Буфлен» та «Крафт» за температури не вище ± 25 °С, що забезпечує сталість показників їхньої якості під час зберігання в одnodозових пакетах з пакувального матеріалу «Буфлен» та «Крафт».

9. На підставі даних експериментальних досліджень з вивчення гострої токсичності експериментальних зразків фітоекстрактів за внутрішньошлункового уведення білим мишам встановлено, що їхнє одноразове уведення в дозі 5000 мг/кг не призводить до летальності, змін фізіологічного стану тварин, маси тіла та відносної маси внутрішніх органів, що дозволило віднести досліджувані зразки до V класу практично нетоксичних речовин ($LD_{50} > 5000$ мг/кг). У дослідженнях протизапальної (антиексудативної) активності експериментальних зразків фітогранул на моделі карагенінового набряку в щурів, визначено зразки, рекомендовані для поглибленого фармакологічного вивчення та їх ефективна доза (100 мг/кг).

10. Розроблено проекти МКЯ і технологічних регламентів на сухі екстракти та гранули від умовною назвою «Фітогран-маст». Окремі фрагменти роботи упроваджені в освітньо-науковий процес закладів вищої освіти фармацевтичного профілю України.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Баула О. П., Деркач Т. М. Забезпечення якості лікарських засобів рослинного походження: стан та перспективи. *Фармацевтичний часопис*. 2017. № 2. С. 79–78.
2. Белей С. Я., Грошовий Т. А. Вивчення оптимальних умов екстрагування та одержання сухого екстракту подорожника ланцетолистого. *Фармацевтичний часопис*. 2015. № 2. С. 22–25.
3. Беспалов В. Г. Мастопатія і профілактика раку молочної залози. *Terra Medica. Nova*. 2007. № 1. Р. 44–47.
4. Богатирьова О. О., Набока О. І. Дослідження протизапальних властивостей оригінальних сухих екстрактів трави лаванди вузьколистої (*lavandula angustifolia* Mill.). *Вісник фармації*. 2025. № 1(109). С. 109–121. DOI: 10.24959/nphj.25.170.
5. Богатирьова О. О., Набока О. І. Дослідження токсикологічного профілю лаванди вузьколистої трави екстрактів сухих. *Вісник фармації*. 2024. № 2(108). С. 77–84. DOI: 10.24959/nphj.24.151.
6. Богуславський Є. П. Вивчення впливу допоміжних речовин на показники якості лікарського засобу протидіабетичної дії у вигляді таблеток. *Фармацевтичний часопис*. 2023. № 4. С. 22–29.
7. Васенда М. М. Сучасний стан виробництва фітопрепаратів. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 4. С. 143–147.
8. Вишневська Л. І., Зуйкіна С. С. Перспективи використання лікарської рослинної сировини петрушки посівної в терапії мастопатії. *Пріоритети сучасної медицини: теорія і практика* : матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., м. Одеса, 6-7 лют. 2015 р. Одеса, 2015. С. 156–157.
9. Гарна С. В., Ветров П. П., Георгіянець В. А. Взаємозв'язок основних технологічних параметрів рослинної сировини. *Актуальні питання фармацевтичної науки та практики*. 2012. № 1(8). С. 54–57.

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

11. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.

12. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.

13. Державна Фармакопея України. Доповнення 1 / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. 360 с.

14. Державна Фармакопея України. Доповнення 2 / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. 336 с.

15. Державна Фармакопея України. Доповнення 4 / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2020. 600 с.

16. Державна Фармакопея України. Доповнення 7 / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2024. Т. 2. 424 с.

17. Державний реєстр лікарських засобів України. *МОЗ України*. URL: <http://www.drlz.com.ua/> (дата звернення: 01.10.2023).

18. Дизайн експерименту при проведенні досліджень із створення таблетованих лікарських засобів / Т. А. Грошовий та ін. *Фармацевтичний часопис*. 2020. № 2. С. 101–110. DOI: 10.11603/2312-0967.2020.2.11204.

19. Дифузні доброякісні захворювання молочної залози. Діагностика і лікування : керівництво для лікарів / Н. І. Рожкова та ін. ; за ред. В. А. Солодкого, Н. І. Рожкової. Київ : Сімка, 2012. 120 с.

20. Добровольний О. О., Шаламай А. С., Слободянюк Ю. О. Дослідження умов екстрагування сировини валеріани лікарської як активного компонента субстанції «Тривалумен форте». *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 1. С. 113–118.

21. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студентів вищ. фармацевт. навч. закл. / авт.-уклад.: І. М. Перцев та ін. Харків : Золоті сторінки, 2010. 600 с.

22. Дослідження з розробки недостатнього екстракту бронхолітичної дії / О. С. Кухтенко та ін. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2018. Т. 4, № 4. С. 12–18.

23. Експериментальне (доклінічне) вивчення фармакологічних речовин, які пропонуються як нестероїдні протизапальні засоби / С. М. Дроговоз та ін. *Доклінічні дослідження лікарських засобів* : метод. рек. / за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. Київ, 2001. С. 292–306.

24. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів : метод. рек. / В. М. Коваленко та ін. Київ, 2000. 130 с.

25. Єрхова А., Катинська М. Характеристика та обґрунтування використання пелет як сучасної лікарської форми на ринку України. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2021. № 4(127). С. 92–98.

26. Забудський О. Профілактика та лікування захворювань грудних залоз у хворих після гістеректомії. *Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики*. 2025. № 4. С. 54–58. URL: <http://www.par.org.ua/index.php/par/article/view/364> (дата звернення: 15.01.2026).

27. Завізіон В. Ф. Фіброзно-кістозні зміни молочних залоз: трактування діагнозу, питання діагностики і лікування (Огляд літератури). *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2024. № 2(73). С. 96–102. DOI: 10.30841/2708-8731.2.2024.304668.

28. Зуйкіна С. С., Вишневська Л. І. Дослідження показників якості та стабільності збору для комплексної терапії мастопатії. *Український біофармацевтичний журнал*. 2020. № 1(62). С. 30–36. DOI: 10.24959/ubphj.20.261.

29. Зуйкіна С. С., Вишневська Л. І. Фітогормони в терапії мастопатії. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин* : матеріали II Міжнар. наук.-практ. internet-конф., м. Харків, 21-23 берез. 2016 р. Харків, 2016. С. 116–117.

30. Зуйкіна С. С., Паливода П. В. Методологія розробки гранул з модифікованим вивільненням на основі фітоекстрактів для лікування мастопатії. *Вісник фармації*. 2024. Т. 108, № 2. С. 65–70. DOI: 10.24959/nphj.24.156.

31. Зуйкіна С. С., Паливода П. В. Перспективи використання сировини петрушки посівної при створенні лікарських препаратів антиканцерогенної дії. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : матеріали II Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 13 жовт. 2022 р. Харків : НФаУ, 2022. С. 139.

32. Зуйкіна С., Паливода П. Маркетингове обґрунтування виведення на фармацевтичний ринок України оригінального лікарського засобу рослинного походження для лікування мастопатії. *Annals of Mechnikov Institute*. 2023. № 4. P. 116–121. DOI: 10.5281/zenodo.10255637.

33. Компендіум 2019 – лікарські препарати / за ред. В. Н. Коваленко. Київ : Моріон, 2019. 2360 с.

34. Кутова О. В., Сагайдак-Нікітюк Р. В., Ковалевська І. В. Метод ідентифікації математичних моделей у двофакторних фармацевтичних дослідженнях. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2021. Т. 7, № 3. С. 3–11. DOI: 10.24959/sphhcj.21.227.

35. Лікарські засоби. Випробування стабільності : Настанова з якості 42-3.3:2004 / В. Георгієвський та ін. Київ : МОЗ України, 2004. 60 с.

36. Лікарські засоби. Належна клінічна практика : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008 / В. Мальцев та ін. Київ : МОЗ України, 2009. 27 с.

37. Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10) : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011 / М. Ляпунов та ін. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2011. 22 с.

38. Маркетингове обґрунтування виведення на фармацевтичний ринок України оригінального лікарського засобу рослинного походження для лікування мастопатії / наукова стаття : Свідоцтво про авторське право на твір. Україна. № 126633 / П. В. Паливода, С. С. Зуйкіна (дата реєстрації: 21.05.2024.)

39. Методологія розробки гранул з модифікованим вивільненням на основі фітоекстрактів для лікування мастопатії / наукова стаття : Свідоцтво про авторське право на твір. Україна. №133694 / П. В. Паливода, С. С. Зуйкіна (дата реєстрації: 21.02.2025)

40. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якін та ін. Київ : Авіцена, 2002. 156 с.

41. Паливода П. В., Зуйкіна С. С. Аналіз використання фітопрепаратів в комплексній терапії мастопатії. *Проблеми та досягнення сучасної біотехнології* : матеріали III Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 24 берез. 2023 р. Харків : НФаУ, 2023. С. 300–301.

42. Паливода П. В., Зуйкіна С. С. Аналіз вимог світових фармакопей до випробувань лікарської форми «Гранули». *Сучасні досягнення фармацевтичної технології* : матеріали X Міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. 60-річчю з дня народж. д-ра фармац. наук, проф. Гладуха Євгенія Володимировича, м. Харків, 10-11 трав. 2023 р. Харків : НФаУ, 2023. С. 155–156.

43. Паливода П. В., Зуйкіна С. С. Апігенін при лікуванні мастопатії. *Сучасні досягнення експериментальної, клінічної, екологічної біохімії та молекулярної біології* : матеріали I Міжнар. наук.-практ. online конф., присвяч. 85-річчю з дня заснування каф. біохімії, м. Харків, 07 берез. 2024 р. Харків : НФаУ, 2024. С. 548–549.

44. Паливода П. В., Зуйкіна С. С. Дослідження впливу зволожувачів на фармакотехнологічні властивості гранул на основі фітоекстрактів. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : зб. наук. пр. IV Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 25 листоп. 2024 р. Харків, 2024. С. 272.

