

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

Верховод Вікторія Миколаївна

УДК 615.014.2:615.453.6:582.794.1: 615.322:616.13-004.6

ДИСЕРТАЦІЯ

**Розробка складу та технології таблеток з моркви посівної коренеплодів
екстрактом густим та кверцетином**

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

В. М. Верховод

Науковий керівник: Ковалевська Інна В'ячеславівна, доктор фармацевтичних наук, професор.

Харків – 2026

АНОТАЦІЯ

Верховод В. М. Розробка складу та технології таблеток з моркви посівної коренеплодів екстрактом густим та кверцетином. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

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

У дисертаційній роботі представлено комплексне дослідження, присвячене науковому обґрунтуванню, розробці та фармацевтичному аналізу нового лікарського засобу для лікування серцево-судинних захворювань (ССЗ), зокрема атеросклерозу, на основі кверцетину та густого екстракту коренеплодів моркви посівної. Актуальність теми зумовлена високою поширеністю ССЗ, недостатньою ефективністю існуючих терапевтичних підходів, а також потребою у створенні препаратів з підвищеною розчинністю та гіполіпідемічною дією.

У першому розділі здійснено аналіз сучасних наукових підходів до вивчення ССЗ, які є однією з провідних медико-соціальних проблем. Наведено класифікацію основних форм ССЗ відповідно до рекомендацій ВООЗ та міжнародних кардіологічних настанов, охарактеризовано їх поширеність та клінічну значущість. Показано, що атеросклероз є базовим патогенетичним чинником розвитку ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда, інсульту та ураження периферичних артерій.

Проаналізовано фактори ризику розвитку ССЗ та підкреслено їх синергічний вплив на прогресування патології. Значну увагу приділено патогенезу атеросклерозу, стадіям розвитку атеросклеротичної бляшки, клітинним і молекулярним механізмам, а також віковим і метаболічним змінам судинної стінки.

Вивчено роль оксидативного стресу, активних форм кисню та ключових сигнальних шляхів (АМПК, сиртуїни, NF-κB, FOXOs) у формуванні судинних

і міокардіальних ушкоджень. Показано, що їх дисбаланс є визначальним чинником прогресування атеросклерозу.

Проаналізовано сучасні підходи до фармакотерапії ССЗ відповідно до протоколів МОЗ України та міжнародних рекомендацій. Визначено провідну роль статинів, комбінованої гіполіпідемічної терапії, антиагрегантів та протизапальних засобів. Окремо розглянуто перспективи регенеративної терапії із застосуванням мезенхімальних стовбурових клітин.

Значну увагу приділено фіто- та антиоксидантній терапії як допоміжним підходам. Обґрунтовано доцільність використання біологічно активних речовин рослинного походження, зокрема кверцетину та моркви посівної коренеплодів екстракту густого, як перспективних фармацевтичних інгредієнтів. Окремо розглянуто проблему низької біодоступності активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) при пероральному введенні та сучасні технологічні рішення її підвищення, зокрема застосування твердих дисперсій.

У другому розділі дисертаційної роботи обґрунтовано доцільність створення нового лікарського засобу у формі таблеток як найбільш поширеної та технологічно оптимальної твердої лікарської форми. Таблетки забезпечують точність дозування, стабільність складу, зручність застосування та відповідність сучасним вимогам фармацевтичного виробництва. Проаналізовано фармакотехнологічні особливості таблетованих лікарських форм, визначено роль допоміжних речовин у формуванні їхніх механічних та біофармацевтичних властивостей, зокрема вплив на розчинність, швидкість вивільнення АФІ та біодоступність.

Особливу увагу приділено кверцетину як біологічно активній сполуці з антиоксидантними, протизапальними та кардіопротекторними властивостями. Водночас підкреслено проблему його низької розчинності та біодоступності при пероральному застосуванні, що обмежує терапевтичний потенціал. У цьому контексті показано перспективність використання технології твердих дисперсій, яка дозволяє значно покращити фармакокінетичні характеристики кверцетину.

Обґрунтовано доцільність поєднання кверцетину з густим екстрактом коренеплодів моркви посівної, біоактивні компоненти якого сприяють зниженню оксидативного стресу, нормалізації ліпідного обміну та покращенню функціонального стану серцево-судинної системи. Показано можливість прояву адитивного ефекту при їх комбінуванні, що визначає доцільність використання такої комбінації для профілактики та комплексної терапії атеросклерозу.

Наведено характеристику активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин, які забезпечують оптимальні фармакотехнологічні властивості маси для таблетування. Описано комплекс фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних та аналітичних методів дослідження, застосованих для оцінки властивостей субстанції, твердих дисперсій, маси для таблетування та якості готових таблеток. До методів належать спектрофотометрія, хроматографія, термогравіметрія, визначення сипучості та пресуваності, тестування розчинності та швидкості вивільнення, мікробіологічний контроль тощо. Другий розділ визначає методологічну основу дослідження, визначає об'єкти та методи, обґрунтовує доцільність створення комбінованого препарату з кверцетином та морквою посівною, формує концепцію розробки лікарського засобу з речовинами з підвищеною розчинністю та гіполіпідемічною дією, що має перспективи застосування у профілактиці та лікуванні атеросклерозу та інших серцево-судинних патологій.

У третьому розділі дисертаційної роботи представлено результати маркетингового та комплексного досліджень властивостей активних АФІ – кверцетину та густого екстракту коренеплодів моркви посівної, а також обґрунтовано вибір складу твердих дисперсій кверцетину з метою підвищення його біодоступності.

Проведено маркетинговий аналіз асортименту гіполіпідемічних лікарських засобів (за групами АТС-класифікації С10А та С10В), що наявні на фармацевтичному ринку України. Виявлено, що більшість препаратів

базуються на синтетичних статинах та є комбінованими засобами, тоді як сегмент фітопрепаратів із доведеною гіполіпідемічною дією залишається недостатньо розвиненим. Це підтверджує наявність ніші для створення нового препарату з природними компонентами, який би поєднував ефективність і безпеку.

Досліджено фізико-хімічні та фармакотехнологічні властивості кверцетину та густого екстракту коренеплодів моркви посівної. Для кверцетину підтверджено низьку розчинність у воді, що визначає необхідність технологічних підходів для підвищення його біодоступності та реалізації терапевтичного потенціалу. З метою підвищення розчинності та біодоступності кверцетину обґрунтовано застосування технології твердих дисперсій. Проведено серію експериментів із використанням різних полімерних носіїв та методів отримання дисперсій. Встановлено оптимальні співвідношення компонентів, які забезпечують стабільність системи, рівномірне вивільнення кверцетину та покращення його фармакокінетичних характеристик. Доведено, що створення твердих дисперсій є перспективним напрямом розробки лікарських засобів із кверцетином. Для оцінки властивостей субстанцій та дисперсій застосовано комплекс фармакотехнологічних, мікроскопічних та фізико-хімічних методів.

Показано, що кверцетин у нативному стані характеризується високою кристалічністю та низькою розчинністю, що обмежує його біодоступність. Використання полімерних носіїв (полівінілпіролідон К-30, гідроксипропілметилцелюлоза, поліетиленгліколь-4000, манітол) сприяє частковій або повній аморфізації кверцетину, зміні морфології частинок та покращенню його фізико-хімічних властивостей. Рентгеноструктурні дослідження підтвердили формування аморфної фази в твердих дисперсіях, що пов'язано з міжмолекулярними взаємодіями між активною речовиною та носіями. Встановлено, що у складі твердих дисперсій значно покращується розчинність кверцетину.

Окремо обґрунтовано доцільність модифікації моркви посівної коренеплодів екстракту густого для оптимального введення в лікарську форму з мінімізацією втрат біоактивних речовин.

У четвертому розділі дисертаційного дослідження представлено експериментальне обґрунтування складу таблеток із кверцетином та густим екстрактом коренеплодів моркви посівної. Основним завданням було підвищення біодоступності кверцетину шляхом створення твердих дисперсій із полівінілпіролідом К-30, що забезпечує аморфізацію сполуки та покращення її розчинності. Для введення моркви посівної коренеплодів екстракту густого запропоновано суміш із мікрокристалічною целюлозою-102 у співвідношенні 1:1, що сприяє покращенню текучості екстракту та стабільності таблеткової маси. На цій основі було розроблено оптимальний склад таблеток під умовною назвою «Кароцетин». Досліджено фармакотехнологічні характеристики отриманої суміші: насипну густину, коефіцієнт Гауснера, індекс стискання, плинність та вологість. Результати підтвердили задовільні властивості, що дозволяють застосовувати метод прямого пресування. За класифікацією Карра суміш віднесено до першого класу плинності порошків, що гарантує рівномірне заповнення матричного каналу без застосування додаткового обладнання. Проведено контроль якості таблеток при різному тиску пресування. Встановлено, що оптимальні характеристики мають таблетки, отримані при тиску 100 ± 1 кН. Вони характеризуються належною механічною стійкістю, низьким ступенем стираності та задовільним часом розпадання. Таблетки, отримані при тиску 50 ± 1 кН або 150 ± 1 кН, не відповідають вимогам ДФУ. Розроблено технологію промислового виробництва таблеток «Кароцетин», яка включає підготовку сировини, отримання твердих дисперсій кверцетину, гранулювання та калібрування, модифікацію моркви посівної коренеплодів екстракту густого, приготування таблеткової маси, процес таблетування, знепилення, фасування у блістери та пакування у картонні пачки. На кожному етапі передбачено контроль якості проміжних і готових продуктів. Розроблено методи

кількісного визначення кверцетину та біоактивних компонентів моркви посівної у складі таблеток. Для визначення флавоноїдів запропоновано метод УФ-спектроскопії. Перевірено придатність методики мікробіологічного контролю, що гарантує безпечність препарату для медичного застосування.

За результатами експериментальних досліджень стабільності встановлено, що розроблений лікарський засіб протягом 27 місяців зберігає свої якісні характеристики без суттєвих змін у фізико-хімічних властивостях та вмісті активних фармацевтичних інгредієнтів. На підставі отриманих даних визначено допустимий термін придатності препарату – 24 місяці за умови зберігання у блистерному пакуванні за температури не вище 25°C. Такий режим забезпечує стабільність препарату протягом усього періоду використання та відповідає вимогам належної виробничої практики.

У п'ятому розділі дисертаційного дослідження на основі проведених фармакологічних випробувань доведено ефективність препарату та встановлено умовнотерапевтичну дозу. За результатами серії досліджень найвиразнішу гіполіпідемічну дію чинять таблетки у складі твердих дисперсій кверцетину з полівінілпіролідом К-30 та моркви посівної коренеплодів екстракту густого у дозі 200 мг/кг. Це дозволяє обрати дозу 200 мг/кг як умовнотерапевтичну для подальшого фармакологічного вивчення комбінованого засобу. На підставі отриманих даних зроблено висновок про гіполіпідемічні властивості моркви посівної коренеплодів екстракту густого на рівні препарату порівняння – настойки «Равісол», що дозволяє припустити його антиатерогенну дію. Гіполіпідемічні властивості зразків досліджували на моделі гострої гіперліпідемії, що підтвердило перспективність препарату для профілактики та лікування атеросклерозу. За результатами проведених досліджень підтверджено доцільність створення таблетованої лікарської форми «Кароцетин» із кверцетином та екстрактом моркви посівної. Експериментально доведено оптимальний склад, технологію виробництва, методи контролю якості та безпечність препарату. Встановлено

умовнотерапевтичну дозу 200 мг/кг, що забезпечує виражену гіполіпідемічну дію та потенційний антиатерогенний ефект.

Результати дисертаційної роботи були впроваджені у навчальний процес кафедри промислової технології ліків та косметичних засобів Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 19.01.2026 р.); кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (акт впровадження від 11.02.2026 р.); кафедри фармації Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (акт впровадження від 27.02.2026) та використані у науково-дослідній діяльності, що підтверджує їх практичну значущість і прикладну цінність для фармацевтичної науки та освіти.

Новизну отриманих результатів підтверджено отриманням позитивного рішення, щодо заявки на корисну модель № u 2025 05626 від 17.11.2025 «Спосіб отримання твердих дисперсій кверцетину з полівінілпіролідом К-30».

Технологія твердої дисперсії кверцетину та таблеток на їх основі під умовною назвою «Кароцетин» з моркви посівної коренеплодів екстрактом густим апробовано в умовах промислового виробництва ПРАТ «Хімфармзавод «Червона зірка» (акт впровадження від 12.02.2026).

Ключові слова: Таблетки, склад, густий екстракт кореня моркви, кверцетин, волога грануляція, дія на серцево-судинну систему при атеросклерозі, технологія виробництва, гіполіпідемічний ефект, фармацевтична розробка, тверді дисперсії, підвищена розчинність.

Список публікацій здобувача

1. Kovalevska I., Verkhovod V. Investigation of pharmacotechnological and physicochemical characteristics of dense carrot extract and its tablet mixtures with auxiliary substances. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy*. 2023. № 4, P. 106–111. DOI: 10.32782/2522-9680-2023-4-106 (Особистий внесок: збір та аналіз

літератури, анотації, висновки, резюме, підготовлено статтю до друку; Ковалевська І. О. – ідея, дизайн дослідження, корекція статті).