45. Паливода П. В., Зуйкіна С. С. Дослідження синергічної дії ізофлавононів у складі фітокомпозиції для комплексної фармакокорекції мастопатії. *Innovations of modern science and education* : Proceedings of the 2nd International scientific and practical conference. Vancouver, 2025. P. 298–302.

46. Паливода П. В., Зуйкіна С. С. Маркетингові дослідження з розробки оригінального лікарського засобу на основі фітоекстрактів для комплексного лікування мастопатії. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : матеріали III Міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. 100-річчю з дня народж. Д. П. Сала, 24 листоп. 2023 р. Харків : НФаУ, 2023. С. 408–409.

47. Паливода П. В., Зуйкіна С. С. Перспективи використання грануляції при розробленні лікарських засобів. *Сучасні досягнення фармацевтичної справи* : зб. наук. пр. Харків : НФаУ, 2022. Вип.1. С. 187–190.

48. Паливода П. В., Зуйкіна С. С. Перспективи створення гранул з модифікованим вивільненням. *Сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі* : матеріали I Міжнар. наук.-практ. конф. із нагоди 95-річчя І. М. Перцева, м. Харків, 16 трав. 2024 р. Харків : НФаУ, 2024. С. 174–176.

49. Паливода П. В., Зуйкіна С. С. Проблема розповсюдження та лікування мастопатії в Україні та світі. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція* : матеріали VI наук.-практ. internet-конф. з міжнар. участю, 16 листоп. 2023 р. Харків : НФаУ, 2023. С. 366.

50. Паливода П. В., Зуйкіна С. С. Фармакотехнологічні аспекти розробки гранул на основі фітоекстрактів для фармакокорекції мастопатії. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : матеріали V Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 23 жовт. 2025 р. Харків, 2025. С. 184–185.

51. Паливода П. В., Зуйкіна С. С. Фармакотехнологічні дослідження з розробки лікарського препарату у формі гранул для комплексної фармакокорекції

мастопатії. *Annals of Mechnikov Institute*. 2025. № 4. Р. 66–71. DOI: 10.5281/zenodo.17923271.

52. Паливода П. В., Зуйкіна С. С. In silico: актуальність методу при розробці гранул. *Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку*: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 25-річчю фармац. ф-ту Нац. мед. ун-ту ім. О. О. Богомольця, 19-20 груд. 2023 р. Київ, 2023. С. 314–315.

53. Паливода П.В., Осолодченко Т. П., Блонська О. М., Зуйкіна С.С. Мікробіологічні дослідження з розробки гранул з модифікованим вивільненням для комплексної фармакокорекції мастопатії. *Health & Education*. 2025. № 4. С. 116-120. DOI: 10.32782/health-2025.4.15

54. Перцев І. М., Рубан О. А. Допоміжні речовини: сучасний погляд у контексті створення фармацевтичних систем. *Щотижневик Аптека*. 2015. № 2(973). URL: <https://www.apteka.ua/article/320089> (дата звернення: 15.12.2023).

55. Подольський Вл. В., Подольський В. В. Сучасні підходи до лікування мастопатій та корекції гіперестрогенних станів у жінок фертильного віку. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2021. № 3(48). С. 65–70. DOI: 10.30841/2708-8731.3.2021.234247.

56. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги : Наказ МОЗ України від 31.12.2004 р. № 676. URL: https://zakononline.ua/documents/show/38238__575214 (дата звернення: 10.09.2023).

57. Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» : Наказ МОЗ України від 05.04.2007 р. № 167. URL: https://zakononline.ua/documents/show/95792__95792 (дата звернення: 14.01.2025).

58. Промислова технологія ліків : електрон. підруч. / В. І. Чуєшов та ін. Харків : НФаУ, 2010. URL: <https://ztl.nuph.edu.ua/medication/> (дата звернення: 15.01.2026).

59. Рак молочної залози. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги : Наказ МОЗ України від 30 черв. 2015 р. № 396. Київ : МОЗ України, 2015. 77 с.

60. Сучасна фітотерапія : навч. посіб. / С. В. Гарна та ін. Харків : Друкарня «Мадрид», 2016. 580 с.

61. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : у 2 ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2-ге вид., перероб. і допов. Харків : НФаУ : Оригінал, 2012. Ч. 2. 638 с.

62. Тихонов О. І., Ярних Т. Г. Технологія ліків : підруч. для студентів фармацевт. ф-тів ВМНЗ України III-IV рівнів акредитації. Вінниця : Нова книга, 2016. 536 с.

63. Тихоновський О. В. Можливості та перспективи фітотерапії різних форм мастопатії. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2015. № 3(19). С. 81–86.

64. Тригубчак О. В., Равлів Ю. А., Грошовий Т. А. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомл. 10. Характеристика режимів пресування таблетованих лікарських препаратів. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 2(26). С. 137–141.

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

66. Фармацевтична енциклопедія / голова ред. ради та авт. передм. В. П. Черних. 2-ге вид., перероб. і допов. Київ : Моріон, 2010. 1632 с.

67. Шалата В. Я., Сур С. В. Вивчення технологічних властивостей багатоконпонентної лікарської рослинної сировини. *Запорізький медичний журнал*. 2012. № 2(71). С. 111–115.

68. A brief review on recent advancement of tablet coating technology / D. Ganguly et al. *Journal of Applied Pharmaceutical Research*. 2022. Vol. 10(1). P. 7–14. DOI: 10.18231/j.joapr.2022.7.14.

69. A comparative study on chemical and lipid composition of amaranth seeds with different origin / Zh. Petkova et al. *Bulgarian Chemical Communications*. 2019. Vol. 51. P. 262–267. URL: https://bcc.bas.bg/BCC_Volumes/Volume_51_Special_D_2019/BCC-51-D-2019-262-267-Petkova-54.pdf (Date of access: 15.05.2023).

70. A comparative trial of evening primrose oil and ayurveda formulations in the management of fibrocystic breast disease / P. Yadav et al. *Front Health Inform*. 2023. Vol. 12(174). P. 511–518. DOI: 10.30699/fhi.v12i0.492.

71. A framework for solvent selection based on herbal extraction process design / S. N. H. M. Azmin et al. *Journal of Engineering Science and Technology*. 2015. Vol. 1. P. 25–34.

72. A prospective study of estradiol and breast cancer in Japanese women / M. Kabuto et al. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2000. Vol. 9(6). P. 575–579.

73. A review of modern and conventional extraction techniques and their applications for extracting phytochemicals from plants / C. Bitwell et al. *Scientific African*. 2023. Vol. 19. P. e01585.

74. A review on key aspects of wet granulation process for continuous pharmaceutical manufacturing of solid dosage oral formulations / P. Chen et al. *Arabian Journal of Chemistry*. 2022. Vol. 15(2). DOI: 10.1016/j.arabjc.2021.103598.

75. Abubakar A. R., Haque M. Preparation of Medicinal Plants: Basic Extraction and Fractionation Procedures for Experimental Purposes. *J. Pharm. Bioallied. Sci*. 2020. Vol. 12(1). P. 1–10. DOI: 10.4103/jpbs.JPBS_175_19.

76. Addissouky T., Sayed I., Wang Y. Harnessing innovation for the future of breast cancer management. *Clinical Research in Oncology*. 2024. Vol. 1(1). P. 10–17. DOI: 10.46439/Oncology.1.004.

77. Adipocyte: An assistant to breast cancer development and a potential treatment strategy for breast cancer / Z. Kong et al. *Authorea*. 2024. Vol. 31. DOI: 10.22541/au.170668559.94144459/v1.

78. Adjuvant and neoadjuvant breast cancer treatments: A systematic review of their effects on mortality / A. J. Kerr et al. *Cancer treatment reviews*. 2022. Vol. 105. P. 102375. DOI: 10.1016/j.ctrv.2022.102375.

79. Advancements in clinical aspects of targeted therapy and immunotherapy in breast cancer / F. Ye et al. *Molecular cancer*. 2023. Vol. 22(1). P. 105. DOI: 10.1186/s12943-023-01805-y.

80. Agarwal V., Mahajan M., Singh R. Antibody–drug conjugate review in breast cancer: A targeted approach. *International Journal of Molecular and Immuno Oncology*. 2024. Vol. 9(3). P. 104–110. DOI: 10.25259/IJMIO_30_2024.

81. Al-Rubaye I. M. M. A review of the literature on antimicrobial preservatives: Definition, properties, classification, safety, side effects and antimicrobial effectiveness testing. *Atena Journal of Public Health*. 2022. Vol. 4. P. 7. URL: <https://atena-journals.com/index.php/ajph/article/view/67> (Date of access: 10.01.2025).

82. Anti-inflammatory effect and potential mechanism of betulinic acid on λ -carrageenan-induced paw edema in mice / Z. Ou et al. *Biomedecine pharmacotherapie*. 2019. Vol. 118. P. 109347. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109347.

83. Antibody Conjugation of Nanoparticles as Therapeutics for Breast Cancer Treatment / A. Juan et al. *International journal of molecular sciences*. 2020. Vol. 2(17). P. 6018. DOI: 10.3390/ijms21176018.

84. Antimicrobial Preservatives for Protein and Peptide Formulations: An Overview / L. Stroppel et al. *Pharmaceutics*. 2023. Vol. 15(2). P. 563. DOI: 10.3390/pharmaceutics15020563.

85. Application of nanoparticles in breast cancer treatment: a systematic review / S. Bourang et al. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*. 2024. Vol. 397(9). P. 6459–6505. DOI: 10.1007/s00210-024-03082-y.

86. Azwanida N. N. A review on the extraction methods use in medicinal plants, principle, strength and limitation. *Medicinal and Aromatic Plants*. 2015. Vol. 4(3). P. 1–6. DOI: 10.4172/2167-0412.1000196.

87. Basharat S., Conteh C., Jamil M. Drug resistance in breast cancer and nano-therapeutical advancements. *Advances in breast cancer research*. 2025. P. 162–168. DOI: 10.47278/book.HH/2025.48.

88. Basin B. New drugs for breast cancer treatment. *Texila International Journal of Academic Research*. 2023. Vol. 10(3). P. 26–33. DOI: 10.21522/TIJAR.2014.10.03.Art003.

89. Behl A., Chhillar A. K. Nano-Based Drug Delivery of Anticancer Chemotherapeutic Drugs Targeting Breast Cancer. *Recent patents on anti-cancer drug discovery*. 2023. Vol. 18(3). P. 325–342. DOI: 10.2174/157489281703220610170559.
90. Ben-Dror J., Shalamov M., Sonnenblick A. The History of Early Breast Cancer Treatment. *Genes*. 2022. Vol. 13(6). P. 960. DOI: 10.3390/genes13060960.
91. Benign Breast Disease in Women / A. Stachs et al. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2019. Vol. 116(33-34). P. 565–574. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0565.
92. Benign breast disease with malignant imaging features: a case report / Y. Zhong et al. *J. Med. Case Rep.* 2023. Vol. 17(1). P. 197.
93. Bogatyrova O., Naboka O. I. Study of chronic toxicity of narrow-leaved lavender extracts: influence on functional status and laboratory indicators of rats. *Annals of Mechnikov Institute*. 2024. № 4. P. 23–28. DOI: 10.5281/zenodo.14274801.
94. Bolledla N., Bakshi V. Development of abemaciclib-encapsulated nanosponges for breast cancer: Optimization, drug release kinetics, and in vitro efficacy. *Journal of Applied Pharmaceutical Research*. 2025. Vol. 13(4). P. 279–297. DOI: 10.69857/joapr.v13i4.1234.
95. Breast cancer in the era of precision medicine / N. Sarhangi et al. *Molecular biology reports*. 2022. Vol. 49(10). P. 10023–10037. DOI: 10.1007/s11033-022-07571-2.
96. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis / S. W. Dyrstad et al. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2015. Vol. 149. P. 569–575.
97. Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments / K. Barzaman et al. *International immunopharmacology*. 2020. Vol. 84. P. 106535. DOI: 10.1016/j.intimp.2020. 106535.
98. Breast cancer: pathogenesis and treatments / X. Xiong et al. *Signal transduction and targeted therapy*. 2025. Vol. 10(1). P. 49. DOI: 10.1038/s41392-024-02108-4.
99. Breast cystic lesions: Not so simple after all? An ultrasonographic tactical approach / A. I. Ciurea et al. *Med. Ultrason.* 2018. Vol. 1(1). P. 95–99. DOI: 10.11152/mu-1163.

100. Brkich G. E. Wet Granulation Technology In Industrial Pharmacy. *Medical pharmaceutical journal Pulse*. 2022. P. 24–28. DOI: I:10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-5-24-28.

101. Characterizing breast symptoms in family practice / M. M. Eberl et al. *Annals of Family Medicine*. 2008. Vol. 6. P. 528–533.

102. Chemical and Bioactive Features of *Amaranthus caudatus* L. Flowers and Optimized Ultrasound-Assisted Extraction of Betalains / C. L Roriz et al. *Foods*. 2021. Vol. 10. P. 779. DOI: 10.3390/foods10040779.

103. Chlorogenic acid: a review on its mechanisms of anti-inflammation, disease treatment, and related delivery systems / J. Huang et al. *Frontiers in pharmacology*. 2023. Vol. 14. P. 1218015. DOI: 10.3389/fphar.2023.1218015.

104. Chlorogenic Acid: A Systematic Review on the Biological Functions, Mechanistic Actions, and Therapeutic Potentials / V. Nguyen et al. *Nutrients*. 2024. Vol. 16(7). P. 924. DOI: 10.3390/nu16070924.

105. Combinations of Calcitriol with Anticancer Treatments for Breast Cancer: An Update / M. Segovia-Mendoza et al. *International journal of molecular sciences*. 2021. Vol. 22(23). P. 12741. DOI: 10.3390/ijms222312741.

106. Comparative analysis of extraction technologies for plant extracts and absolutes / S. Cao et al. *Front Chem*. 2025. Vol. 13. P. 1536590. DOI: 10.3389/fchem.2025.1536590.

107. Comparative efficiency of the preparation «Nodinorm» in complex treatment of fibrocystic mastopathy / S. S. Q. Meliboyeva et al. *An International Multidisciplinary Research Journal*. 2021. Vol. 11(10). P. 1591–1596. DOI: 10.5958/2249-7137.2021.02279.5.

108. Complementary methods for the prevention and treatment of stress-induced mastopathy / N. Chukhraev et al. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022. Vol. 12. P. 107–122. DOI: 10.12775/JEHS.2022.12.08.011.

109. Costa A., Vale N. Strategies for the treatment of breast cancer: from classical drugs to mathematical models. *Mathematical biosciences and engineering*. 2021. Vol. 18(5). P. 6328–6385. DOI: 10.3934/mbe.2021316.

110. Current state of scientific research on pharmacological correction of mammary gland pathologies (a scoping review) / P. Palyvoda et al. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2025. № 6(58) P. 71–82. DOI: 10.15587/2519-4852.2025.348372.

111. Dai Y., Liang P., Yu J. Percutaneous Management of Breast Cancer: a Systematic Review. *Current oncology reports*. 2022. Vol. 24(11). P. 1443–1459. DOI: 10.1007/s11912-022-01290-4.

112. Daudt H. M., van Mossel C., Scott S. J. Enhancing the scoping study methodology: a large, inter-professional team's experience with Arksey and O'Malley's framework. *BMC Med. Res. Methodol.* 2013. Vol. 13. P. 48. DOI: 10.1186/1471-2288-13-48.

113. De Villiers M. M. Oral Conventional Solid Dosage Forms: Powders and Granules, Tablets, Lozenges, and Capsules. *Theory and Practice of Contemporary Pharmaceutics*. CRC Press, 2004. P. 53.

114. Desai P., Aggarwal A. Breast Cancer in Women Over 65 years- a Review of Screening and Treatment Options. *Clinics in geriatric medicine*. 2021. Vol. 37(4). P. 611–623. DOI: 10.1016/j.cger.2021.05.007.

115. Design of experiments (DoE) in pharmaceutical development / N. S. Politis et al. *Drug development and industrial pharmacy*. 2017. Vol. 43(6). P. 889–901. DOI: 10.1080/03639045.2017.1291672.

116. Development of Controlled Release Captopril Granules Coated with Ethylcellulose and Methylcellulose by Fluid Bed Dryer / H. K.. Stulzer et al. *Drug Delivery*. 2008. Vol. 15(1). P. 11–18. DOI: 10.1080/10717540701827196.

117. Dose-response effects of phytoestrogens on the activity and expression of 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase and aromatase in human granulosa-luteal cells / M. Lacey et al. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2005. Vol. 96(3-4). P. 279–286.

118. Drug interaction in breast cancer patients / C. C. dos Reis et al. *UNESC Em. Revista*. 2025. Vol. 9(1). P. 63–81. DOI: 10.54578/unesc.v9i1.494.

119. Dupont W. D., Page D. L. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *New England Journal of Medicine*. 1985. Vol. 312(3). P. 146–151.

120. Dvir K., Giordano S., Leone J. P. Immunotherapy in Breast Cancer. *International journal of molecular sciences*. 2024. Vol. 25(14). P. 7517. DOI: 10.3390/ijms25147517.
121. Early-Stage Breast Cancer: A Critical Review of Current and Emerging Practice / D. Rodin et al. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2024. Vol. 120(5). P. 1260–1272. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2024.08.037.
122. Effect of Adjuvant Paclitaxel and Carboplatin on Survival in Women with Triple-Negative Breast Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial / K. D. Yu et al. *JAMA oncology*. 2020. Vol. 6(9). P. 1390–1396. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.2965.
123. Effects of melatonin supplementation on clinical symptoms and paraclinical outcomes in women diagnosed with fibrocystic breast disease: An interventional study / K. Dolatshahi et al. *Acta Medica Iranica*. 2024. Vol. 61(11). P. 691–698. DOI: 10.18502/acta.v61i11.16081.
124. European Pharmacopoeia : In 3 vols. 7th ed. Strasbourg : Council of Europe, 2010. 3308 p.
125. European Pharmacopoeia 8.0. Strasbourg : Council of Europe, 2014. Vol. 1. 1380 p.
126. Evaluation of anti-inflammatory response of berberine-loaded gum nano-complexes in carrageenan-induced acute paw edema in rats / J. Bakshi et al. *Pharmacol. Rep*. 2022. Vol. 74(2). P. 392–405. DOI: 10.1007/s43440-021-00350-z.
127. Exploring the anti-osteoporosis potential of *Petroselinum crispum* (Mill.) Fuss extract employing experimentally ovariectomized rat model and network pharmacology approach / N. M. Saeed et al. *Fitoterapia*. 2024. Vol. 175(3). P. 105971. DOI: 10.1016/j.fitote.2024.105971.
128. Ferroptosis-targeting drugs in breast cancer / S. Zhang et al. *Journal of drug targeting*. 2025. Vol. 33(1). P. 42–59. DOI: 10.1080/1061186X.2024.2399181.
129. Fibrocystic mastopathy and cancer of the breast. About 111 cases / M. I. Beyrouti et al. *Tunis. Med*. 2006. Vol. 84(10). P. 626–631.
130. Flavonoids and ovarian cancer risk: A case-control study in Italy / M. Rossi et al. *International journal of cancer*. 2008. Vol. 123(4). P. 895–898. DOI: 10.1002/ijc.23549.