2. Influence of a new combined production based on dense carrot root extract and quercetin on the morphological and proliferative properties of 1929 line fibroblasts in cell culture / T. Kononenko, V. Ustichenko, G. Bozhok, V. Chikitkina, R. Yeromenko, I. Kovalevska, V. Verkhovod. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2024. Vol. 6, № 52. P. 103–110. DOI: <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.319401> (*Scopus Q3*) (Особистий внесок: виготовлення зразків комбінованого препарату на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину).

3. Determination of the effect of the solid dispersion carrier on quercetin solubility. V.M. Verkhovod, I.V. Kovalevska, T.Ye. Kolisnyk, V.O. Grudko, O.V. Vashchenko, O.A. Ruban, O.V. Kutova. *Funct. Mater.* 2025. Vol. 32, № 4. P. 672-684. DOI: <https://doi.org/10.15407/fm32.04.672> (*Scopus Q4*) (Особистий внесок: збір та аналіз літератури, обробка одержаних даних, написання статті).

4. Viktoriia Verkhovod, Inna Kovalevska, Tetiana Ponomarenko. Prospects for the use of antioxidant therapy in the treatment of atherosclerosis. *The 3rd international scientific and practical internet-conference modern pharmacy: science and practice*. Kutaisi. Georgia 05.09.2023-30.09.2023 – p. 106-110 (Особистий внесок: збір та аналіз літератури, обробка одержаних даних, написання статті).

5. Ковалевська І. В., Верховод В. М. Перспективи використання моркви дикої та моркви посівної при створенні лікарських засобів. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології*: матеріали II Міжнародної науково-практичної конференції (м. Харків, 13 жовтня 2022 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2022.– С. 144-145.

6. Ковалевська І. В., Верховод В. М. Дослідження фармакотехнологічних характеристик кверцетину. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матеріали VII Міжнародної науково-практичної

інтернетконференції (м. Харків, 24-25 листопада 2022 р.). – Х. : Вид-во НФаУ, 2022. – С. 348.

7. Ковалевська І. В., Верховод В. М. Перспективи створення комбінованого лікарського засобу на основі кверцетину та моркви посівної для лікування атеросклерозу. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів: матеріали ХХІХ міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів (19-21 квітня 2023 р., м. Харків).* – Харків: НФаУ, 2023. – С. 127-129.

8. Kovalevska I. V., Verkhovod V. M. Analysis of the assortment of drugs for the treatment of atherosclerosis available on the pharmaceutical market of Ukraine. *Індустрія 4.0 : сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі: збірник наукових матеріалів І Міжнародної науково-практичної конференції з нагоди 95-річчя І.М. Перцева (м. Харків, 16 травня 2024 р.).* Х.: Вид-во НФаУ, 2024.- С. 280 (Серія «Наука»). – С. 233-235.

9. Kovalevska I. V., Verkhovod V. M. Choice of the method of introducing thick extract of carrot to the composition of a solid medicinal form. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: матеріали Х наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої пам'яті зав. каф. управління та економіки фармації з технологією ліків, д-ра фарм. наук, проф. Т.А. Грошового (17 – 18 жовтня 2024 р.).* – Тернопіль : ТНМУ, 2024. – 261 с. – С. 208.

10. A. Ryzhuk, I. Kovalevska, V. Verkhovod, V. Grudko. Improving the Bioavailability of Quercetin by Means of a Solid Dispersion. *Contemporary Pharmacy: Issues, Challenges and Expectations 2025, April 10, Kaunas, Lithuanian University of Health Sciences, Faculty of Pharmacy.* p. 101.

11. Kovalevska I. V., Verkhovod V. M. Selection of a carrier for the extract of daucus carota root based on pharmacotechnological characteristics. *Проблеми та досягнення сучасної біотехнології: матеріали V міжнародної наук.-практ. конф. (28 березня 2025 р., м. Харків).* – Електрон. дані. – Х. : НФаУ, 2025. – 452 с – С. 47-48.

12. Рижук А.М., Верховод В.М., Ковалевська І.В. Покращення біодоступності кверцетину, шляхом створення твердих дисперсій. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів: матеріали XXXI міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів (23-25 квітня 2025 р., м. Харків).* – Харків: НФаУ, 2024. – 515 с. – С. 125-126.

13. Yavorska V.S., Verkhovod V.M., Kovalevska I.V. Study of elemental composition of thick extract of sowing carrot. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів: матеріали XXXI міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів (23-25 квітня 2025 р., м. Харків).* – Харків: НФаУ, 2024. – 515 с. – С. 149-150.

14. Verkhovod V.M., Kovalevska I.V., Vaschenko O.V. Determination of equilibrium moisture content of quercetin solid dispersions. *Хімія, біотехнологія, екологія та освіта: Збірник матеріалів ІХ Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції (м. Полтава, 15-16 травня 2025 року).* – Полтава, 2025. – 348 с. – С. 132-134.

ANNOTATION

Verkhovod V. M. Development of the composition and technology of tablets from with dense extract carrot roots and quercetin. – Qualifying scientific work as a manuscript.

Thesis for a Doctor of Philosophy degree by specialty 226 «Pharmacy, industrial pharmacy» (22 – Health care). – National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2026.

In the dissertation, a comprehensive study is presented, dedicated to the scientific substantiation, development, and pharmaceutical analysis of a new medicinal product for the treatment of cardiovascular diseases (CVD), particularly atherosclerosis, based on quercetin and a dense extract of cultivated carrot roots (*Daucus carota* subsp. *sativus*). The relevance of the topic is determined by the high prevalence of CVD, the insufficient effectiveness of existing therapeutic approaches, and the need to create drugs with enhanced solubility and hypolipidemic action.

The first chapter provides an analysis of contemporary scientific approaches to the study of CVD, which represent one of the leading medical and social challenges. A classification of the major forms of CVD is presented in accordance with the recommendations of the World Health Organization and international cardiology guidelines, with their prevalence and clinical significance characterized. It is demonstrated that atherosclerosis is the fundamental pathogenetic factor in the development of coronary heart disease, myocardial infarction, stroke, and peripheral arterial lesions.

The risk factors for the development of CVD have been analyzed, with emphasis placed on their synergistic impact on the progression of pathology. Considerable attention is devoted to the pathogenesis of atherosclerosis, the stages of atherosclerotic plaque formation, cellular and molecular mechanisms, as well as age-related and metabolic changes in the vascular wall.

The role of oxidative stress, reactive oxygen species, and key signaling pathways (AMPK, sirtuins, NF- κ B, FOXOs) in the development of vascular and

myocardial damage has been examined. It is demonstrated that their imbalance is a decisive factor in the progression of atherosclerosis.

Modern approaches to the pharmacotherapy of CVD have been analyzed in accordance with the protocols of the Ministry of Health of Ukraine and international recommendations. The leading role of statins, combined hypolipidemic therapy, antiplatelet agents, and anti-inflammatory drugs has been identified. Particular attention is given to the prospects of regenerative therapy using mesenchymal stem cells.

Considerable attention is devoted to phyto- and antioxidant therapy as adjunctive approaches. The rationale for the use of biologically active substances of plant origin, particularly quercetin and dense extract of cultivated carrot, as promising pharmaceutical ingredients has been substantiated. Special emphasis is placed on the problem of low bioavailability of active pharmaceutical ingredients (API) upon oral administration and on modern technological solutions to enhance it, notably the application of solid dispersions.

In the second chapter of the dissertation, the rationale for developing a new medicinal product in the form of tablets is substantiated, as tablets represent the most common and technologically optimal solid dosage forms. Tablets ensure accurate dosing, composition stability, ease of administration, and compliance with modern pharmaceutical manufacturing requirements. The pharmacotechnological characteristics of tablet dosage forms are analyzed, with particular emphasis on the role of excipients in shaping their mechanical and biopharmaceutical properties, including effects on solubility, release rate of API, and bioavailability.

Special attention is devoted to quercetin as a biologically active compound with antioxidant, anti-inflammatory, and cardioprotective properties. At the same time, the problem of its low solubility and bioavailability upon oral administration is highlighted, which limits its therapeutic potential. In this context, the use of solid dispersion technology is shown to be a promising approach for significantly improving the pharmacokinetic characteristics of quercetin.

The rationale for combining quercetin with a dense extract of cultivated carrot roots has been substantiated, as the bioactive components of the latter contribute to reducing oxidative stress, normalizing lipid metabolism, and improving the functional state of the cardiovascular system. The potential for a synergistic effect arising from their combination has been demonstrated, which underscores the feasibility of employing such a formulation for the prevention and comprehensive therapy of atherosclerosis.

A characterization of the active pharmaceutical ingredients and excipients ensuring optimal pharmacotechnological properties of the tablet mass is provided. A comprehensive set of physicochemical, pharmacotechnological, biopharmaceutical, and analytical methods employed to evaluate the properties of the substance, solid dispersions, tablet mass, and the quality of the finished tablets is described. These methods include spectrophotometry, chromatography, thermogravimetry, assessment of flowability and compressibility, solubility and dissolution rate testing, microbiological control, among others. The second chapter establishes the methodological framework of the study, defines the objects and methods, substantiates the rationale for creating a combined preparation containing quercetin and cultivated carrot, and formulates the concept of developing a medicinal product with enhanced solubility and hypolipidemic activity, which holds promise for application in the prevention and treatment of atherosclerosis and other cardiovascular pathologies.

In the third chapter of the dissertation, the results of marketing and comprehensive studies of the properties of the API – quercetin and a dense extract of cultivated carrot roots – are presented. The rationale for selecting the composition of quercetin solid dispersions aimed at enhancing its bioavailability is also substantiated.

A marketing analysis of the assortment of hypolipidemic medicinal products (classified under ATC groups C10A and C10B) available on the pharmaceutical market of Ukraine has been conducted. It was found that the majority of drugs are based on synthetic statins and are combination drugs, whereas the segment of

phytopreparations with proven hypolipidemic activity remains underdeveloped. This confirms the existence of a niche for the creation of a new preparation with natural components that would combine efficacy and safety.

The physicochemical and pharmacotechnological properties of quercetin and the thick extract of cultivated carrot roots were investigated. For quercetin, its poor water solubility was confirmed, which underscores the necessity of technological approaches to enhance its bioavailability and realize its therapeutic potential. To improve the solubility and bioavailability of quercetin, the application of solid dispersion technology has been substantiated. A series of experiments was conducted using different polymeric carriers and methods of dispersion preparation. Optimal component ratios were established, ensuring system stability, uniform quercetin release, and improved pharmacokinetic characteristics. It has been demonstrated that the development of solid dispersions represents a promising direction in the design of quercetin-based medicinal products. A comprehensive set of pharmacotechnological, microscopic, and physicochemical methods was employed to evaluate the properties of the substances and dispersions.

It has been demonstrated that quercetin in its native state is characterized by high crystallinity and low solubility, which limits its dissolution. The use of polymeric carriers (polyvinylpyrrolidone K-30, hydroxypropyl methylcellulose, polyethylene glycol-4000, mannitol) promotes partial or complete amorphization of quercetin, modification of particle morphology, and improvement of its physicochemical properties. X-ray diffraction studies confirmed the formation of an amorphous phase in solid dispersions, associated with intermolecular interactions between the active substance and the carriers. It has been established that within solid dispersions, the solubility of quercetin is significantly improved.

The rationale for modifying the dense extract of cultivated carrot roots has been substantiated to ensure its optimal incorporation into the dosage form while minimizing the loss of bioactive substances.

In the fourth chapter of the dissertation, the experimental substantiation of the tablet composition containing quercetin and dense extract of cultivated carrot roots

is presented. The primary objective was to enhance the bioavailability of quercetin by creating solid dispersions with polyvinylpyrrolidone K-30, which ensures amorphization of the compound and improved solubility. For the incorporation of dense extract of cultivated carrot roots, a mixture with microcrystalline cellulose-102 in a 1:1 ratio was proposed, contributing to improved extract flowability and tablet mass stability. On this basis, the optimal tablet formulation was developed under the provisional name «Carocetin». The pharmacotechnological characteristics of the resulting mixture were investigated, including bulk density, Hausner ratio, compressibility index, flowability, and moisture content. The results confirmed satisfactory properties that allow the use of the direct compression method. According to Carr's classification, the mixture was assigned to the first class of powder flowability, which guarantees uniform filling of the die cavity without the need for additional equipment. Quality control of the tablets was carried out under different compression pressures. It was established that the optimal characteristics are exhibited by tablets compressed at a pressure of 100 ± 1 kN. These tablets demonstrate adequate mechanical strength, low friability, and satisfactory disintegration time. Tablets obtained at a pressure of 50 ± 1 kN or 150 ± 1 kN do not comply with the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine. A technology for the industrial production of «Carocetin» tablets was developed, including raw material preparation, obtaining solid dispersions of quercetin, granulation and calibration, modification of dense extract of cultivated carrot roots, preparation of the tablet mass, compression, dedusting, blister packaging, and final packing into cardboard boxes. At each stage, quality control of intermediate and finished products was ensured. Methods for the quantitative determination of quercetin and bioactive components of cultivated carrot in the tablets were developed. For the determination of flavonoids, a UV-spectroscopy method was proposed. The suitability of microbiological control procedures was verified, guaranteeing the safety of the preparation for medical use.

According to the results of experimental stability studies, it was established that the developed medicinal product retains its quality characteristics for 27 months

without significant changes in physicochemical properties or in the content of active pharmaceutical ingredients. Based on the obtained data, the permissible shelf life of the preparation was determined to be 24 months, provided it is stored in blister packaging at a temperature not exceeding 25°C. This storage regimen ensures product stability throughout the entire period of use and complies with the requirements of Good Manufacturing Practice.