131. Folic Acid Decorated Zeolitic Imidazolate Framework (ZIF-8) Loaded with Baicalin as a Nano-Drug Delivery System for Breast Cancer Therapy / X. Mi et al. *International journal of nanomedicine*. 2021. Vol. 16. P. 8337–8352. DOI: 10.2147/IJN.S340764.
132. Franco P., De Marco I. The Use of Poly(N-vinyl pyrrolidone) in the Delivery of Drugs: A Review. *Polymers*. 2020. Vol. 12(5). P. 1114. DOI: 10.3390/polym12051114.
133. Gene therapy: A promising approach for breast cancer treatment / N. T. Dastjerd et al. *Cell biochemistry and function*. 2022. Vol. 40(1). P. 28–48. DOI: 10.1002/cbf.3676.
134. Gulab Z., Sampat R., Ingle P. A review on the wet granulation technique and its modules. *World Journal of Biology Pharmacy and Health Sciences*. 2024. Vol. 20. P. 113–124. DOI: 10.30574/wjbphs.2024.20.2.0836.
135. Guray M., Sahin A. A. Benign Breast Diseases: Classification, Diagnosis, and Management. *The Oncologist*. 2006. Vol. 11(5). P. 435–449.
136. Guseynov A., D'yakov M. Assessment of the effectiveness of young maston in the conservative treatment of fibrocystic mastopathy in women of reproductive age. *Clinical Medicine and Pharmacology*. 2024. Vol. 10. P. 2–5. DOI: 10.12737/2409-3750-2024-10-1-2-5.
137. Hapgood K., Litster J. Wet Granulation Processes. *Chemical Engineering in the Pharmaceutical Industry* / ed.: M. T. Ende, D. J. Ende. 2019. DOI: 10.1002/9781119600800.ch56.
138. Herbal medicine as a complementary therapy to traditional treatment for breast cancer: A systematic review / T. Karthiyayini et al. *International Journal of Pharmaceutical Research and Applications*. 2025. Vol. 10(2). P. 1789–1796. DOI: 10.35629/4494-100217891796.
139. Herbal Medicine in Breast Cancer Therapy: Mechanisms, Evidence, and Future Perspectives / H. C. Wu et al. *Current issues in molecular biology*. 2025. Vol. 47(5). P. 362. DOI: 10.3390/cimb47050362.

140. Hydroxycinnamic acid derivatives: a potential class of natural compounds for the management of lipid metabolism and obesity / M. A. Alam et al. *Nutrition metabolism*. 2016. Vol. 13. P. 27. DOI: 10.1186/s12986-016-0080-3.

141. Hydroxycinnamic Acids and Their Derivatives: Cosmeceutical Significance, Challenges and Future Perspectives, a Review / O. Taofiq et al. *Molecules*. 2017. Vol. 22(2). P. 281. DOI: 10.3390/molecules22020281.

142. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. URL: <https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/en> (Date of access: 10.10.2023).

143. ICD-11: an international classification of diseases for the twenty-first century / J. E. Harrison et al. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2021. Vol. 21. P. 206.

144. Impact on the links of the mastopathy pathogenesis: a view on the pathological cascade correction / V. V. Bobritska et al. *Reproductive Endocrinology*. 2024. Vol. 71. P. 72–83. DOI: 10.18370/2309-4117.2024.71.72-83.

145. Important role of herbal extracts in the management of breast cancer / S. Kumar et al. *International Journal of Ayurveda and Pharma Research*. 2023. Vol. 11(10). P. 92–100. DOI: 10.47070/ijapr.v11i10.3003.

146. In situ wet pharmaceutical granulation captured using synchrotron radiation based dynamic micro-CT / X. F. Ding et al. *J. Synchrotron. Radiat*. 2023. Vol. 30 (Pt 2). P. 430–439. DOI: 10.1107/S1600577523000826.

147. In vitro Development of Controlled-Release Nanoniosomes for Improved Delivery and Anticancer Activity of Letrozole for Breast Cancer Treatment / S. Ahmadi et al. *International journal of nanomedicine*. 2022. Vol. 7. P. 6233–6255. DOI: 10.2147/IJN.S384085.

148. In vivo evaluation of apoptosis-inducing herbs for the treatment of breast cancer: Recent developments and mechanism of action / S. Rajput et al. *Current Nutrition Food Science*. 2025. Vol. 21. P. 282–294. DOI: 10.2174/0115734013303288240730061019.

149. Inhibitory effect of quercetin on carrageenan-induced inflammation in rats / K. Morikawa et al. *Life Sciences*. 2003. Vol. 74(6). P. 709–721. DOI: 10.1016/j.lfs.2003.06.036.

150. Jimoh M. O., Afolayan A. J., Lewu F. B. Therapeutic uses of *Amaranthus caudatus* L. *Tropical biomedicine*. 2019. Vol. 36(4). P. 1038–1053.
151. Kamarudin N. A., Markom M., Latip J. Effects of solvents and extraction methods on herbal plants *Phyllanthus niruri*, *Orthosiphon stamineus* and *Labisia pumila*. *Indian Journal of Science and Technology*. 2016. Vol. 9(21). P. 1–5.
152. Khan S. A., Apkarian A. V. The characteristics of cyclical and non-cyclical mastalgia: a prospective study using a modified McGill Pain Questionnaire. *Breast. Cancer. Res. Treat.* 2002. Vol. 75(2). P. 147–157.
153. Kolodziejczyk-Czepas J. *Trifolium* species – the latest findings on chemical profile, ethnomedicinal use and pharmacological properties. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2016. Vol. 68(7). P. 845–861. DOI: 10.1111/jphp.12568.
154. Kowalski A., Okoye E. Breast Cyst. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32965867/> (Date of access: 05.09.2024).
155. Kunde S. S., Wairkar S. Targeted delivery of albumin nanoparticles for breast cancer. *Colloids and surfaces B: Biointerfaces*. 2022. Vol. 213. P. 112422. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2022.112422.
156. Lalagkas P. N., Melamed R. D. Shared genetics between breast cancer and predisposing diseases identifies novel breast cancer treatment candidates. *Human Genomics*. 2024. Vol. 18(1). P. 124. DOI: 10.1186/s40246-024-00688-4.
157. Lee S. W. Methods for testing statistical differences between groups in medical research: statistical standard and guideline of Life Cycle Committee. *Life Cycle*. 2022. Vol. 2(1). P. 1–9. DOI: 10.54724/lc.2022.e1.
158. Li J. Research of nanoparticle drug delivery system of breast cancer. *Highlights in Science, Engineering and Technology*. 2025. Vol. 125. P. 321–328. DOI: 10.54097/03ddmk58.
159. Lopes C. M., Dourado A., Oliveira R. Phytotherapy and Nutritional Supplements on Breast Cancer. *BioMed research international*. 2017. Vol. 17. P. 7207983. DOI: 10.1155/2017/7207983.
160. Mai D., Lam K. K., Le D. Herbal medicine as a complementary therapy to traditional treatment for breast cancer. *Recent Results in Cancer Research*. 2023. Vol. 21. P. 387–409. DOI: 10.1007/16833_2023_170.

161. Malherbe K., Khan M., Fatima S. Fibrocystic Breast Disease. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551609/> (Date of access: 10.12.2023).

162. Marwa A., Iskandarsyah, Jufri M. Nanoemulsion curcumin injection showed significant anti-inflammatory activities on carrageenan-induced paw edema in Sprague-Dawley rats. *Dissolution Technologies. Heliyon*. 2023. Vol. 9(4). P. e15457.

163. Metformin in the management of fibrocystic breast disease: a placebo-controlled randomized clinical trial / S. Alipour et al. *Daru*. 2021. Vol. 29(2). P. 389–396. DOI: 10.1007/s40199-021-00424-6.

164. Microneedles as Gateways: Smart Nanoparticle Delivery for Enhanced Breast Cancer Treatment / V. Colaco et al. *ACS omega*. 2025. Vol. 10(37). P. 42135–42150. DOI.: 10.1021/acsomega.5c04565.

165. Miller P. E., Snyder D. C. Phytochemicals and cancer risk: a review of the epidemiological evidence. *Nutr. Clin. Pract.* 2012. Vol. 27(5). P. 599–612. DOI: 10.1177/0884533612456043.

166. Miner N., Meng K. Mammographic architectural distortion caused by cyst aspiration. *Acta Radiol. Open*. 2019. Vol. 8(6). P. 2058460119859353. DOI: 10.1177/2058460119859353.

167. Mir M. A. Retinoids as anti-cancer agents in breast cancer. A new hope for breast cancer treatment. *Elsevier*. 2025. URL: <https://shop.elsevier.com/books/retinoids-as-anti-cancer-agents-in-breast-cancer/mir/978-0-443-36516-4> (Date of access: 15.01.2026).

168. Monograph of Vaccinium macrocarpon / G. Shaheen et al. *Journal of Medicinal Plants Research*. 2011. Vol. 5(22). P. 5340–5346.

169. Mostary S., Hossain M., Maitra T. Response to different medical treatment options for mastalgia in fibrocystic breast disease. *BIRDEM Medical Journal*. 2021. Vol. 12(1). P. 22–29. DOI: 10.3329/birdem.v12i1.57221.

170. Nanocarriers for curcumin in breast cancer therapy: A review / S. E. Sharifi-Ardani et al. *24th Iranian Pharmacy Students' Seminar*. Tehran, 2024.

171. (Nano)platforms in breast cancer therapy: Drug/gene delivery, advanced nanocarriers and immunotherapy / M. Ashrafizadeh et al. *Medicinal research reviews*. 2023. Vol. 43(6). P. 2115–2176. DOI: 10.1002/med.21971.

172. Natural diversity of hydroxycinnamic acid derivatives, flavonoid glycosides, carotenoids and chlorophylls in leaves of six different amaranth species / D. Schröter et al. *Food Chemistry*. 2018. Vol. 267. P. 376–386. DOI: 10.1016/j.foodchem.2017.11.043.