In the fifth chapter of the dissertation, based on pharmacological trials, the effectiveness of the preparation was demonstrated and a tentative therapeutic dose was established. According to the results of a series of studies, the most pronounced hypolipidemic effect was observed in tablets containing solid dispersions of quercetin with polyvinylpyrrolidone K-30 and dense extract of cultivated carrot roots at a dose of 200 mg/kg. This allows the dose of 200 mg/kg to be selected as the tentative therapeutic dose for further pharmacological evaluation of the combined preparation. Based on the obtained data, a conclusion was drawn regarding the hypolipidemic properties of the dense extract of cultivated carrot roots, at a level comparable to the reference preparation Ravisol tincture, which suggests its potential anti-atherogenic activity. The hypolipidemic properties of the samples were investigated in a model of acute hyperlipidemia, which confirmed the promise of the preparation for the prevention and treatment of atherosclerosis. The conducted studies substantiated the feasibility of developing the tablet dosage form «Carocetin» containing quercetin and carrot extract. The optimal composition, manufacturing technology, quality control methods, and safety of the preparation were experimentally validated. A tentative therapeutic dose of 200 mg/kg was established, ensuring a pronounced hypolipidemic effect and potential anti-atherogenic activity.

The results of the dissertation were implemented into the education process of the Department of Industrial Technology of Medicines and Cosmetics at the National University of Pharmacy (implementation act dated 19.01.2026); the Department of Pharmacy and Industrial Technology of Drugs at the Bogomolets National Medical University (implementation act dated 11.02.2026); the

Department of Pharmacy at the National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya (implementation act dated 27.02.2026); and were utilized in research activities, thereby confirming their practical significance and applied value for pharmaceutical science and education.

The novelty of the obtained results has been confirmed by the granting of a positive decision regarding utility model application No. u 2025 05626 dated 17.11.2025, entitled «Method for obtaining solid dispersions of quercetin with polyvinylpyrrolidone K-30».

The technology for obtaining solid dispersion of quercetin and tablets developed on their basis under the provisional name «Carocetin», containing a dense extract of cultivated carrot roots, was tested under industrial production conditions at PJSC «Chervona Zirka «Chemical & Pharmaceutical Plant» (implementation act dated 12.02.2026).

Key words: Tablets, composition, dense extract carrot roots, quercetin, wet granulation, action on the cardiovascular system in atherosclerosis, manufacturing technology, hypolipidemic effect, pharmaceutical development, solid dispersions, enhanced solubility.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	21
ВСТУП	23
РОЗДІЛ 1 ТЕОРЕТИЧНІ ЗАСАДИ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	32
1.1 Класифікація серцево-судинних захворювань, роль атеросклерозу у їх виникненні	32
1.2 Сучасні підходи до фармакотерапії серцево- судинних захворювань	40
1.3 Особливості терапії атеросклерозу	42
1.4 Фітотерапія атеросклерозу	46
1.5 Доцільність антиоксидантної терапії атеросклерозу	51
1.6 Обґрунтування створення лікарських засобів з підвищеною біодоступністю	53
Резюме розділу 1	55
РОЗДІЛ 2 ОБҐРУНТУВАННЯ МЕТОДОЛОГІЇ ТА ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ ДОСЛІДЖЕННЯ	57
2.1 Сучасні підходи розробки твердих дисперсій із кверцетином	57
2.2 Доцільність розроблення нового лікарського засобу у вигляді таблеток із кверцетином та морквою посівною коренеплодів екстрактом густим	60
2.3 Об'єкти дослідження	62
2.4 Методи дослідження	69
Висновки до розділу 2	82
РОЗДІЛ 3 КОМПЛЕКСНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТАБЛЕТОК ІЗ КВЕРЦЕТИНОМ ТА МОРКВОЮ ПОСІВНОЮ ЕСТРАКТОМ ГУСТИМ	84

3.1	Маркетинговий аналіз асортименту гіполіпідемічних лікарських засобів, що знаходяться на фармацевтичному ринку України	84
3.2	Вивчення фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей активних фармацевтичних інгредієнтів	92
3.3	Обґрунтування вибору складу твердих дисперсій кверцетину з метою підвищення його біодоступності	97
3.4	Визначення фармакотехнологічних характеристик моркви посівної коренеплодів екстракту густого з носіями	118
3.5	Обґрунтування складу таблеток із кверцетином та морквою посівною коренеплодів екстрактом густим	121
	Висновки до розділу 3	126
РОЗДІЛ 4	РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА ТА МЕТОДИК КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ТАБЛЕТОК ПІД УМОВНОЮ НАЗВОЮ «КАРОЦЕТИН»	129
4.1	Розробка технології виробництва таблеток під умовною назвою «Кароцетин»	129
4.2	Розробка методик контролю якості препарату «Кароцетин»	136
4.3	Дослідження мікробіологічної чистоти таблеток	149
4.5	Вивчення стабільності таблеток під умовною назвою «Кароцетин»	151
	Висновки до розділу 4	154
РОЗДІЛ 5	РЕЗУЛЬТАТИ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ТАБЛЕТОК ІЗ КВЕРЦЕТИНОМ ТА МОРКВОЮ ПОСІВНОЮ ЕКСТРАКТОМ ГУСТИМ	156
5.1	Визначення умовнотерапевтичної дози на моделі гострої гіперліпідемії	156
	Висновки до розділу 5	163
	ВИСНОВКИ	165
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	168
	ДОДАТКИ	184

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧНЬ

- АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт
- АТС – анатомо-терапевтично-хімічна класифікація
- АФК – активні форми кисню
- БАР – біологічно активні речовини
- БД – біодоступність
- ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
- ГМГ КоА-редуктази – 3-гідрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктаза
- ГПМЦ – гідроксипропілметилцелюлоза
- ДР – допоміжні речовини
- ДФУ – Державна Фармакопея України
- ЄФ – Європейська Фармакопея
- ІК – інтактний контроль
- ІМ інфаркт міокарда
- ІХС ішемічна хвороба серця
- КП – контрольна патологія
- КТ – комбіновані таблетки
- ЛЗ – лікарський засіб
- ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності
- ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності
- ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності
- МКЦ-102 – мікрокристалічна целюлоза-102
- МОЗ – Міністерство охорони здоров'я
- МСК – мезенхімальні стовбурові клітини
- МПКЕГ – моркви посівної коренеплодів екстракт густий
- НФаУ – Національний фармацевтичний університет
- ПВП К-30 – полівінілпіролідон К-30
- ПЕГ-4000 – поліетиленгліколь 4000
- ПП – препарат порівняння

СБК – система біофармацевтичної класифікації

СЕМ – скануюча електронна мікроскопія

ССЗ – серцево-судинні захворювання

ССС – серцево-судинна система

ТД – тверді дисперсії

ТДКК – тверді дисперсії кверцетину з полівінілпіролідом К-30

ТЛФ – тверда лікарська форма

УКПМД – уніфіковані клінічні протоколи медичної допомоги

ХС – холестерин

ХС-ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності

ХС-ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Однією з глобальних проблем, як для фармації, так і людства, є зростання кількості захворювань серцево-судинної системи. До них відносять ішемічну хворобу серця (атеросклероз, інфаркт міокарда) та артеріальну гіпертензію. Атеросклероз – це захворювання при якому відбувається відкладання холестеринових бляшок на стінках судин, що з часом може призвести до закриття просвіту судин. З кожним роком у всьому світі летальність від атеросклерозу зростає не залежно від віку. За даними центру громадського здоров'я МОЗ України атеросклероз є вагомою причиною звуження судин, що спричиняє розвиток як інфаркту, так і інсульту.

Провідними лікарськими засобами в терапії атеросклерозу залишаються статини, які ефективно блокують синтез холестерину в печінці. Маркетинговий аналіз фармацевтичного ринку України засвідчує переважання препаратів закордонного виробництва, що зумовлює їх високу вартість і обмежує доступність для значної частини населення. Вітчизняні аналоги присутні, проте їхня частка є меншою.

Аналіз сучасної наукової літератури у відкритому доступі свідчить про доцільність включення лікарських препаратів рослинного походження до терапії атеросклерозу. Їх застосування обґрунтоване низьким рівнем токсичності та значним вмістом біологічно активних речовин, що забезпечує можливість тривалого використання без істотного ризику розвитку побічних ефектів.

Україна має велику сировинну базу моркви посівної (*Daucus carota* subsp. *sativus* L.), яка є підвидом моркви дикої (*Daucus carota* L.). Хімічний склад коренеплодів моркви характеризується різноманітністю та включає β -каротин, кумарини, нікотинову, пантотенову та фолієву кислоти, вітаміни, флавоноїди, фосфоліпіди, лецитин, стероли, інозит, полісахариди, макро- і мікроелементи, фенольні сполуки, речовини терпенової природи, органічні,

жирні та амінокислоти. Морква посівна характеризується низкою біологічно активних властивостей. Вона проявляє знеболучий, протизапальний, сечогінний та антисептичний ефекти, а також проявляє судинорозширювальну та спазмолітичну дію, що визначає її терапевтичну значущість. Здатність розслабляти гладку мускулатуру коронарних і периферичних судин обґрунтовує використання препаратів моркви для профілактики та лікування атеросклерозу.

Особливе значення у терапії патологій серцево-судинної системи мають флавоноїди, антиоксидантні властивості яких визначають їхню ефективність у профілактиці та лікуванні атеросклерозу. Найбільш вагомим представником цієї групи є кверцетин, що характеризується мембраностабілізуючою, кардіопротекторною та репаративною дією. За даними літератури, метаболіти кверцетину чинять частковий захисний вплив на функцію ендотелію та процеси окиснення ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ). Дослідження підтверджують антиатерогенну та антигіпертензивну активність кверцетину, його здатність запобігати ендотеліальній дисфункції та захищати міокард від ішемічного ушкодження.

Представлена дисертаційна робота присвячена розробці складу та технології таблетованих лікарських засобів на основі густого екстракту коренеплодів моркви посівної (*Daucus carota subsp. sativus* L.) та кверцетину.

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

Мета і завдання дослідження. Метою роботи є теоретичне та експериментальне обґрунтування складу й технології таблеток з густим екстрактом моркви посівної та кверцетином для профілактики та комплексної терапії атеросклерозу й інших серцево-судинних патологій.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

1. Провести аналіз сучасних літературних джерел щодо етіопатогенезу серцево-судинних захворювань, ролі оксидативного стресу та перспектив фіто- й антиоксидантної терапії атеросклерозу.

2. Здійснити маркетинговий аналіз асортименту гіполіпідемічних лікарських засобів (групи АТС С10А та С10В), представлених на фармацевтичному ринку України, з метою обґрунтування доцільності створення нового фітопрепарату.

3. Дослідити фізико-хімічні та фармакотехнологічні властивості кверцетину й густого екстракту коренеплодів моркви посівної як активних фармацевтичних інгредієнтів.

4. Розробити склад та технологію твердих дисперсій кверцетину з полімерними носіями для підвищення його розчинності та біодоступності.

5. Обґрунтувати оптимальний склад таблеток під умовною назвою «Кароцетин» на підставі комплексу фармакотехнологічних, фізико-хімічних та біофармацевтичних досліджень.

6. Розробити раціональну технологію промислового виробництва таблеток методом прямого пресування, визначити критичні стадії та параметри технологічного процесу.

7. Розробити методики якісного та кількісного визначення діючих речовин у таблетках, провести біофармацевтичні та мікробіологічні дослідження.

8. Дослідити гіполіпідемічну активність розроблених таблеток на експериментальній моделі гострої гіперліпідемії, встановити умовнотерапевтичну дозу.

9. Вивчити стабільність таблеток «Кароцетин», обґрунтувати тип пакування, умови та термін зберігання.

Об'єкт дослідження. Процес створення таблетованої лікарської форми на основі твердої дисперсії кверцетину та гранул густого екстракту

коренеплодів моркви посівної, що включає розробку складу, технології виготовлення та оцінку якості отриманого препарату.

Предмет дослідження: Експериментальне обґрунтування складу, технології отримання та показників якості таблетованої лікарської форми на основі твердої дисперсії кверцетину та гранул густого екстракту коренеплодів моркви посівної. Дослідження фізико-хімічних, фармакотехнологічних, мікробіологічних та фармакологічних властивостей отриманих зразків твердої дисперсії, гранул екстракту та таблеток на їх основі. Визначення оптимального складу допоміжних речовин для забезпечення необхідних характеристик твердої дисперсії та таблеток. Оцінка стабільності, терміну придатності та умов зберігання розробленого лікарського засобу, а також розробка проєктів технічної регламентації та методів контролю якості.

Методи дослідження. Для вирішення поставлених у роботі завдань згідно з вимогами Державної фармакопеї України (ДФУ) та Європейської фармакопеї (ЄФ) були застосовані такі методи дослідження: ретроспективний, аналітичний, логічний – для проведення аналізу джерел літератури, нормативно-правової бази та обґрунтування економічної доцільності розробки й упровадження нових комбінованих таблеток з густим екстрактом моркви посівної та кверцетином; маркетинговий аналіз – з метою дослідження сегмента вітчизняного фармацевтичного ринку лікарських препаратів; фармакотехнологічні (плинність, насипна щільність, здатність до пресування, сила виштовхування та ін.); фізичні, хімічні та фізико-хімічні (вологопоглинання, вологовміст та ін.); біологічні (мікробіологічні і фармакологічні). Для кількісного аналізу таблеток з моркви посівної коренеплодів екстрактом густим та кверцетином будуть використані сучасні фізико-хімічні методи.