173. Natural Hydroxybenzoic and Hydroxycinnamic Acids Derivatives: Mechanisms of Action and Therapeutic Applications / S. López-Herrador et al. *Antioxidants*. 2026. Vol. 14(6). P. 711. DOI: 10.3390/antiox14060711.

174. Novel treatment approaches utilizing antibody–drug conjugates in breast cancer / A. Davis et al. *NPJ Breast Cancer*. 2025. Vol. 11(1). P. 42. DOI: 10.1038/s41523-025-00743-w.

175. Oral Modified Release Multiple-Unit Particulate Systems: Compressed Pellets, Microparticles and Nanoparticles / N. Al-Hashimi et al. *Pharmaceutics*. 2018. Vol. 10(4). P. 176.

176. Oral SERDs changing the scenery in hormone receptor positive breast cancer, a comprehensive review / M. Gheysen et al. *Cancer treatment reviews*. 2024. Vol. 130. P. 102825. DOI: 10.1016/j.ctrv.2024.102825.

177. Orr B., Kelley J. L. Benign breast diseases: evaluation and management. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2016. Vol. 59. P. 710–726.

178. Palyvoda P., Zuikina S. The role of binder excipients in the creation of granules based on phytoextracts. *2nd International Health Services Congress*, February 25-26, 2025. Toros University, Mersin, Türkiye. Mersin, 2025. P. 145.

179. Parikh D. M. *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*. 2th ed. Research Triangle Park. North Carolina : Synthron Pharmaceuticals Inc, 2005. 656 p.

180. Pathophysiology and biomarkers for breast cancer: Management using herbal medicines / D. Sharma et al. *Current Nutrition Food Science*. 2021. Vol. 17(9). P. 974–984. DOI: 10.2174/1573401317666210713114216.

181. *Petroselinum crispum* (mill.) Fuss (parsley), a food and medicinally important plant: a review of recent studies between 2013-2023 / T. Subaş et al. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*. 2024. Vol. 48(2). P. 727–750. DOI: 10.33483/jfpau.1362626.

182. PGMD/curcumin nanoparticles for the treatment of breast cancer / M. Kumari et al. *Scientific reports*. 2021. Vol. 11(1). P. 3824. DOI: 10.1038/s41598-021-81701-x.

183. Pharmacological management of male breast cancer / B. A. Duso et al. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2020. Vol. 21(12). P. 1493–1504. DOI: 10.1080/14656566.2020.1763305.

184. Phytochemical Analysis and Antioxidant Activity of Crocus speciosus Leaves. *Phyton-International* / O. Mykhailenko et al. *Journal of Experimental Botany*. 2022. Vol. 91(1). P. 207–221. DOI: 10.32604/phyton.2021.016458.

185. Phytochemical Composition of Cranberry (*Vaccinium oxycoccos* L.) Fruits Growing in Protected Areas of Lithuania / R. Šedbarė et al. *Plants*. 2023. Vol. 12. P. 1974. DOI: 10.3390/plants12101974.

186. Plasma equol concentration is not associated with breast cancer and fibrocystic breast conditions among women in Shanghai, China / C. Atkinson et al. *Nutr. Res*. 2016. Vol. 36(8). P. 863–871. DOI: 10.1016/j.nutres.2016.03.008.

187. Preference for the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection in patients with HER2-positive early breast cancer (PHSCa): A randomised, open-label phase II study / J. O'Shaughnessy et al. *European journal of cancer*. 2021. Vol. 152. P. 223–232. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.03.047.

188. Prevention of tumors in treating fibrocystic breast diseases using Vitex agnus-castus-based herbal remedy / N. Omarbayeva et al. *Tumors of Female Reproductive System*. 2024. Vol. 20(4). P. 62–69. DOI: 10.17650/1994-4098-2024-20-4-62-69.

189. Profile of phenolic compounds in *Trifolium pratense* L. extracts at different growth stages and their biological activities / S. Vlaisavljević et al. *International Journal of Food Properties*. 2017. Vol. 20(12). P. 3090–3101. DOI: 10.1080/10942912.2016.1273235.

190. Progress in Local Treatment of Breast Cancer: A Narrative Review / F. P. Cavalcante et al. *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia*. 2020. Vol. 42(6). P. 356–364. DOI: 10.1055/s-0040-1712125.

191. Pyrotinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer (PHOEBE): a multicentre, open-label,

randomised, controlled, phase 3 trial / B. Xu et al. *The Lancet. Oncology*. 2021. Vol. 22(3). P. 351–360. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30702-6.

192. Quercetin: A Natural Ally in Combating Breast Cancer / Z. Y. Wu et al. *International journal of nanomedicine*. 2025. Vol. 20. P. 9155–9177. DOI: 10.2147/IJN.S518174.

193. Rajnani N., Kurup N. Development of methotrexate-loaded nanocochleates for treatment of breast cancer by trapping method. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2025. Vol. 18. P. 4384–4388. DOI: 10.52711/0974-360X.2025.00628.

194. Recent advances in the chemistry of herbal drugs for the management of breast cancer: An update / K. Seksaria et al. *The Natural Products Journal*. 2025. Vol. 16(3). P. e22103155327969. DOI: 10.2174/0122103155327969241128110431.

195. Recent developments in vesicular nanocarriers for targeted drug delivery in breast cancer / S. Gautam et al. *Current Pharmaceutical Design*. 2025. Vol. 31. P. 519–533. DOI: 10.2174/0113816128385024250625212516.

196. Red Clover and the Importance of Extraction Processes—Ways in Which Extraction Techniques and Parameters Affect *Trifolium pratense* L. Extracts' Phytochemical Profile and Biological Activities / O. Gligor et al. *Processes*. 2022. Vol. 10(12). P. 2581. DOI: 10.3390/pr10122581.

197. Redefining Breast Cancer Care by Harnessing Computational Drug Repositioning / E. D. Jurj et al. *Medicina*. 2025. Vol. 61(9). P. 1640. DOI: 10.3390/medicina61091640.

198. Review on herbal drugs nanonization for the treatment of breast cancer / B. Siddiqui et al. *Biological Sciences*. 2022. Vol. 2(3). P. 291–301. DOI: 10.55006/biolsciences.2022.2302.

199. Risk of Breast Cancer in Women With Benign Breast Disease / W. B. Hutchinson et al. *Journal of the National Cancer Institute*. 1980. Vol. 65(1). P. 13–20.

200. Rogulski L., Bińczyk J. Estimated breast cancer risk and screening outcomes among premenopausal women with noncyclic mastalgia. *Ginekol. Pol.* 2013. Vol. 84(9). P. 754–757.

201. Saadat M., Aslam M., Akanda M. A Comparative Study of Danazol alone with Danazol Combined with Evening Primrose Oil in the Treatment of Fibrocystic

Breast Disease. *SAS Journal of Surgery*. 2022. Vol. 8(11). P. 696–701. DOI: 10.36347/sasjs.2022.v08i11.007.

202. Saha B., Gautam D. Targeted therapy for breast cancer treatment. *International Journal of Innovative Science and Research Technology*. 2025. Vol. 10(4). P. 211–216. DOI: 10.38124/ijisrt/25apr129.

203. Saha S., D'souza D., Londhe V. Exploring the concepts of various nano-formulations loaded with herbal drug moieties against breast cancer using PRISMA analysis. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2021. Vol. 66(1). P. 102865. DOI: 10.1016/j.jddst.2021.102865.

204. Salawi A. Pharmaceutical Coating and Its Different Approaches, a Review. *Polymers*. 2022. Vol. 14(16). P. 3318. DOI: 10.3390/polym14163318.

205. Salazar L. E., Calzada L. The role of estradiol and progesterone receptors in the selection of endocrine therapy for patients with fibrocystic mastopathy. *Ginecología y obstetricia de Mexico*. 1993. Vol. 61. P. 132–135. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8486312/> (Date of access: 09.10.2024).

206. San S., Ngai S. The synergistic anticancer effects of curcumin in combination with breast cancer chemotherapy drugs. *Life Sciences, Medicine and Biomedicine*. 2025. Vol. 9(1). P. 1–23. DOI: 10.28916/lsm.9.1.2025.173.

207. Shanmugam S. Granulation techniques and technologies: recent progresses. *BioImpacts*. 2015. Vol. 5(1). P. 55–63. DOI: 10.15171/bi.2015.04.

208. Shao H., Varamini P. Breast Cancer Bone Metastasis: A Narrative Review of Emerging Targeted Drug Delivery Systems. *Cells*. 2022. Vol. 11(3). P. 388. DOI: 10.3390/cells11030388.

209. Shirley M. Capivasertib: First Approval. *Drugs*. 2024. Vol. 84(3). P. 337–346. DOI: 10.1007/s40265-024-01998-6.

210. Shree D., Patra C., Sahoo B. M. Current insights into polymeric nanocarriers for delivery of phytomedicines in breast cancer therapy. *Current Nanomaterials*. 2025. Vol. 10. DOI: 10.2174/0124054615358250250709130728.

211. Sokolik O. P., Prozorova G. O. Current research opportunities for potential phytotherapeutic agents for the treatment of pathologies of the female reproductive

system. *European Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2022. Vol. 20(1). P. 109–116. DOI: 10.15584/ejcem.2022.1.15.

212. Some Medicinal Plants with Anti-breast Cancer Activity and the Input of Phytotherapy in the Treatment of Breast Cancer / A. D. Anago et al. *European Scientific Journal*. 2023. Vol. 19(18). P. 66. DOI: 10.19044/esj.2023.v19n18p66.

213. Song Y., Ke X., Chen L. The Potential Use of RNA-based Therapeutics for Breast Cancer Treatment. *Current medicinal chemistry*. 2021. Vol. 28(25). P. 5110–5136. DOI: 10.2174/0929867327666201117100336.