Наукова новизна отриманих результатів. У дисертаційній роботі отримано нові наукові результати, що мають теоретичне та прикладне значення для фармацевтичної технології та фармації.

Вперше науково обґрунтовано та розроблено склад і технологію комбінованого таблетованого лікарського засобу «Кароцетин» на основі твердої дисперсії кверцетину з полівінілпіролідом К-30 та густого екстракту коренеплодів моркви посівної, призначеного для профілактики та комплексної терапії атеросклерозу.

Вперше встановлено оптимальні співвідношення кверцетину та полімерних носіїв (полівінілпіролідон К-30, гідроксипропілметилцелюлоза, поліетиленгліколь-4000, манітол) у складі твердих дисперсій, що забезпечують аморфізацію кверцетину та суттєве підвищення його розчинності у воді. Методами рентгеноструктурного аналізу, термогравіметрії та мікроскопії доведено формування аморфної фази внаслідок міжмолекулярних взаємодій між кверцетином і полімерними матрицями.

Вперше запропоновано та обґрунтовано спосіб модифікації густого екстракту коренеплодів моркви посівної шляхом створення суміші з мікрокристалічною целюлозою-102 у співвідношенні 1:1, що дозволяє оптимізувати його введення у тверду лікарську форму із збереженням біоактивних компонентів.

Вперше на підставі комплексу фармакотехнологічних досліджень експериментально доведено можливість виготовлення таблеток «Кароцетин» методом прямого пресування та визначено оптимальний тиск пресування (100 ± 1 кН).

Отримали подальше підтвердження дані щодо гіполіпідемічної активності комбінації кверцетину з густим екстрактом моркви посівної. На моделі гострої гіперліпідемії встановлено умовнотерапевтичну дозу 200 мг/кг та доведено адитивний ефект зазначеної комбінації, що проявляється у вираженій гіполіпідемічній та потенційній антиатерогенній дії на рівні препарату порівняння – настойки «Равісол».

Удосконалено методики кількісного визначення кверцетину та біоактивних компонентів моркви посівної коренеплодів екстракту густого у

складі комбінованих таблеток із застосуванням методу УФ-спектроскопії, що забезпечує належний контроль якості препарату.

Новизну отриманих результатів підтверджено отриманням позитивного рішення, щодо заявки на корисну модель № u202505626 від 17.11.2025 «Спосіб отримання твердих дисперсій кверцетину з полівінілпіролідом К-30» та поданням заявки на патент України на винахід № a202505631 від 17.11.2025 р. «Фармацевтична композиція твердої лікарської форми на основі кверцетину та моркви посівної коренеплодів екстракту густого для лікування атеросклерозу».

Практичне значення отриманих результатів. На основі проведеного комплексу теоретичних та експериментальних досліджень вперше розроблено склад і технологію нового комбінованого лікарського засобу у формі таблеток під умовною назвою «Кароцетин» на основі твердої дисперсії кверцетину та густого екстракту коренеплодів моркви посівної, призначеного для профілактики та комплексної терапії патологій серцево-судинної системи, зокрема атеросклерозу.

Розроблено та оптимізовано технологію промислового виробництва таблеток «Кароцетин», що включає підготовку сировини, отримання твердих дисперсій кверцетину, гранулювання та калібрування, модифікацію моркви посівної коренеплодів екстракту густого, приготування таблеткової маси, таблетування, знепилення та пакування у блістери. Для кожного етапу визначено критичні параметри та встановлено контроль якості проміжних і готових продуктів.

Розроблено методики якісного та кількісного визначення діючих речовин у таблетках із застосуванням методів УФ-спектроскопії та хроматографії, а також підтверджено придатність методики мікробіологічного контролю, що гарантує безпечність препарату для медичного застосування.

Проведено дослідження стабільності таблеток «Кароцетин» протягом 27 місяців, за результатами якого обґрунтовано термін придатності 24 місяці за умови зберігання у блістерному пакуванні за температури не вище 25°C.

Результати фармакологічних досліджень на моделі гострої гіперліпідемії підтвердили гіполіпідемічну активність розробленого препарату та встановили умовнотерапевтичну дозу 200 мг/кг, що забезпечує виражений терапевтичний ефект на рівні препарату порівняння.

Технологію отримання твердої дисперсії кверцетину та таблеток «Кароцетин» апробовано в умовах промислового виробництва ПРАТ «Хімфармзавод «Червона зірка» (акт впровадження від 12.02.2026 р.), що підтверджує можливість масштабування розробленої технології.

Окремі фрагменти роботи впроваджені у навчальний процес та наукову роботу: кафедри промислової технології ліків та косметичних засобів Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 19.01.2026 р.); кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (акт впровадження від 11.02.2026 р.); кафедри фармації Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (акт впровадження від 27.02.2026 р.).

Особистий внесок здобувача. У процесі виконання дослідження авторкою проведено аналіз та узагальнення даних закордонних і вітчизняних науково-практичних джерел щодо доцільності створення твердої лікарської форми для перорального застосування у вигляді таблеток на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину. Окрему увагу приділено проблематиці етіопатогенезу серцево-судинних захворювань та сучасним терапевтичним напрямом лікування.

Разом із науковим керівником дисертаційної роботи здійснено постановку мети та визначення основних напрямів виконання дослідження, а також проведено аналіз отриманих результатів. На підставі теоретичного опрацювання літературних джерел та експериментальних досліджень розроблено склад і технологію таблеток під умовною назвою «Кароцетин».

Розроблення методики визначення кількісного вмісту діючих речовин та проведення біофармацевтичних досліджень таблеток здійснювалось на базі

науково-дослідної лабораторії ПРАТ «Хімфармзавод «Червона зірка» та кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету під керівництвом кандидата фармацевтичних наук, доцента В. О. Грудько. Фармакологічні дослідження проводилися на кафедрі фізичної реабілітації і здоров'я НФаУ під керівництвом кандидата біологічних наук, доцента В. В. Чікіткіної. Дослідження структурно-механічних властивостей кверцетину та його твердих дисперсій виконувалися на базі Королівського університету Белфасту під керівництвом доктора філософії Т. Є. Колісник. Мікробіологічні дослідження проводилися у лабораторії відділу контролю якості ПРАТ «Хімфармзавод «Червона зірка». Визначення класу гігроскопічності кверцетину проводилося на базі Інституту сцинтиляційних матеріалів НТК «Інститут монокристалів НАНУ» (м. Харків) під керівництвом доктора фізико-математичних наук, провідного наукового співробітника О. В. Ващенко.

Персональний внесок автора у всіх наукових працях, які були опубліковані у фахових наукових виданнях із співавторами І. В. Ковалеською, Т. Р. Кононенко, В. Д. Устиченко, Г. А. Божок, В. В. Чікіткіною, Р. Ф. Єрьоменко, Т. Є. Колісник, В. О. Грудько, О. В. Ващенко, О. А. Рубан, О. В. Кутовою, полягав у формуванні плану та реалізації експериментальних досліджень, здійсненні систематизації, класифікації та аналізі отриманих наукових результатів. Крім того, виконувалася підготовка матеріалів дослідження для подальшої публікації у наукових виданнях.

Апробація матеріалів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на: The 3rd international scientific and practical internet-conference modern pharmacy: science and practice. Kutaisi. Georgia 05.09.2023-30.09.2023; II Міжнародна науково-практична конференція «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» (м. Харків, 13 жовтня 2022 р.); VII Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (м. Харків, 24-25 листопада

2022 р.); XXIX міжнародна науково-практична конференція молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (19-21 квітня 2023 р., м. Харків); I Міжнародна науково-практична конференція з нагоди 95-річчя І.М. Перцева «Індустрія 4.0: сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі» (м. Харків, 16 травня 2024 р.); X наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої пам'яті зав. каф. управління та економіки фармації з технологією ліків, д-ра фарм. наук, проф. Т.А. Groshovogo «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (17 – 18 жовтня 2024 р., м. Тернопіль); IV Міжнародна науково-практична конференція «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» (м. Харків, 25 жовтня 2024 року); International Conference «Contemporary Pharmacy: Issues, Challenges and Expectations» (April 10, 2025, Kaunas, Lithuanian University of Health Sciences, Faculty of Pharmacy); V міжнародна наук.-практ. конф. «Проблеми та досягнення сучасної біотехнології» (28 березня 2025 р., м. Харків); XXXI міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (23-25 квітня 2025 р., м. Харків); V Міжнародна науково-практична конференція «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» (м. Харків, 23 жовтня 2025 року); IX Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Хімія, біотехнологія, екологія та освіта» (м. Полтава, 15-16 травня 2025 року); VI Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Youth Pharmacy Science» (м. Харків, 10-11 грудня 2025 року).

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена 219 на сторінках друкованого тексту і складається із вступу, огляду літератури, 3 розділів експериментальних досліджень, загальних висновків, списку використаних джерел та додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 145 сторінок. Робота ілюстрована 41 таблицями та 38 рисунками. Список використаних джерел містить 152 найменування, з них 14 кирилицею та 138 латиницею.

РОЗДІЛ 1

ТЕОРЕТИЧНІ ЗАСАДИ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Класифікація серцево-судинних захворювань, роль атеросклерозу у їх виникненні

Щорічно у світі від серцево-судинних захворювань (ССЗ) помирає понад 17 мільйонів людей. ССЗ все ще залишаються поширеною і прогресуючою хворобою, яка загрожує фізичному стану людини та включає в себе безліч патологій різної етіології, патогенезу та тяжкості перебігу. Серцево-судинні захворювання становлять гетерогенну групу патологій, що уражають серце та судини [1, 2]. Згідно з міжнародними рекомендаціями та класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), до основних нозологічних форм ССЗ належать:

- Ішемічна хвороба серця (ІХС) представлена такими клінічними формами, як стабільна стенокардія, нестабільна стенокардія, інфаркт міокарда, постінфарктний кардіосклероз.
- Артеріальна гіпертензія – класифікується за ступенем підвищення артеріального тиску та наявністю ураження органів-мішеней.
- Серцева недостатність – поділяється на гостру та хронічну, з фракцією викиду збереженою, зниженою або проміжною.
- Порушення ритму та провідності – включають фібриляцію передсердь, тахіаритмії, брадиаритмії, блокади.
- Кардіоміопатії – дилатаційна, гіпертрофічна, рестриктивна, аритмогенна.
- Запальні захворювання серця – міокардит, перикардит, ендокардит.
- Набуті та вроджені вади клапанного апарату.

- Цереброваскулярні захворювання – інсульт, транзиторна ішемічна атака.
- Захворювання периферичних артерій – облітеруючий атеросклероз, ангіопатії [3, 4].

Епідеміологічні дані свідчать, що протягом п'ятирічного періоду після перенесеного гострого судинного епізоду у 40% пацієнтів реєструється повторний інсульт, а у 20% – рецидив інфаркту міокарда. Така статистика підтверджує хронічний характер серцево-судинних захворювань, що супроводжується високим ризиком повторних загострень і прогресування патологічного процесу, зумовленого тривалими порушеннями судинної регуляції та запальними механізмами.

Етіологія серцево-судинних захворювань є мультифакторною та включає як модифіковані, так і немодифіковані чинники ризику [5, 6, 7]. Основні з них наведено у табл. 1.1.

Таблиця 1.1

Чинники ризику серцево-судинних захворювань

Немодифіковані	Модифіковані	Індивідуальні
<p>Генетична схильність – наявність ССЗ у родичів першого ступеня підвищує ризик розвитку патології</p> <p>Вік – ризик зростає після 45 років у чоловіків і після 55 років у жінок</p> <p>Стать – чоловіки мають вищу ймовірність розвитку ІХС у молодому віці</p>	<p>Незбалансоване харчування – надмірне споживання насичених жирів, солі, цукру</p> <p>Куріння – спричиняє вазоконстрикцію, оксидативний стрес та тромбоутворення</p> <p>Гіподинамія – знижує толерантність до навантажень та сприяє прогресуванню метаболічних порушень</p> <p>Ожиріння та метаболічний синдром – асоційовані з інсулінорезистентністю та хронічним запаленням</p> <p>Хронічний стрес – постійне психоемоційне навантаження підвищує рівень адреналіну, що негативно впливає на артеріальний тиск і серце</p>	<p>Цукровий діабет – порушення вуглеводного обміну сприяє ендотеліальній дисфункції та мікроангіопатії</p> <p>Артеріальна гіпертензія – спричиняє механічне пошкодження ендотелію та сприяє атерогенезу</p> <p>Гіперліпідемія – підвищення рівня ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та зниження ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) є ключовими у формуванні атеросклеротичних бляшок</p> <p>Екологічні умови – несприятливі умови навколишнього середовища також можуть впливати на розвиток хвороб серця та судин</p>

Ці чинники мають синергічний ефект, тобто їхнє поєднання значно підвищує ризик розвитку гострих ускладнень, таких як інфаркт міокарда та ішемічний інсульт. Врахування комплексного впливу зазначених детермінантів є критично важливим для формування ефективних стратегій профілактики та лікування ССЗ.

Патогенез ССЗ залежить від конкретної нозологічної форми. Однак основними патогенетичними механізмами розвитку ССЗ вважаються атеросклероз – процес формування ліпідних бляшок у судинній стінці та артеріальна гіпертензія – стійке підвищення артеріального тиску, яке спричиняє структурні та функціональні зміни в серцево-судинній системі.

Атеросклероз є системним захворюванням, коли холестеринові бляшки можуть відкладатися на стінках всіх судин. Залежно від цього виділяють декілька форм атеросклерозу (табл. 1.2) [8]. Молоді чоловіки є більш вразливими до атеросклерозу, ніж жінки того самого віку, але дане захворювання є основною причиною смерті жінок у постменопаузі [9, 10, 11, 12, 13].

Таблиця 1.2

Напрямки ураження судин та їх патофізіологічні наслідки

Напрямок ураження	Наслідок ураження
Коронарних артерій	Ризик розвинення стенокардія та ІХС, а також інфаркт міокарда (ІМ)
Брахіоцефальних артерій	Порушення мозкового кровообігу, інсульт
Аорти	Послаблення стінок аорти, що спричиняє утворення аневризми
Артерій нирок	З'являється ризик інфаркту відповідного органу
Артерій кишечника	
Артерій ніг	Некроз тканин нижніх кінцівок
Декількох груп судин	Ураження сполучних органів

Термін «атеросклероз» етимологічно складається з двох компонентів: «атероз» – що позначає жирове або ліпідне нашарування в судинній стінці, та «склероз» – що вказує на ущільнення і втрату еластичності судин внаслідок фіброзних змін. З патологічної точки зору захворювання можна поділити на кілька стадій, які дозволяють нам зрозуміти не тільки еволюційні зміни, але й біологічну поведінку атеросклеротичної бляшки, а отже, її різні клінічні значення (табл. 1.3) [14, 15].

Аналіз морфологічних стадій атеросклеротичних уражень підтверджує поступовий та багатоступеневий характер розвитку патологічного процесу.

Початкові стадії (I-II) характеризуються появою пінистих клітин макрофагів та утворенням жирових смужок, що є маркерами накопичення атерогенних ліпопротеїдів. Подальший розвиток (III-IV) супроводжується формуванням екстрацелюлярних ліпідних скупчень та атером, які поступово займають значні ділянки внутрішньої оболонки судини. На стадії V утворюється фіброзна капсула, що робить капсулу більш стійкою, але водночас створює ризик її розриву. Найбільш небезпечними є ураження VI-VII типу, які характеризуються тріщинами, крововиливами та тромбоутворенням, що клінічно проявляється ішемією, стенокардією, гострими коронарними синдромами, що може призвести до раптової смерті [16, 17, 18, 19].

Отже, атеросклероз слід розглядати як багатоступеневий прогресуючий процес, у якому ранні морфологічні зміни поступово трансформуються у складні ураження з високим ризиком тяжких серцево-судинних ускладнень.

Таблиця 1.3

Класифікація стадій атеросклерозу за морфогенезом та клінічною картиною

Тип ураження	Механізм розвитку	Етапи життя людини	Клінічна картина
I. Початкова	Окремі пінисті клітини	Дитинство (5–10 років)	Безсимптомна. Виявляється лише лабораторно (підвищений холестерин, порушення ліпідного профілю)
II. Жирова смуга	Кілька шарів пінистих клітин, внутрішньоклітинні ліпідні відкладення, інфільтрація β -лімфоцитів	Підлітковий вік (10–20 років)	Безсимптомна. Формуються жирові смуги, які є морфологічним маркером розвитку атеросклерозу
III. Передатерома	Накопичення екстраклітинних ліпідів	Молодий дорослий вік (20–30 років)	Безсимптомна. Можливі ранні ознаки ендотеліальної дисфункції
IV. Атерома	Злиття ліпідів для формування екстраклітинного ліпідного центру	Молодий дорослий вік (30–40 років)	Часто безсимптомна, але можливі перші прояви ішемії: епізодична стенокардія при фізичному навантаженні, задишка швидка втомлюваність
V. Фіброатерома	Гіпертрофія і гіперплазія гладком'язових клітин, синтез колагенових волокон	Зрілість (40–50 років)	Проявляється стабільною стенокардією, транзиторними ішемічними атаками, переміжна кульгавість (при ураженні артерій ніг)
VI. Ускладнене	Ульцерація ендотелію, тромбоутворення, гематома	Зрілість (50–60 років)	Симптоматичні: інфаркт міокарда, інсульт, тромбози периферичних артерій, гострі коронарні синдроми
VII. Фібротичне	Фіброз	Похилий вік (60+ років)	Симптоматичні або безсимптомні. Хронічна ішемія серця, серцева недостатність, когнітивні порушення через церебральну ішемію

З віком порушення функції судин є результатом фенотипових змін різних типів клітин, таких як ендотеліальні, гладком'язові та перицитів. Морфологічні зміни в більшості випадків є органоспецифічними і включають потовщення судинної стінки, відкладення колагену, периваскулярний фіброз і розширення судин (табл. 1.4). Потовщення застарілої судини є ключовим фактором, що сприяє її жорсткості. Такі зміни є наслідком дисбалансу між вазоконстрикцією та вазорелаксацією, що впливає на пульсуючий викид крові із серця. Зменшення розтяжності аорти, пов'язане зі старінням, створює невідповідність між енергіями шлуночкового викиду та потоку в аорті, що призводить до підвищення систолічного тиску, зміни контуру тиску, відображення пульсової хвилі та характеристичного опору аорти.

Ожиріння, діабет і резистентність до інсуліну, пов'язані з передчасним ознаками старіння судин і серця. Ці аспекти підкреслюють динамічну взаємодію між старінням, обміном речовин і серцево-судинними захворюваннями (рис. 1.1) [20, 21].

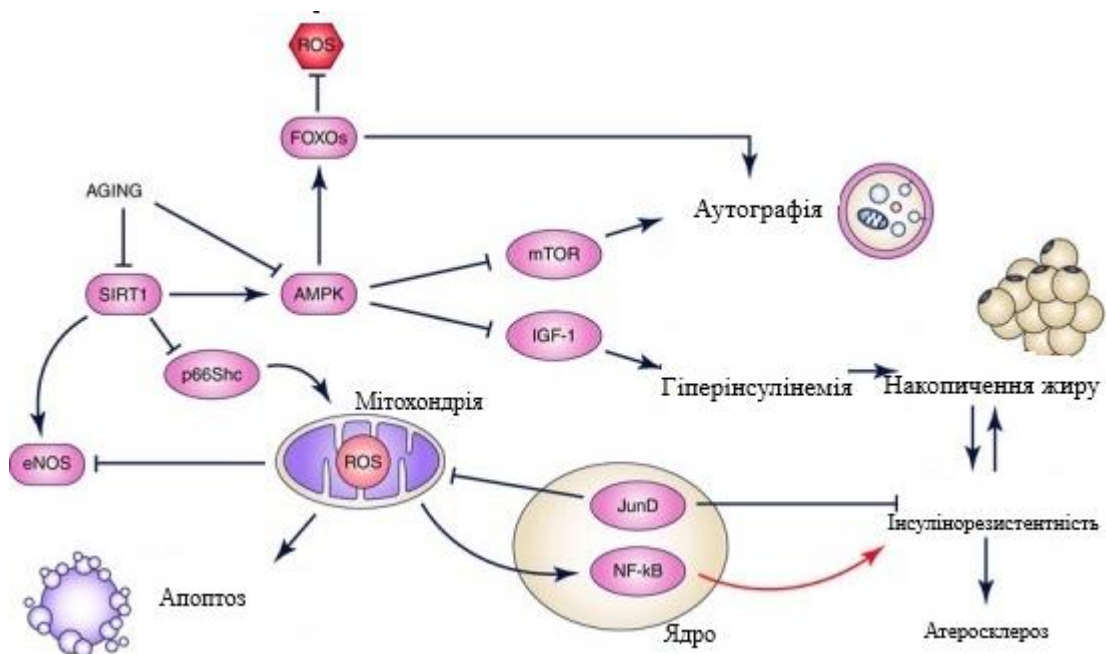


Рис. 1.1 Схематичне зображення молекулярних механізмів, що інтегрують процеси старіння, метаболізму та серцево-судинних патологій [9]

Порівняння здорової та патологічно зміненої судини

Параметр	Здорова судина	Патологічно змінена судина
Ендотелій	Інтактний, функціонально активний	Ендотеліальна дисфункція, порушення бар'єрної та вазорегуляторної функції
Позаклітинний матрикс	Нормальний склад, еластичність збережена	Аномальний матрикс: надлишок колагену, зменшення еластину, фіброзні зміни
Гладкі м'язові клітини	Гомеостатичний стан, нормальна проліферація	Гіпертрофія, проліферація, фенотипова трансформація
Діаметр судини	Фізіологічний, оптимальний для гемодинаміки	Збільшений, що може спричинити турбулентність потоку та ішемію
Жорсткість судинної стінки	Гнучка, здатна до вазодилатації та вазоконстрикції	Підвищена жорсткість, зниження комплаєнсу, ризик артеріальної гіпертензії

Як видно з рис. 1.1 мітохондріальний адаптер p66Shc є важливим молекулярним ефектом, який пояснює, як старіння пов'язане з метаболічними та серцево-судинними захворюваннями. Цей фермент відіграє важливу роль у виробленні активних форм кисню (АФК). Декілька стимулів активують ізоформу протеїнкінази C β II (PKC β II), щоб індукувати Ser-36 фосфорилування p66Shc, дозволяючи переносити білок із цитозолу в мітохондрії, де він сприяє накопиченню АФК шляхом окислення цитохрому С. Це призводить до руйнування мітохондрій, вивільнення розчинених речовин і води та подальших програм апоптозу [9].

Активація АМФ-активованої протеїнкінази (АМРК) керує багатьма біохімічними подіями, включаючи поглинання глюкози, гліколіз, окислення вільних жирних кислот і мітохондріальний біогенез. Ці процеси значно сприяють підвищенню рівня аденозинтрифосфату (АТФ) і відновленню скорочувальної ефективності міокарда та судинних реакцій. АМРК також активує ендотеліальний синтез оксиду азоту (eNOS) і сприяє аутофагії та мітофагії, таким чином запобігаючи мітохондріальній недостатності, запаленню та клітинній смерті. Аутофагія є основним процесом внутрішньоклітинної деградації, який відіграє центральну роль у довголітті клітин. АМРК також є головним регулятором ключових молекулярних ефекторів, які беруть участь у метаболічних процесах, довголітті та гомеостазі серцево-судинної системи (ССС). Він модулює передачу сигналів через мішень рапаміцину (mTOR) шляхом безпосереднього фосфорилування комплексу туберозного склерозу (TSC1/2), регулює шлях інсулінового фактору росту-1 (IGF-1) через каскад кінази, що регулюється позаклітинним сигналом і контролює активність сіртуїну, регулюючи надлишок нікотинамід аденіндінуклеотиду (NAD) і нікотинамід фосфорибозилтрансферази [9, 22].

Ген регулювання пригніченої інформації (SIRT1) є представником роду NAD-залежних білків і вважається головним захистом від окислювального стресу та запалення. SIRT1 захищає серце від ознак старіння, реперфузійного ушкодження, гіпертрофії, апоптозу кардіоміоцитів, покращує функцію

ендотелію, запобігає утворенню пінистих клітин макрофагів і кальцифікації гладком'язових клітин судин. Але його надмірна експресія призводить до зменшення гіпертрофії міокарда, інтерстиціального фіброзу та окислювального стресу. Зниження регуляції SIRT1 сприяє ацетилюванню ядерного фактора-каппа В (NF-κB), що призводить до його ядерної транслокації та транскрипції запальних генів [9, 23, 24].

Фактор транскрипції (FOXOs) регулюють експресію генів, які беруть участь у клітинному зростанні, проліферації, диференціації та тривалості життя. Інактивація SIRT1 під час старіння сприяє ацетилюванню FOXOs та подальшій транскрипції FOXOs-залежних генів, сприяючи клітинному апоптозу, зупинці клітинного циклу, накопиченню ROS та метаболічним порушенням [9].

NF-κB є важливим фактором транскрипції, який відповідає за регуляцію експресії генів факторів, які контролюють клітинну адгезію, проліферацію і запалення. Активація NF-κB опосередковує запалення судин і міокарда при метаболічних і вікових захворюваннях [9, 25, 26].

Генетичне порушення транскрипційного фактору (JunD) сприяє апоптозу, спричиненому перевантаженням тиском, гіпертрофічному росту та ангиогенезу в серці [9].

Отже, етіологія та патогенез ССЗ є складними, багаторівневими процесами, що включають генетичні, метаболічні, гемодинамічні та імунні компоненти. Їх розуміння є критичним для розробки ефективних стратегій профілактики та фармакотерапії.

1.2. Сучасні підходи до фармакотерапії серцево-судинних захворювань

Уніфіковані клінічні протоколи медичної допомоги (УКПМД), затверджені Міністерством охорони здоров'я України, є нормативною основою для стандартизації діагностики та лікування серцево-судинних захворювань. Вони розроблені на засадах доказової медицини та відповідають

міжнародним рекомендаціям, зокрема Європейського товариства кардіологів (ESC) та Американської асоціації серця (AHA).

Одним із ключових документів є УКПМД «Стабільна ішемічна хвороба серця» (2021), який визначає алгоритми ведення пацієнтів на первинному, вторинному та третинному рівнях медичної допомоги. Протокол передбачає:

- Стратифікацію ризику за шкалами SCORE та GRACE;
- Застосування оптимальної медикаментозної терапії (ОМТ), включаючи антиагреганти, статини, бета-блокатори, інгібітори аденозин перетворюючого ферменту (АПФ) або блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА);
- Показання до інвазивних втручань (коронарографія, реваскуляризація);
- Рекомендації щодо модифікації способу життя та вторинної профілактики.