214. Staged Physiotherapy in postoperative rehabilitation of patients with symptomatic dyshormonal breast diseases / A. T. Bykov et al. *European Journ. of Medicine*. 2013. Vol. 2(2). P. 69–75.

215. Synthesis and characterization of smart stimuli-responsive herbal drug-encapsulated nanoniosome particles for efficient treatment of breast cancer / M. Akhlaghi et al. *Nanotechnology Reviews*. 2022. Vol. 11(1). P. 1364–1385. DOI: 10.1515/ntrev-2022-0080.

216. Systematic Review and Meta-Analysis of the Metal Nano-Particles Loaded with Herbal Drugs Moieties Against Breast Cancer / S. Nishal et al. *Recent patents on nanotechnology*. 2025. Vol. 19(1). P. 120–130. DOI: 10.2174/1872210518666230907115056.

217. Systemic treatment for hormone receptor-positive/HER2-negative advanced/metastatic breast cancer: A review of European real-world evidence studies / C. Vieira et al. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2022. Vol. 180. P. 103866. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2022.103866.

218. Tabletki.ua : official website. URL: <https://tabletki.ua/ru/> (Date of access: 01.10.2023).

219. Tang X. Study of nanoformulations for breast cancer treatment. *BIO Web of Conferences*. 2025. Vol. 174. P. 02001. DOI:10.1051/bioconf/202517402001.

220. Targeted therapy for breast cancer: An overview of drug classes and outcomes / A. T. Jacobs et al. *Biochemical pharmacology*. 2022. Vol. 204. P. 115209. DOI: 10.1016/j.bcp.2022.115209.

221. The comparison of the effect of flaxseed oil and vitamin E on mastalgia and nodularity of breast fibrocystic: a randomized double-blind clinical trial / G. Godazande et al. *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*. 2021. Vol. 7(1). P. 4. DOI: 10.1186/s40780-020-00186-4.

222. The effect of crocin on the proliferation, inflammation, drug synergism, and angiogenesis in breast cancer / S. Shahcheraghi et al. *Phytonutrients*. 2025. Vol. 4(1). P. 1–7. DOI: 10.62368/pn.v4i1.45.

223. The potential of Dayak tribal herbal leaves as an anti-breast cancer agent: In silico approach / V. K. Setiawan et al. *BIO Web of Conferences*. 2025. Vol. 153. P. 01006. DOI: 10.1051/bioconf/202515301006.

224. Therapeutic potential of herbal molecules against breast cancer / R. Gupta et al. *Current Nutrition Food Science*. 2021. Vol. 17(7). P. 652–661. DOI: 10.2174/1573401317666210111110556.

225. To the issue of distribution and modern pharmacocorection of mastopathy in Ukraine and the world: review / S. Zuikina et al. *Pharmacology OnLine*. 2021. № 3. P. 156–169.

226. Tran P. H. L., Tran T. T. D. Dosage form designs for the controlled drug release of solid dispersions. *International Journal of Pharmaceutics*. 2020. Vol. 581. P. 119274.

227. Traves K. P., Cokenakes S. E. H. Breast Cancer Treatment. *American family physician*. 2021. Vol. 104(2). P. 171–178.

228. Unveiling promising bioactives for breast cancer: A novel approach for herbal-based drug discovery / A. Arvindekar et al. *Phytochemistry Reviews*. 2024. Vol. 24(4). P. 3221–3264. DOI: 10.1007/s11101-024-10024-2.

229. Upadhyay R., Bazan J. G. Advances in Radiotherapy for Breast Cancer. *Surgical oncology clinics of North America*. 2023. Vol. 32(3). P. 515–536. DOI: 10.1016/j.soc.2023.03.002.

230. Vandevivere L., Vangampelaere M., Portier C. Identifying Critical Binder Attributes to Facilitate Binder Selection for Efficient Formulation Development in a

Continuous Twin Screw Wet Granulation Process. *Pharmaceutics*. 2021. Vol. 13(2). P. 1–19.

231. Variability in the Qualitative and Quantitative Composition and Content of Phenolic Compounds in the Fruit of Introduced American Cranberry (*Vaccinium macrocarpon* Aiton) / I. Gudžinskaitė et al. *Plants*. 2020. Vol. 9(10). P. 1379. DOI: 10.3390/plants9101379.

232. Variation in the Chemical Composition of Small Cranberry (*Vaccinium oxycoccos* L.) Fruits Collected from a Bog-Type Habitat in Lithuania / M. Liaudanskas et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025. Vol. 26(14). P. e6956. DOI: 10.3390/ijms26146956.

233. Wang Y., Minden A. Current Molecular Combination Therapies Used for the Treatment of Breast Cancer. *International journal of molecular sciences*. 2022. Vol. 23(19). P. 11046. DOI: 10.3390/ijms231911046.

234. Yeszhan B., Ossikbayeva S. Study of danazol active agent effect on Mcf10a breast cells redox phosphorylation. *Oncologia i radiologia Kazakhstana*. 2021. Vol. 60. P. 32–35. DOI: 10.52532/2521-6414-2021-2-60-32-35.

235. Yüksel N., Karataş A., Baykara T. Comparative Evaluation of Granules Made with Different Binders by a Fluidized Bed Method. *Drug development and industrial pharmacy*. 2012. Vol. 29(4). P. 387–395.

236. Zhang Q. W., Lin L. G., Ye W. C. Techniques for extraction and isolation of natural products: a comprehensive review. *Chin. Med.* 2018. Vol. 13. P. 20. DOI: 10.1186/s13020-018-0177-x.

237. Zuikina S., Palyvoda P. Dietary supplements for the treatment of mastopathy. *5th International conference on gastronomy, nutrition and dietetics*, 11-13 November, 2023. Istanbul, 2023. P. 308.

238. Zuikina S., Palyvoda P. Phytopreparations for treatment of mastopathy. *Prospects for the development of biology, medicine and pharmacy : IX International scientific conference of young scientists and students*, 8-9 December. 2022. Vol. 7(4/98). P. 50–52.

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій здобувача

Статті у наукових фахових виданнях

1. Зуйкіна С., Паливода П. Маркетингове обґрунтування виведення на фармацевтичний ринок України оригінального лікарського засобу рослинного походження для лікування мастопатії. *Annals of Mechnikov Institute*. 2023. № 4. С. 116–121. DOI: 10.5281/zenodo.10255637. (Особистий внесок здобувача: аналіз літературних джерел, планування та проведення експериментальних досліджень, статистичне оброблення даних, аналіз результатів, формування висновків, підготовка статті до друку; Зуйкіна С. С. – участь у формуванні мети та плануванні експерименту).

2. Зуйкіна С. С., Паливода П. В. Методологія розробки гранул з модифікованим вивільненням на основі фітоекстрактів для лікування мастопатії. *Вісник фармації*. 2024. Т. 108, № 2. С. 65–70. DOI: 10.24959/nphj.24.156. (Особистий внесок здобувача: аналіз наукових джерел літератури, узагальнення одержаних даних, написання статті; Зуйкіна С. С. – формулювання мети, завдань та висновків дослідження).

3. Паливода П. В., Зуйкіна С. С. Фармакотехнологічні дослідження з розробки лікарського препарату у формі гранул для комплексної фармакокорекції мастопатії. *Annals of Mechnikov Institute*. 2025. № 4. Р. 66–71. DOI: 10.5281/zenodo.17923271. (Особистий внесок здобувача: аналіз літературних джерел, планування та проведення експериментальних досліджень, статистичне оброблення даних, аналіз результатів, формування висновків, підготовка статті до друку; Зуйкіна С. С. – участь у формуванні мети та плануванні експерименту).

4. Паливода, П. В., Осолодченко Т. П., Блонська О. М., Зуйкіна С. С. Мікробіологічні дослідження з розробки гранул з модифікованим вивільненням для комплексної фармакокорекції мастопатії. *Health & Education*. 2025. № 4. С. 116–120. DOI: 10.32782/health-2025.4.15. (Особистий внесок здобувача: аналіз літературних джерел, планування та проведення експериментальних досліджень, статистичне оброблення даних, аналіз результатів, формування висновків, підготовка статті до друку; Зуйкіна С. С. – участь у формуванні мети експерименту; Осолодченко Т. П. – участь у проведенні та обговоренні результатів мікробіологічних досліджень; Блонська О. М. – участь у плануванні досліджень).

Стаття (Scopus)

5. Palyvoda, P., Zuikina, S., Yakovenko, V., Bodnar, L., Shmalko, O. Current state of scientific research on pharmacological correction of mammary gland pathologies (a scoping review). *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2025. № 6 (58) P. 71–82. DOI: 10.15587/2519-4852.2025.348372. (Особистий внесок здобувача: проведення дослідження, концептуалізація, формальний аналіз, підготовка рукопису; Зуйкіна С. С. – розробка методології, наукова супервізія; Яковенко В. К. – візуалізація; Боднар Л. А. – адміністрування проєкту, редагування рукопису; Шмалько О. О. – валідація результатів).