Крім того, Асоціація кардіологів України розробила стандарти діагностики та лікування, які включають:

- Класифікацію ССЗ відповідно до МКХ-10;
- Алгоритми ведення гострих станів (інфаркт міокарда, гострий коронарний синдром);
- Протоколи лікування хронічної серцевої недостатності з урахуванням нових класів препаратів (SGLT2-інгібітори, антагоністи нейтральної ендопептидази);
- Рекомендації щодо ведення пацієнтів із супутнім метаболічним синдромом та цукровим діабетом.

З 2017 року МОЗ України також дозволяє використання міжнародних клінічних протоколів, зокрема Duodecim Guidelines, що забезпечує доступ до понад тисячі англomовних настанов. Це сприяє інтеграції української системи охорони здоров'я у глобальний контекст доказової медицини.

Таким чином, сучасні клінічні протоколи фармакотерапії ССЗ є динамічним інструментом, що поєднує стандартизацію, персоналізацію та

наукову обґрунтованість лікувальних підходів. Їх впровадження забезпечує підвищення якості медичної допомоги та покращення прогнозу пацієнтів.

Особливу увагу приділяють лікуванню атеросклерозу, який виступає не лише як самостійне захворювання, але й як ключовий фактор ризику розвитку інших серцево-судинних патологій, зокрема інфаркту міокарда, інсульту та хронічної ішемії нижніх кінцівок. Зважаючи на те, що дане захворювання має системний характер та здатне зумовлювати тяжкі ускладнення, лікування атеросклерозу визначається одним із пріоритетних напрямів сучасної профілактичної кардіології.

1.3 Особливості терапії атеросклерозу

Сучасні підходи до лікування атеросклерозу спрямовані на уповільнення або повне припинення процесу утворення холестеринових бляшок, а також на зниження інтенсивності клінічних проявів захворювання. Терапевтичний комплекс включає модифікацію способу життя, що передбачає раціональне харчування, регулярну фізичну активність, відмову від тютюнопаління та надмірного вживання алкоголю. Додатково застосовується фармакотерапія, яка забезпечує корекцію ліпідного профілю. У випадках тяжкого перебігу, коли атеросклеротична бляшка повністю перекриває просвіт судини, показане хірургічне втручання. Проте останніми роками з'явилися нові терапевтичні стратегії, що відкривають перспективи у лікуванні даної патології. Особливу увагу привертає регенеративна терапія із застосуванням стовбурових клітин, яка продемонструвала значні результати не лише у зменшенні симптоматики, але й у впливі на патогенетичні механізми розвитку атеросклерозу. Мезенхімальні стовбурові клітини (МСК), що можуть бути ізольовані з більшості органів і тканин людини, характеризуються вираженими регенеративними та імуномодулювальними властивостями. За даними сучасних досліджень, МСК здатні реалізовувати імунодепресивний, регенеративний та атеропротекторний ефекти. Регенеративна терапія активує низку механізмів, які комплексно сприяють зменшенню проявів захворювання

та потенційно можуть забезпечити його етіологічне лікування (табл. 1.5) [27, 28, 29].

Таким чином, сучасні терапевтичні стратегії із застосуванням стовбурових клітин відкривають можливості для цілеспрямованого впливу на ключові механізми розвитку атеросклерозу. МСК, які можуть бути ізольовані з периферичної крові, жирової тканини або кісткового мозку пацієнта, підлягають культивуванню в лабораторних умовах з подальшим введенням у системний кровотік. На відміну від традиційних методів лікування, що здебільшого спрямовані на уповільнення прогресування патологічного процесу та зниження симптоматики, клінічна терапія має потенціал впливати на патогенетичні ланки захворювання. Зокрема, вона здатна модулювати процеси, що призводять до утворення атеросклеротичних бляшок, тим самим забезпечуючи більш глибокий та перспективний терапевтичний ефект [27].

За результатами клінічних випробувань було доведено, що зниження рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС-ЛПНЩ) на кожен ммоль/л супроводжується зменшенням відносного ризику розвитку серйозних серцево-судинних ускладнень на 22-23%. Важливо підкреслити, що даний ефект не залежить від вихідного рівня ХС-ЛПНЩ та має тенденцію до посилення при тривалому застосуванні статинів. Довготривала терапія статинами сприяє не лише стабілізації ліпідного профілю, але й уповільненню прогресування атеросклеротичних бляшок. Крім того, вона пов'язана зі зниженням ризику ішемічного інсульту, що підтверджує значущість статинів як базового компонента сучасних стратегій профілактики та лікування атеросклерозу [30, 31, 32, 33]. Ліпофільні статини, зокрема симвастатин та аторвастатин, характеризується вираженими протизапальними властивостями.

Характеристика механізмів мезенхімальних стовбурових клітин

Механізм МСК	Характеристика
Зменшення ендотеліальної дисфункції	Ендотеліальна дисфункція є ключовим патогенетичним чинником формування атеросклеротичних бляшок. Дослідження показали, що введення МСК сприяє відновленню функціональної активності ендотелію, що дозволяє уповільнити або зупинити процес атерогенезу
Корекція гіперліпідемії	Гіперліпідемія розглядається як один із провідних факторів ризику розвитку атеросклеротичної хвороби. Застосування МСК сприяє зниженню рівня ліпідів у сироватці крові, що зменшує відкладення жирів на стінках артерій та знижує прогресування патології
Протизапальний ефект	Хронічне запалення, індуковане старінням, артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом та ожирінням є важливим фактором у розвитку атеросклерозу. МСК проявляють виражені протизапальні властивості, що підтверджує їхній терапевтичний потенціал у лікуванні атеросклерозу
Підвищення стабільності атеросклеротичної бляшки	Клінічне значення має не лише зменшення розміру бляшки, але й підвищення її структурної міцності, оскільки розрив бляшки може спричинити тромбоз та розвиток гострого інфаркту міокарда чи ішемічного інсульту. Терапія МСК сприяє цілісності бляшок, що знижує ризик тяжких ускладнень

Вони здатні посилювати експресію ліпоксину A4 (LXA4) в організмі, що сприяє зниженню запальних процесів та забезпечує додатковий захист функції серця [34, 35]. До групи поширених нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), які застосовуються для лікування болю та запалення, належать аспірин – неселективний інгібітор циклооксигенази (ЦОГ) та целекоксиб – селективний інгібітор ЦОГ-2. Клінічні дані свідчать, що аспірин є ефективним профілактичним засобом для пацієнтів із високим ризиком розвитку ССЗ або вже наявною патологією. Згідно з американськими дослідженнями, застосування аспірину дозволяє знизити ризик ІХС та серцевих нападів на 28% та 5% відповідно. Експериментальні дослідження на тваринах підтверджують, що інгібітор терутробану (ТТ) чинить кардіопротекторну дію та уповільнює прогресування атеросклерозу. При цьому терапія ТТ демонструє більш виражений захисний ефект щодо прогресування захворювання порівняно з аспірином, що підкреслює перспективність його застосування у майбутніх клінічних практиках [36, 37, 38, 39]. Езетиміб є препаратом, що знижує надходження холестерину до печінки шляхом пригнічення його абсорбції у тонкій кишці як із жовчі, так і з харчових джерел. Це призводить до підвищення експресії рецепторів ЛПНЩ у гепатоцитах та, відповідно, до зменшення концентрації ХС-ЛПНЩ у крові. Клінічні дослідження підтверджують ефективність комбінованої терапії езетимібу із симвастатином у дозі 40 мг, яка забезпечує додаткове зниження рівня ХС-ЛПНЩ на 0,40 ммоль/л. Це асоціюється зі зменшенням ризику ССЗ приблизно на 6,5%. Інший гіполіпідемічний засіб – холестирамін – також продемонстрував значний терапевтичний ефект. Зниження рівня ХС-ЛПНЩ на 0,7 ммоль/л при його застосуванні супроводжувалося зменшенням відносного ризику розвитку ССЗ на 19% [30, 14, 40].

Таким чином, як монотерапія езетимібом, так і його комбінація зі статинами, а також застосуванням холестираміну, мають доведену клінічну ефективність у зниженні рівня ХС-ЛПНЩ та профілактиці серцево-судинних ускладнень.

1.4 Фітотерапія атеросклерозу

До традиційних немедикаментозних методів лікування атеросклерозу належать спеціальні дієтичні рекомендації, спрямовані на корекцію ліпідного профілю та загального зміцнення організму. Зокрема, раціон має включати оливкову та рапсову олії, а також продукти з високоякісного борошна. Рекомендується обмежити споживання свинини та телятини, віддаючи перевагу рибі та м'ясу домашньої птиці [41, 42]. Харчування повинно бути збагачене вітамінами та мінералами, з акцентом на регулярне споживання овочів і фруктів. Важливим також є усунення шкідливих звичок, мінімізація стресових факторів та підтримання позитивного психоемоційного стану. Додатково до раціону рекомендується включати масло виноградних кісточок, яке є джерелом лінолевої кислоти, що має антиатерогенний ефект. Корисним вважається щоденне вживання соку люцерни, куркуми та зеленого чаю, багатих антиоксидантами та вітамінами, що сприяють зниженню оксидативного стресу та підтримці судинного здоров'я [43, 44]. У таблиці 1.6 наведено приклади лікарських рослин, які використовуватися у комплексній терапії атеросклерозу.

У народній медицині значну увагу приділяють застосуванню трав'яних зборів як додаткового засобу профілактики та лікування атеросклерозу. Вони характеризуються комплексним впливом завдяки поєднанню біологічно активних речовин, що сприяють зниженню запальних процесів, нормалізації ліпідного обміну та покращенню функціонального стану судин. Згідно з рекомендаціями, настої трав'яних зборів приймають декілька разів на добу перед вживанням їжі. Тривалість курсу становить у середньому 3-4 місяці, що забезпечує накопичувальний терапевтичний ефект [43]. Отже, використання трав'яних зборів може розглядатися як допоміжний метод у комплексній терапії атеросклерозу, який спрямований на підтримку загального стану ССС та зниження ризику прогресування патології.

Лікарські рослини та їхні властивості при атеросклерозі

Рослина	Фармакологічні властивості	Застосування
Імбир (<i>Zingiber officinale</i>)	Сприяє зниженню рівня тригліцеридів та холестерину в плазмі крові, зменшує кількість ліпідних перекисів, чинить антиатерогенний ефект	Настій із свіжого кореня, порошок як харчова добавка, спиртова настоянка
Глід (<i>Crataegus sanguinea</i>)	Проявляє антиоксидантні, протизапальні та судинорозширювальні властивості; знижує оксидативний стрес	Сік і пюре зі свіжих плодів, відвари ягід та квітів
Гречка посівна (<i>Fagopyrum esculentum</i>)	↓ проникність капілярів, має антиоксидативну, протизапальну, седативну дію	Настій квіток гречки
Подорожник великий (<i>Plantago major</i>)	↓ запалення, покращує еластичність судин, зменшує ризик утворення бляшок	Сік із медом; настій з сухого листа
Цибуля (<i>Allium cepa</i>)	Проявляє антиоксидантну, протизапальну та судинорозширювальну дію	Суміш соку з медом; настоянка з подрібленої цибулі

Примітка. ↓ – зменшує.

Рослинна сировина характеризується низьким рівнем токсичності, що забезпечує можливість її тривалого застосування без ризику виникнення побічних ефектів. Така особливість робить фітотерапію перспективним напрямом у комплексній профілактиці та лікуванні атеросклерозу. Поживні речовини що містяться у фруктах, цільнозернових злаках, бобових та овочевих культурах, чинять позитивний вплив на ліпідний обмін та функціональний стан ССС. За даними клінічних спостережень, регулярне споживання цих продуктів асоціюється зі зниженням ризику розвитку ССЗ на 12-20% та зменшенням рівня загального холестерину на 5-19% [14].

Використання рослинної сировини може розглядатися як ефективний немедикаментозний підхід у профілактиці атеросклерозу та супутніх серцево-судинних патологій.

Флавоноїди, що у значних кількостях містяться у продуктах рослинного походження, здатні індукувати відтік холестерину та підвищувати концентрацію холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ). Такий механізм має важливе значення для профілактики та лікування атеросклерозу, оскільки ХС-ЛПВЩ виконує антиатерогенну функцію, сприяючи транспорту холестерину з периферичних тканин до печінки для подальшої утилізації [45, 46].

Упродовж останніх років епідеміологічні дослідження підтвердили, що розвиток метаболічних порушень зумовлений харчовими звичками населення. Збалансована дієта, багата поліфенолами, чинить позитивний вплив на метаболічні процеси та може бути корисною у лікуванні таких патологій як ССЗ, зокрема, атеросклероз, синдром полікістозних яєчників, метаболічний синдром та неалкогольна жирова хвороба печінки [47, 48].

Отже, особливу доцільність має використання рослинної сировини, яка традиційно застосовується як харчова, проте завдяки своїм властивостям може бути перспективною й у створенні лікарських засобів.

Культивована морква (*Daucus carota* L.) є важливим джерелом біологічних речовин, таких як фенольні сполуки, каротиноїди, поліацетилени,

клітковина та жирні кислоти (табл. 1.7) [49, 50]. Їхній комплексний вплив забезпечує антиоксидантний, протизапальний та антинеопластичний ефекти, сприяє нормалізації ліпідного профілю та зниженню оксидативного стресу. Епідеміологічні дослідження підтверджують, що регулярне споживання моркви впливає на зменшення ризику розвитку ССЗ та онкопатологій [51, 52, 53].

Таблиця 1.7

Фітохімічні речовини моркви посівної та їхній вплив на здоров'я людини

Група сполук	Основні представники	Фармакологічні ефекти
Фенольні сполуки	Хлорогенова кислота	Антиоксидантний, протизапальний; нормалізація рівня глюкози та холестерину
Каротиноїди	β -каротин	Антиоксидантний; антинеопластичний; нормалізація рівня холестерину
Поліацетилени	Фалькаринол	Антинеопластичний, протизапальний
Клітковина та жирні кислоти	Харчові волокна, ненасичені жирні кислоти	Підсилення антиоксидативного захисту; нормалізація травлення та ліпідного обміну

Таким чином, фармакологічна ефективність цих сполук, дозволяє розглядати моркви посівної коренеплодів екстракт густий як перспективне джерело для створення лікарських засобів, спрямованих на лікування та профілактику атеросклерозу.

Зважаючи на визначену терапевтичну значущість біологічно активних речовин (БАР) моркви посівної було проведено аналіз інших рослин, які

проявляють антиоксидантні, протизапальні та гіполіпідемічні ефекти, важливі для профілактики та лікування атеросклерозу (табл. 1.8) [54, 55, 56].

Таблиця 1.8

Біоактивні речовини рослинного походження їхні властивості та їхнє значення при серцево-судинних захворюваннях

Джерело	Основні сполуки	Фармакологічні властивості	Значення для профілактики та лікування ССЗ
Куркума (<i>Curcuma longa</i>)	Куркумін	Антиоксидантна, протизапальна, гепатопротекторна, антиатеросклеротична, протидіабетична	↓ перекисного окислення ліпідів, ↓ запальних реакцій [47]
Чорний перець (<i>Piper nigrum</i>)	Піперин	Антиоксидантна, гіполіпідемічна, протизапальна; інгібування проліферації гладеньких м'язових клітин	↓ рівня холестерину, ЛПНЩ і тригліцеридів; ↓ ризику тромбозу [45]
Кориця (<i>Cinnamomum verum</i>)	Поліфеноли, ефірні олії	Антикоагулятивна, антиоксидантна та гіполіпідемічна	Запобігання агрегації тромбоцитів, ↓ дисліпідемії [45, 57]
Аніс (<i>Pimpinella anisum</i>)	Флавоноїди, фенольні кислоти	Антиоксидантна, нейтралізація вільних радикалів	↓ оксидативного стрес та підтримка еластичності судин [45]

Примітка. ↓ – зниження.

Отже, представлена інформація підтверджує доцільність використання рослинної сировини не лише як харчових продуктів, але й як перспективних джерел БАР для створення лікарських засобів. Їхній комплексний вплив сприяє нормалізації ліпідного обміну, зниженню оксидативного стресу та

запальних процесів, що має важливе значення для профілактики та терапії атеросклерозу.

1.5 Доцільність антиоксидантної терапії атеросклерозу

Відомо, що антиоксиданти відіграють ключову роль у захисті організму від оксидативного стресу, зменшуючи вплив вільних радикалів кисню, що утворюються в процесі метаболізму, забезпечуючи захист клітинних мембран від пошкодження [58, 59]. Епідеміологічні дослідження підтверджують, що регулярне споживання овочів та фруктів сприяє зниженню ризику розвитку ССЗ. Це пояснюється їх високим вмістом антиоксидантів. До основних антиоксидантів належать вітаміни С, Е та А; β -каротин, селен та коензим Q10 (табл. 1.9) [60].

Таблиця 1.9

Основні антиоксиданти та їх значення для профілактики ССЗ

Речовина	Характеристика та механізм дії	Значення для профілактики та лікування ССЗ
Вітамін А	Пригнічує утворення вільних радикалів кисню у лейкоцитах	Підтримка імунної системи
Вітамін Е	Перериває ланцюгову реакцію окиснення ліпідів	Захист клітинних мембран та ангіопротекторна активність
Вітамін С	Виводить токсини; знижує рівень тригліцеридів; зменшує адгезію тромбоцитів	↓ ризику тромбоутворення
β -каротин	Блокує окислення ЛПНЩ; діє синергічно з вітамінами С та Е	↓ утворення пінистих клітин
Селен	Каталізує відновлення пероксиду водню та органічних перексидів	Репарація клітинних мембран
Коензим Q10	Бере участь у мітохондріальному енергетичному обміні	Нормалізація роботи міокарда, профілактика серцевої недостатності

Примітка. ↓ – зменшує.

Отже, синергічна дія антиоксидантів сприяє ефективному захисту клітинних мембран, зменшенню оксидативного стресу та профілактиці атеросклеротичних ушкоджень.

Флавоноїди належать до природних полігідроксильованих ароматичних сполук, характерних для більшості рослин. Вони здатні нейтралізувати вільні радикали (гідроксильні, пероксильні, супероксидні) та утворювати комплекси з каталітичними іонами металів, переводячи їх у неактивний стан. Оксидативний стрес визначається як підвищення внутрішньоклітинних рівнів АФК, що призводить до ушкодження ліпідів, білків та ДНК. Найбільш високоактивними формами є супероксидні аніонні та гідроксильні радикали, а також перекис водню. Підгрупа флавоноїдів, а саме поліфеноли є потужними антиоксидантами і відіграють захисну роль проти окиснювального стресу. (табл.1.10) [62, 63, 64].

Таблиця 1.10

Речовини з антиоксидантною активністю з класу поліфенолів

Речовина	Властивості	Механізм дії
Кверцетин	Антиоксидантна, протизапальна, антипроліферативна, антиканцерогенна, кардіопротекторна, антиінфекційна, імуномодулююча	Знижує рівень протизапальних цитокінінів; блокує рецептори окислених ЛПНЩ; знижує рівні АФК, ХС-ЛПНЩ і С- реактивного білка
Катехіни	Антиоксидантна, протизапальна, кардіопротекторна, антиканцерогенна, нейропротекторна, антимікробна	Пригнічують агрегацію тромбоцитів та знижують рівень С- реактивного білка у крові

Антиоксиданти, зокрема низькомолекулярні сполуки, відіграють ключову роль у підтриманні клітинного гомеостазу. Їхня дія полягає у нейтралізації вільних радикалів ще до початку вільнорадикальних ланцюгових

реакцій, що запобігає ушкодженню біологічно важливих молекул – ліпідів, білків та нуклеїнових кислот. Тому, ці сполуки, забезпечують первинний рівень захисту клітин від оксидативного стресу та сприяють зниженню ризику розвитку патологічних процесів, пов'язаних із порушенням окисно-відновного балансу [65, 66, 67, 68].

Отже, флавоноїди та поліфеноли є ключовими природними антиоксидантами, що забезпечують багатофакторний захист клітин від оксидативного стресу.

1.6 Обґрунтування створення лікарських засобів з підвищеною біодоступністю

Біодоступність (БД) лікарських засобів описує рівень всмоктування активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) з лікарської форми та швидкість його надходження у системний кровотік [69, 70]. Найпоширеніші шляхи введення препаратів, їхні переваги та недоліки наведені в таблиці 1.11.

Таблиця 1.11

Найпоширеніші способи введення лікарських засобів: переваги та недоліки

Спосіб введення	Переваги	Недоліки
Внутрішньовенна інфузія	Забезпечує 100% БД	Коротка тривалість дії, необхідність госпіталізації та дискомфорт для пацієнта
Пероральне введення	Зручність застосування вдома, відсутність дискомфорту пов'язаного з інфузіями. Можливість підтримання концентрації АФІ протягом тривалого часу	Велика кількість АФІ мають низьку розчинність та/або проникність

Для прогнозування поведінки АФІ існує система біофармацевтичної класифікації (СБК), яка поділяє речовини на 4 класи ґрунтуючись на двох ключових параметрах – розчинності та проникності АФІ (табл. 1.12).

Таблиця 1.12

Система біофармацевтичної класифікації

Клас	Характеристика
I	Висока розчинність та проникність
II	Низька розчинність, висока проникність
III	Висока розчинність, низька проникність
IV	Низька розчинність та проникність

Якщо максимальна терапевтична доза лікарської речовини розчиняється у 250 мл або меншій кількості водного середовища при значеннях рН від 1,2 до 6,8 та температурі $37 \pm 1^\circ\text{C}$, то її відносять до добре розчинних. Проникність визначається за рівнем абсорбції препарату. Лікарський засіб вважається високопроникним, якщо його абсолютна БД становить 85% або більше. Серед чотирьох класів СБК препарати, що належать до класів II та IV, характеризуються низькою розчинністю у воді, що зумовлює їхню погану БД.

Отже, підвищення розчинності та БД лікарських речовин із низькою розчинністю (класи II та IV за СБК) є одним із ключових викликів сучасної фармацевтичної промисловості, що потребує розробки нових технологічних рішень та оптимізації лікарських форм [71, 72, 73].

Для вирішення даної проблеми застосовують такі методи:

- Фізична модифікація (зменшення розміру часток);
- Хімічна модифікація (утворення солей);
- Тверді дисперсії (ТД);
- Використання поверхнево-активних речовин;
- Комплексоутворення.

Серед зазначених методів ТД вважаються одними з найбільш ефективних. Вони являють собою систему твердих речовин, у якій гідрофобна

речовина рівномірно розподілена в одному або декількох гідрофільних носіях.

Така структура забезпечує:

- Збільшення площі поверхні препарату;
- Підвищення його розчинності;
- Прискорення процесу розчинення.

Отже, розробка нових лікарських засобів (ЛЗ) з підвищеною біодоступністю є важливою задачею для фармацевтичної промисловості.

Резюме до розділу 1

На підставі системного аналізу літературних джерел встановлено, що серцево-судинні захворювання залишаються провідною причиною смертності у світі, спричиняючи понад 17 млн летальних випадків щорічно. Атеросклероз визначено як ключовий патогенетичний чинник розвитку ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда, інсульту та ураження периферичних артерій, що обґрунтовує актуальність пошуку нових ефективних засобів для його профілактики та лікування.

Детально охарактеризовано сім морфологічних стадій прогресування атеросклерозу – від початкових ліпідних відкладень у дитинстві до ускладнених фіброатером з тромбозом та виразкуванням у зрілому та похилому віці. Показано, що розуміння стадійності патологічного процесу є принциповим для обґрунтування таргетного терапевтичного впливу на ранніх етапах захворювання.

Проаналізовано молекулярні механізми патогенезу атеросклерозу, зокрема роль сигнальних шляхів AMPK, SIRT1, NF- κ B та FOXO у формуванні ендотеліальної дисфункції, оксидативного стресу та хронічного запалення судинної стінки. Встановлено, що дисбаланс цих сигнальних систем є визначальним фактором прогресування атеросклеротичних уражень, що визначає перспективність застосування антиоксидантних засобів.

Критичний аналіз сучасних підходів до фармакотерапії серцево-судинних захворювань засвідчив домінування синтетичних статинів як засобів

першої лінії, водночас виявлено обмеження їх тривалого застосування (гепатотоксичність, міопатія, рабдоміоліз). Обґрунтовано доцільність розширення арсеналу гіполіпідемічних засобів за рахунок препаратів рослинного походження із сприятливим профілем безпеки.

Систематизовано дані щодо фармакологічного потенціалу кверцетину та біологічно активних речовин густого екстракту коренеплодів моркви посівної. Науково обґрунтовано доцільність їх комбінування для досягнення адитивного ефекту при лікуванні атеросклерозу.

Визначено ключову проблему низької біодоступності кверцетину при пероральному застосуванні внаслідок його вкрай низької розчинності у воді. Обґрунтовано перспективність застосування технології твердих дисперсій як найбільш ефективного та технологічно доступного методу підвищення розчинності та біодоступності ліпофільних активних фармацевтичних інгредієнтів.

РОЗДІЛ 2

ОБҐРУНТУВАННЯ МЕТОДОЛОГІЇ ТА ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Сучасні підходи розробки твердих дисперсій із кверцетином

Однією з фундаментальних проблем сучасної фармацевтичної промисловості є низька водорозчинність значної частини АФІ. Саме це ускладнює процес створення ефективних лікарських препаратів. За даними досліджень, понад 75% фармакологічних субстанцій характеризуються вкрай низькою розчинністю у водному середовищі, що у свою чергу, обмежує їх БД при пероральному застосуванні. Наслідком такої фармакокінетичної особливості є зниження терапевтичної ефективності та необхідності пошуку технологічних рішень для підвищення розчинності й біодоступності АФІ [74].

Серед сучасних технологічних стратегій, спрямованих на підвищення розчинності лікарських речовин, особливе місце займає створення твердих дисперсій, застосування наночастинкових систем, використання ліпідних носіїв та формування ліпосомальних структур. Зазначені підходи дозволяють не лише оптимізувати фармакокінетичні характеристик АФІ, але й забезпечити фізико-хімічну стійкість лікарських форм у процесі їх зберігання та застосування [75].

Таким чином, розчинність АФІ є ключовим критерієм при розробці нових лікарських препаратів із використанням сучасних фармацевтичних технологій.