Публікації в інших виданнях

6. Паливода П. В., Зуйкіна С. С. Перспективи використання грануляції при розробленні лікарських засобів. *Сучасні досягнення фармацевтичної справи : зб. наук. пр. Харків : НФаУ, 2022. Вип.1. С. 187–190. (Особистий внесок здобувача: аналіз наукових джерел літератури, узагальнення одержаних даних, написання статті; Зуйкіна С. С. – формулювання мети, завдань та висновків дослідження).*

7. Zuikina S., Palyvoda P. Phytopreparations for treatment of mastopathy. *Prospects for the development of biology, medicine and pharmacy : IX International scientific conference of young scientists and students, 8-9 December. 2022. Vol. 7(4/98). P. 50–52. (Особистий внесок здобувача: аналіз наукових джерел літератури, узагальнення одержаних даних, написання статті; Зуйкіна С. С. – формулювання мети, завдань та висновків дослідження).*

8. Паливода П. В., Зуйкіна С. С. Дослідження синергічної дії ізофлавононів у складі фітокомпозиції для комплексної фармакокорекції мастопатії. *Innovations of modern science and education : Proceedings of the 2nd International scientific and practical conference. Vancouver, 2025. P. 298–302. (Особистий внесок здобувача: аналіз наукових джерел літератури, узагальнення одержаних даних, написання статті; Зуйкіна С. С. – формулювання мети, завдань та висновків дослідження).*

Свідоцтва про реєстрацію авторського права на твір

9. Методологія розробки гранул з модифікованим вивільненням на основі фітоекстрактів для лікування мастопатії / наукова стаття : Свідоцтво про авторське право на твір. Україна. №133694 / П. В. Паливода, С. С. Зуйкіна (дата реєстрації: 21.02.2025) *(Особистий внесок здобувача: аналіз, узагальнення літературних джерел, формування висновків, участь у написанні наукового твору та оформлення авторського права на твір; Зуйкіна С. С. – участь у формуванні мети та висновків до твору й участь в оформленні авторського права на твір).*

10. Маркетингове обґрунтування виведення на фармацевтичний ринок України оригінального лікарського засобу рослинного походження для лікування мастопатії / наукова стаття : Свідоцтво про авторське право на твір. Україна. № 126633 / П. В. Паливода, С. С. Зуйкіна (дата реєстрації: 21.05.2024.) *(Особистий внесок здобувача: аналіз, узагальнення літературних джерел, формування висновків, участь у написанні наукового твору та оформлення авторського права на твір; Зуйкіна С. С. – участь у формуванні мети та висновків до твору й участь в оформленні авторського права на твір).*

Тези

11. Зуйкіна С. С., Паливода П. В. Перспективи використання сировини петрушки посівної при створенні лікарських препаратів антиканцерогенної дії. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : матеріали II Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 13 жовт. 2022 р. Харків : НФаУ, 2022. С. 139.

12. Паливода П. В., Зуйкіна С. С. Аналіз використання фітопрепаратів в комплексній терапії мастопатії. *Проблеми та досягнення сучасної біотехнології* : матеріали III Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 24 берез. 2023 р. Харків : НФаУ, 2023. С. 300–301.

13. Паливода П. В., Зуйкіна С. С. Аналіз вимог світових фармакопей до випробувань лікарської форми «Гранули». *Сучасні досягнення фармацевтичної технології* : матеріали X Міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. 60-річчю з дня народж. д-ра фармац. наук, проф. Гладуха Євгенія Володимировича, м. Харків, 10-11 трав. 2023 р. Харків : НФаУ, 2023. С. 155–156.

14. Zuikina S., Palyvoda P. Dietary supplements for the treatment of mastopathy. *5th International conference on gastronomy, nutrition and dietetics*, 11-13 November, 2023. Istanbul, 2023. P. 308.

15. Паливода П. В., Зуйкіна С. С. Проблема розповсюдження та лікування мастопатії в Україні та світі. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція* : матеріали VI наук.-практ. internet-конф. з міжнар. участю, 16 листоп. 2023 р. Харків : НФаУ, 2023. С. 366.

16. Паливода П. В., Зуйкіна С. С. Маркетингові дослідження з розробки оригінального лікарського засобу на основі фітоекстрактів для комплексного лікування мастопатії. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : матеріали III Міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. 100-річчю з дня народж. Д. П. Сала, 24 листоп. 2023 р. Харків : НФаУ, 2023. С. 408–409.

17. Паливода П. В., Зуйкіна С. С. In silico: актуальність методу при розробці гранул. *Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку*: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 25-річчю фармац. ф-ту Нац. мед. ун-ту ім. О. О. Богомольця, 19-20 груд. 2023 р. Київ, 2023. С. 314–315.

18. Паливода П. В., Зуйкіна С. С. Апігенін при лікуванні мастопатії. *Сучасні досягнення експериментальної, клінічної, екологічної біохімії та молекулярної біології*: матеріали I Міжнар. наук.-практ. online конф., присвяч. 85-річчю з дня заснування каф. біохімії, м. Харків, 07 берез. 2024 р. Харків: НФаУ, 2024. С. 548–549.

19. Паливода П. В., Зуйкіна С. С. Дослідження впливу зволожувачів на фармакотехнологічні властивості гранул на основі фітоекстрактів. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології*: зб. наук. пр. IV Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 25 листоп. 2024 р. Харків, 2024. С. 272.

20. Паливода П. В., Зуйкіна С. С. Перспективи створення гранул з модифікованим вивільненням. *Сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі*: матеріали I Міжнар. наук.-практ. конф. із нагоди 95-річчя І. М. Перцева, м. Харків, 16 трав. 2024 р. Харків: НФаУ, 2024. С. 174–176.

21. Palyvoda P., Zuikina S. The role of binder excipients in the creation of granules based on phytoextracts. *2nd International Health Services Congress*, February 25-26, 2025. Toros University, Mersin, Türkiye. Mersin, 2025. P. 145.

22. Паливода П. В., Зуйкіна С. С. Фармакотехнологічні аспекти розробки гранул на основі фітоекстрактів для фармакокорекції мастопатії. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології*: матеріали V Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 23 жовт. 2025 р. Харків, 2025. С. 184–185.

Апробація результатів дисертації

Основний зміст дисертаційної роботи викладено та обговорено на науково-практичних заходах різного рівня:

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

2. X Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (м. Харків, 2022 р., форма участі – публікація статті);

3. IX International scientific conference of young scientists and students «Prospects for the development of biology, medicine and pharmacy» (Казахстан, 2022 р., форма участі – публікація статті);

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

5. X Міжнародна науково-практична конференція, присвячена 60-річчю з дня народження д-ра фармацевтичних наук, проф. Гладуха Євгенія Володимировича «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (м. Харків, 2023 р., форма участі – публікація тез);

6. III Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Youth Pharmacy Science» (м. Харків, 2022 р., форма участі – усна доповідь);

7. 5th International conference on gastronomy, nutrition and dietetics (Туреччина, 2023 р., форма участі – усна доповідь, публікація тез);

8. VI науково-практична internet-конференція з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція» (м. Харків, 2023 р., форма участі – публікація тез);

9. III Міжнародна науково-практична конференція, присвячена 100-річчю з дня народження Д. П. Сала «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» (м. Харків, 2023 р., форма участі – постерна доповідь, публікація тез);

10. Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 25-річчю фармацевтичного факультету Національного медичного університету імені О. О. Богомольця «Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку» (м. Київ, 2023 р., форма участі – публікація тез);

11. Міжнародна науково-практична online конференція «Сучасні досягнення експериментальної, клінічної, екологічної біохімії та молекулярної біології», присвячена 85-річчю з дня заснування кафедри біохімії (м. Харків, 2024 р., форма участі – публікація тез);

12. IV Міжнародна науково-практична конференція «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» (м. Харків, 2024 р., форма участі – публікація тез);

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

14. 2nd International Health Services Congress Toros University (Туреччина, 2025 р., форма участі – усна доповідь, публікація тез);

15. IX науково-популярний захід «Ніч молодіжної науки-2024 в умовах війни» (2024 р., форма участі – усна доповідь);

16. 2nd International Scientific and Practical Conference «Innovations of modern science and education» (Канада, 2025 р., форма участі – публікація статті);

17. V Міжнародна науково-практична конференція «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» (м. Харків, 23 жовтня 2025 р., форма участі – усна доповідь, публікація тез);

18. IV науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю, яка присвячена пам'яті проф. Толочка Валентина Михайловича «Підготовка спеціалістів фармації в рамках концепції «Навчання протягом життя (life long learning)»: наука, освіта, практика (м. Харків, 2025 р., форма участі – постерна доповідь).

Додаток Б

УКРАЇНА



СВІДОЦТВО

про реєстрацію авторського права на твір

№ 126633

Наукова стаття «Маркетингове обґрунтування виведення на фармацевтичний ринок України оригінального лікарського засобу рослинного походження фармацевтичний ринок України оригінального лікарського засобу рослинного походження для лікування мастопатії»

(вид, назва твору)

Автор (співавтори) Зуйкіна Світлана Сергіївна, Паливода Поліна Віталіївна

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

Твір оприлюднено: Опублікування: Зуйкіна С. С., Паливода П. В. Маркетингове обґрунтування виведення на фармацевтичний ринок України оригінального лікарського засобу рослинного походження фармацевтичний ринок України оригінального лікарського засобу рослинного походження для лікування мастопатії // Annals of Mechnikov's Institute. - 2023. - № 4. - С. 116-121.

(відомості про факт і дату оприлюднення твору (за наявності))

Авторські майнові права належать спільно Зуйкіна Світлана Сергіївна, вул. Тобольська, 49 А, кв. 35, м. Харків, 61072; Паливода Поліна Віталіївна, вул. В. Зубенка, 11 А, м. Харків, 61054

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

Дата реєстрації 21 травня 2024 р.

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

 **Олена ОРЛЮК**



УКРАЇНА - UKRAINE - УКРАЇНА - UKRAINE - УКРАЇНА - UKRAINE - УКРАЇНА - UKRAINE - УКРАЇНА - UKRAINE - УКРАЇНА - UKRAINE - УКРАЇНА - UKRAINE - UKRAINE - UKRAINE - UKRAINE - UKRAINE - UKRAINE - UKRAINE - UKRAINE

УКРАЇНА



СВІДОЦТВО

про реєстрацію авторського права на твір

№ 133694

Наукова стаття «Методологія розробки гранул з модифікованим вивільненням на основі фітоекстрактів для лікування мастопатії»

(вид, назва твору)

Автор (співавтори) Зуйкіна Світлана Сергіївна, Паливода Поліна Віталіївна

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

Твір оприлюднено: Оpubлікування: Зуйкіна С. С., Паливода П. В. Методологія розробки гранул з модифікованим вивільненням на основі фітоекстрактів для лікування мастопатії // Вісник фармації. - Т. 108 №2. - 2024. - с. 65-70.

(відомості про факт і дату оприлюднення твору (за наявності))

Авторські майнові права належать спільно Зуйкіна Світлана Сергіївна, вул. Тобольська, 49 а, кв. 35, м. Харків, 61072; Паливода Поліна Віталіївна, вул. В. Зубенка, 11 а, м. Харків, 61150

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

Дата реєстрації 21 лютого 2025 р.

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


Олена ОРЛЮК



Додаток В

«ЗАТВЕРДЖЕНО»

Проректор закладу вищої освіти з
наукової роботи Тернопільського
національного медичного
університету імені
І. Я. Горбачевського МОЗ України
Іван КЛІЦ


«дб»

2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Розробка складу та технології гранул на основі лікарської рослинної сировини для комплексної фармакокорекції мастопатії.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** Національний фармацевтичний університет, кафедра аптечної технології ліків, 61002, м. Харків, вул. Григорія Сковороди, 53; асп. П. В. Паливода, д. фарм. н., проф. С.С. Зуйкіна.
3. **Джерело інформації:**
 - 3.1 Зуйкіна С., Паливода П. Маркетингове обґрунтування виведення на фармацевтичний ринок України оригінального лікарського засобу рослинного походження для лікування мастопатії. *Annals of Mechnikov Institute*. 2023. № 4. С. 116-121. <https://doi.org/10.5281/zenodo.10255637>
 - 3.2 Зуйкіна С. С., Паливода П. В. Методика розробки гранул модифікованого вивільнення на основі фітоекстрактів для лікування мастопатії. *Вісник фармації*. 2024. Том 108, № 2. С. 65-70. DOI: 10.24959/nphj.24.156
 - 3.3 Паливода, П., & Зуйкіна, С. (2025). Фармакотехнологічні дослідження з розробки складу лікарського препарату у формі гранул для комплексної фармакокорекції мастопатії. *Анали Мечниковського Інституту*, (4), 66–71. DOI: 10.5281/zenodo.17923271
4. **Впроваджено:** в освітній процес кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків.
5. **Ефективність впровадження:** запропонована технологія виготовлення гранул дозволить розширити асортимент лікарських засобів. Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним в джерелах інформації. Результати наукових досліджень використовуються здобувачами вищої освіти на кафедрі управління та економіки фармації з технології ліків.

Завідувачка кафедри
управління та економіки фармації
з технологією ліків



Мар'яна ДЕМЧУК

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор
з науково-педагогічної роботи
ДНТ «Львівський національний
медичний університет
імені Данила Галицького»
доцент Ірина СОЛОВ'ЯНКО



2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Розробка складу та технології гранул на основі лікарської рослинної сировини для комплексної фармакокорекції мастопатії.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національний фармацевтичний університет, кафедра аптечної технології ліків, 61002, м. Харків, вул. Григорія Сковороди, 53; асп. П. В. Паливода, д. фарм. н., проф. С. С. Зуйкіна.

3. Джерело інформації:

3.1. Зуйкіна С. С., Паливода П. В. Методологія розробки гранул з модифікованим вивільненням на основі фітоекстрактів для лікування мастопатії. *Вісник фармації*. 2024. № 2. С. 65-70. DOI: 10.24959/nphj.24.156

3.2 Паливода П., Зуйкіна С. Фармакотехнологічні дослідження з розробки складу лікарського препарату у формі гранул для комплексної фармакокорекції мастопатії. *Анали Мечниковського Інституту*. 2025. № 4. С. 66–71. DOI: 10.5281/zenodo.17923271

3.3 Palyvoda P., Zuikina S., Yakovenko V., Bodnar L., Shmalko O. Current state of scientific research on pharmacological correction of mammary gland pathologies (a scoping review). *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2025. N 6 (58), 71–82. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2025.348372>

4. Впроваджено: в освітній процес на кафедрі технології ліків та фармакогнозії ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» у лекційний курс під час вивчення твердих лікарських форм.

5. Термін впровадження: 2025/2026 н.р.

6. Ефективність впровадження: оптимізація та удосконалення освітнього процесу, розширення інформації щодо фармацевтичної розробки, технології та стандартизації твердих лікарських форм.

В.о. завідувача кафедри технології ліків
та фармакогнозії ДНТ «Львівський національний
медичний університет імені Данила Галицького»,
к. фарм. н., доцент

Оксана ВАЩЕНКО

ЗАТВЕРДЖУЮ

В.о. Проректор

з наукової роботи та інновацій

Національного медичного

Університету імені О.О. Богомольця

д.мед.н., проф. Кобиляк Н.М.



2026р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Розробка складу та технології гранул на основі лікарської рослинної сировини для комплексної фармакокорекції мастопатії.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національний фармацевтичний університет, кафедра аптечної технології ліків, 61002, м. Харків, вул. Григорія Сковороди, 53; асп. П.В. Паливода, д. фарм. н., проф. С.С. Зуйкіна.

3. Джерело інформації:

3.1. Зуйкіна С. С., Паливода П. В. Методологія розробки гранул з модифікованим вивільненням на основі фітоекстрактів для лікування мастопатії. *Вісник фармації*. 2024. № 2. С. 65-70. DOI: 10.24959/nphj.24.156

3.2 Паливода П., Зуйкіна С. (2025). Фармакотехнологічні дослідження з розробки складу лікарського препарату у формі гранул для комплексної фармакокорекції мастопатії. *Анали Мечниковського Інституту*, (4), 66–71. DOI: 10.5281/zenodo.17923271

3.3 Palyvoda P., Zuikina S., Yakovenko V., Bodnar L., Shmalko O. (2025). Current state of scientific research on pharmacological correction of mammary gland pathologies (a scoping review). *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, (6 (58), 71–82. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2025.348372>

4.Впроваджено: в освітній процес кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О.О. Богомольця при вивченні теми з технології ліків: «Тверді лікарські засоби», згідно протоколу №2 від 22.01.2026р.

5. Термін впровадження: 2026 р.

6. Ефективність впровадження: оптимізація та удосконалення освітнього процесу, розширення інформації щодо фармацевтичної розробки, технології та стандартизації твердих лікарських форм. Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним в джерелах інформації. Результати наукових досліджень використовуються здобувачами вищої освіти на кафедрі аптечної та промислової технології ліків.

7.Зауваження: немає.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, протокол №2 від 22.01.2026р

Відповідальний за впровадження:

завідувачка кафедри аптечної
та промислової технології ліків
Національного медичного університету
імені О. О. Богомольця

Жанна ПОЛОВА



УЗГОДЖЕНО
 Професор з науково-педагогічної
 роботи НФаУ
 проф. Наталя ПОЛОВКО
 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Розробка складу та технології гранул на основі лікарської рослинної сировини для комплексної фармакокорекції мастопатії.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** Національний фармацевтичний університет, кафедра аптечної технології ліків, 61002, м. Харків, вул. Григорія Сковороди, 53; асп. П.В. Паливода, д. фарм. н., проф. С.С. Зуйкіна.
3. **Джерело інформації:**
 - 3.1. Зуйкіна, С. С. Методологія розробки гранул з модифікованим вивільненням на основі фітоекстрактів для лікування мастопатії / С. С. Зуйкіна, П. В. Паливода // Вісник фармації. - 2024. - № 2. - С. 65-70. DOI: 10.24959/nphj.24.156
 - 3.2 Паливода, П., & Зуйкіна, С. (2025). Фармакотехнологічні дослідження з розробки складу лікарського препарату у формі гранул для комплексної фармакокорекції мастопатії. *Анали Мечниковського Інституту*, (4), 66–71. DOI: 10.5281/zenodo.17923271
4. **Впроваджено:** в освітній процес на кафедрі аптечної технології ліків НФаУ у лекційний курс при вивченні тем змістового модуля «Тверді лікарські форми» ОК Технологія ліків аптечного виробництва та тем ОК «Сучасна фармацевтична розробка».
5. **Термін впровадження:** жовтень-листопад 2025 р.
 Затверджено на засіданні кафедри, протокол №6 від «11» грудня 2025 р.
6. **Ефективність впровадження:** Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним в джерелі інформації. Результати наукових досліджень використовуються здобувачами вищої освіти на кафедрі аптечної технології ліків.

Відповідальний за впровадження:
 Завідувачка кафедрою
 АТЛ НФаУ

Лілія ВИШНЕВСЬКА



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Розробка складу та технології гранул на основі лікарської рослинної сировини для комплексної фармакокорекції мастопатії.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** Національний фармацевтичний університет, кафедра аптечної технології ліків, 61002, м. Харків, вул. Григорія Сковороди, 53; асп. П.В. Паливода, д. фарм. н., проф. С.С. Зуйкіна.
3. **Джерело інформації:**
 - 3.1. Зуйкіна, С. С. Методологія розробки гранул з модифікованим вивільненням на основі фітоекстрактів для лікування мастопатії / С. С. Зуйкіна, П. В. Паливода // Вісник фармації. - 2024. - № 2. - С. 65-70. DOI: 10.24959/nphj.24.156
4. **Впроваджено:** в освітній процес на кафедрі промислової технології ліків та косметичних засобів НФаУ у лекційний курс при вивченні теми «Тверді лікарські форми».
5. **Термін впровадження:** грудень 2025 – січень 2026 рр.
Затверджено на засіданні кафедри, протокол № 5 від « 17 » грудня 2025 р.
6. **Ефективність впровадження:**
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним в джерелі інформації. Результати наукових досліджень використовуються здобувачами вищої освіти на кафедрі промислової технології ліків та косметичних засобів.

Відповідальний за впровадження:
Завідувачка кафедрою
ПТЛтаКЗ НФаУ

Галина СЛІПЧЕНКО