Упродовж останнього десятиліття один із найбільш перспективних і водночас технологічно доступних методів покращення розчинності та біодоступності АФІ є тверді дисперсії. Вони являють собою гомогенну систему, у якій один або кілька фармакологічно активних компонентів рівномірно розподілені в інертному носії, переважно полімерного походження.

Таблиця 2.1

Основні методи отримання аморфних ТД

Метод	Основний принцип	Особливості
1	2	3
Плавлення	Фізична суміш лікарської речовини та гідрофільного носія нагрівається вище евтектичної точки, розплав охолоджується, маса подрібнюється та просіюється	Простота та економічність
Випаровування розчинника	АФІ і носій розчиняються у летючому розчиннику; після випаровування утворюється тверда маса, яку подрібнюють і просівають	Придатний для термолабільних речовин
Плавлення розчинника	АФІ розчиняють у розчиннику та додають до розплавленого носія; суміш висушують шляхом випаровування	Ефективний для речовин з високою температурою плавлення
Процес агломерації розплаву	АФІ, зв'язуюча та допоміжна речовини, нагріваються вище точки плавлення зв'язуючої речовини	Висока швидкість розчинення при меншій концентрації
Гарячої екструзії розплаву	Однорідна суміш АФІ, полімеру та пластифікатора розплавляється і екструдується через обладнання без подальшого подрібнення	Поєднання плавлення та екструзії; контрольована структура
Ліофілізації (сублімаційне сушіння)	АФІ і носій розчиняють у розчиннику, заморожують у рідкому азоті, утворюючи ліофілізовану молекулярну дисперсію	Використовується для термолабільних речовин, які руйнуються у водних розчинах, але стійкі у сухому стані протягом тривалого зберігання

Продовж. табл. 2.1

1	2	3
Електроформування	Формування твердих волокон із полімерної рідини або розплаву через міліметрове сопло	Простота, економічність; можливість створення нановолокон та контрольованого вивільнення біопрепаратів
Співосадження	Носій розчиняють у розчиннику та додають АФІ при перемішуванні до утворення однорідної суміші; далі краплями додають воду для індукції осадження; осад фільтрують та сушать	Метод забезпечує значне покращення швидкості розчинення
Надкритичної рідини	АФІ та носій розчиняються у надкритичному розчиннику (наприклад, CO ₂), потім розпилюється через сопло у посудину з нижчим тиском	Отримання мікро- та наночастинок за дуже короткий час
Розпилювальне сушіння	АФІ розчиняють у відповідному розчиннику, носій – у воді; отримані розчини змішують до прозорості. Суміш розпилюється у сушильній камері через сопло під високим тиском, утворюючи дрібні краплі, які швидко висушуються	Отримання частинок нано- або мікророзміру
Змішування	Носій диспергують у воді до пастоподібного стану та додають АФІ, перемішують, висушують і просіюють	Простий у виконанні

Ефективність даного підходу визначається фізико-хімічним станом АФІ: найбільш результативними вважають системи, у яких активна речовина перебуває в аморфній формі, що забезпечує підвищену розчинність та, відповідно, покращену біодоступність [74, 76].

Аморфні ТД можуть бути отримані за допомогою різних технологічних методів (табл.2.1). Застосування процесу аморфізації розглядається як один із найбільш ефективних способів підвищення розчинності АФІ у водному середовищі. Використання цього підходу забезпечує можливість розробки лікарських препаратів для речовин із низькою розчинністю у воді [72, 77, 78]. Рациональний вибір допоміжних речовин, переважно полімерного походження є запорукою успішного отримання аморфних ТД. Саме полімери відіграють ключову роль у підвищенні розчинності АФІ та забезпеченні її фізико-хімічної стійкості [79, 80, 81, 82].

Отже, аналіз наведених методів отримання аморфних ТД свідчить про значну різноманітність технологічних підходів, кожен з яких має власні переваги.

2.2 Доцільність розроблення нового лікарського засобу у вигляді таблеток із кверцетином та морквою посівною коренеплодів екстрактом густим

У сучасній фармацевтиці таблетки залишаються найпоширенішою пероральною твердою лікарською формою (ТЛФ) у світовій практиці [83]. Вони складають понад 70% усіх ТЛФ, що зумовлено низькою переваг, серед яких простота застосування, технологічна доступність виробництва та тривалий термін зберігання. Таблетки являють собою складну систему доставки лікарських речовин, що включає АФІ та комплекс допоміжних речовин (ДР). Відомо, що ДР мають суттєвий вплив на характеристики отриманої таблетки [84]. Вони визначають як фармакотехнологічні, так і механічні властивості таблеткової маси, що безпосередньо впливають на її

поведінку під час процесу таблетування. Тому для створення ефективної лікарської форми необхідним є ретельний контроль зазначених параметрів [85, 86].

На основі аналізу сучасної наукової літератури встановлено, що поряд із дослідженням фармакотехнологічних аспектів створення ТЛФ значну увагу приділяють вивченню біоактивних сполук природного походження. Особливе місце серед них займають флавоноїди, які характеризуються вираженою антиоксидативною активністю. Залежно від заміщень атомів вуглецю у структурних кільцях вони поділяються на окремі класи, серед яких важливе значення мають флавоноли [87, 88]. Ці сполуки відрізняються наявністю кетогрупи у своїй структурі та проявляють широкий спектр біологічної активності. Флавоноли містяться у багатьох рослинах, таких як каперси, цибуля, яблука, червоний виноград та зелений чай. Типовим представником цього класу є кверцетин, який належить до найбільш досліджених природних флавонолів завдяки своїм антиоксидантним, протизапальним, кардіо- та нейропротекторним властивостям [89, 90, 91, 92].

Кверцетин належить до ліпофільних сполук і характеризується вкрай низькою розчинністю у водному середовищі. Така властивість зумовлена його кристалічною структурою та слабким змочуванням у воді, що призводить до низької БД при пероральному застосуванні та обмежує можливості його клінічного використання [79, 93]. Однією з поширених стратегій підвищення БД кверцетину є утворення розчинних комплексів, що сприяє покращенню його фармакокінетичних характеристик [89].

З огляду на зазначене, введення кверцетину до складу ТД розглядається як обґрунтований фармацевтичний підхід, що дозволяє створювати лікарські форми з підвищеною БД. Це сприяє не лише ефективній фармакологічній дії кверцетину, але й відкриває перспективи його застосування для лікування та профілактики атеросклерозу.

За результатами аналізу наукових джерел встановлено, що терапія атеросклерозу може включати застосування лікарських препаратів рослинного походження. Культивована морква (*Daucus carota* L.) належить до найважливіших овочевих культур у світі завдяки високому потенціалу врожайності та широким можливостям використання як у свіжому, так і в переробленому вигляді [94, 95].

Завдяки вираженим антиоксидантним властивостям біоактивні сполуки моркви здатні знижувати ризик розвитку ССЗ. Каротиноїди та поліфеноли поглинають АФК та активують ендогенні захисні системи організму, що призводить до зменшення окисного стресу [96, 97]. Високий вміст каротиноїдів і харчових волокон у моркві сприяє посиленню антиоксидативного захисту, що обґрунтовує її значний потенціал у профілактиці атеросклерозу [98, 99, 100].

Таким чином, поєднання кверцетину з морквою посівною буде проявляти адитивний ефект і розглядається як перспективний напрям у розробці лікарських препаратів із покращеними біофармацевтичними характеристиками.

2.3 Об'єкти дослідження

Активні фармацевтичні інгредієнти (кверцетин, моркви посівної коренеплідів екстракт густий) та допоміжні речовини (наповнювачі, зв'язувальні, антифрикційні речовини та супердезінтегранти), які використовувалися у дисертаційному дослідженні, повністю відповідали вимогам чинної нормативної-технічної документації. Субстанції є достатньо вивченими, широко представленими в науковій літературі та дозволені до використання в медичній практиці.

Характеристика діючих речовин.

Кверцетин дигідрат, Quercetin dihydrate (Ph. Eur.). Вхідний контроль ПРАТ «Хімфармзавод «Червона зірка».

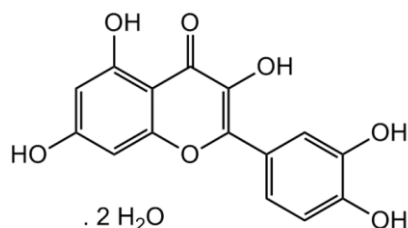


Рис. 2.1 Структурна формула кверцетину дигідрату

CAS	6151-25-3
Молекулярна формула	C ₁₅ H ₁₀ O ₇ *2H ₂ O
Назва за IUPAC	2-(3,4-Dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxy-4H-1-benzopyran-4-one
Молекулярна маса	338,2 г/моль
Виробник	Changsha Jiayi Biochemical Co. Ltd, Китай

Номер реєстраційного посвідчення субстанції на території України UA/12893/01/01 [101]. У Європейській Фармакопеї (Ph. Eur.) зареєстрований як реагент. Вміст кверцетину не менше ніж 90% у перерахунку на безводну речовину. Втрата в масі при висушуванні не більше 12%. За органолептичними показниками – жовтий кристалічний порошок. Температура плавлення – 305-315°C. практично не розчинний у воді, розчинний в ацетоні та метанолі.

Моркви посівної коренеплодів екстракт густий в'язка маса оранжевого кольору з коричневим відтінком і характерним запахом. Екстракт одержують методом дробної мацерації за температури близько 60°C із 1 частини сировини з подальшим додаванням етанолу (80%) Р, у кількості, що забезпечує п'ятикратний вихід витяжки, яку потім згущують під зниженим тиском. Моркви посіної коренеплодів екстракт густий був отриманий проф. Журавель І. О. на кафедрі хімії природних сполук і нутріціології НФаУ під керівництвом проф. Кисличенко В. С. [102].

Характеристика допоміжних речовин.

Полівінілпіролідон К-30, Povidone (Ph. Eur. 0685). Вхідний контроль ПРАТ «Хімфармзавод «Червона зірка».

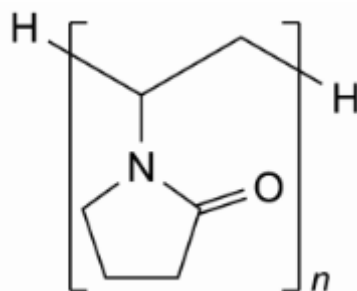


Рис. 2.2 Структурна формула лінійної групи ПВП

CAS	9003-39-8
Молекулярна формула	$C_{6n}H_{9n+2}N_nO_n$
Назва за IUPAC	α -Hydro- ω -hydropoly[1-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethylene]. It consists of linear polymers of 1-ethenylpyrrolidin-2-one
Виробник	Boai NKY Medical Holdings Ltd, Китай

Вміст азоту у повідоні від 11,5% до 12,8% у перерахунку на безводну речовину. Різні типи цієї субстанції відрізняються за в'язкістю водних розчинів, що визначається номінальним К-значенням (табл. 2.2) та розраховується за рівнянням Фікентчера.

Таблиця 2.2

Типові діапазони в'язкості та межі в'язкості, виражені у вигляді К-значення

Значення К	Діапазон в'язкості (МПа*с)	Молекулярна маса: в'язкість, виражена у вигляді К-значенні
Повідон К-12	1,3-2,3	11-14
Повідон К-17	1,5-3,5	16-18
Повідон К-25	3,5-5,5	24-27
Повідон К-30	5,5-8,5	28-32
Повідон К-90	300-700	85-95

За органолептичними властивостями полівінілпіролідон являє собою білий або жовтувато-білий, гігроскопічний порошок або пластівці. Він легко розчиняється у воді, етанолі (96%) та метанолі, тоді як у ацетоні розчинність є дуже низькою [103].

Мікрокристалічна целюлоза-102 (МКЦ-102), Cellulosum microcristallinum (Ph. Eur. 0316). Вхідний контроль ПРАТ «Хімфармзавод «Червона зірка».

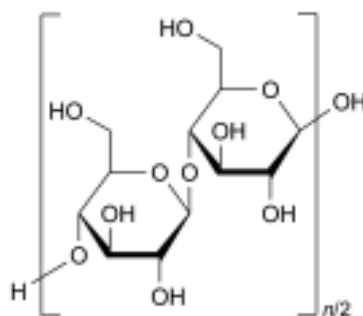


Рис. 2.3 Структурна формула лінійної групи мікрокристалічної целюлози

CAS	9004-34-6
Молекулярна формула	$C_{6n}H_{10n+2}O_{5n+1}$
Назва за IUPAC	2-[4,5-dihydroxy-2-(hydroxymethyl)-6-methoxyoxan3-yl]oxy-6-(hydroxymethyl)-5-methoxyoxane-3,4-diol
Виробник	Somerset Pharmaceuticals Limited, Індія

Очищена, частково деполімеризована целюлоза, отримана шляхом обробки альфа-целюлози, яку одержують у вигляді пульпи з волокнистої рослинної сировини, мінеральними кислотами. Мікрокристалічна целюлоза покращує плинність при прямому пресуванні, а також використовується як зв'язувальна речовина та дезінтегрант. За органолептичними показниками є білим або майже білим, дрібним або гранульованим порошком. Практично

нерозчинний у воді, ацетоні, безводному етанолі, толуолі, розбавлених кислотах та у розчині натрій гідроксиду з концентрацією 50 г/л [104, 105].

Неуселін, Neusilin® US2, (Ph. Eur. 2854). Вхідний контроль ПРАТ «Хімфармзавод «Червона зірка».

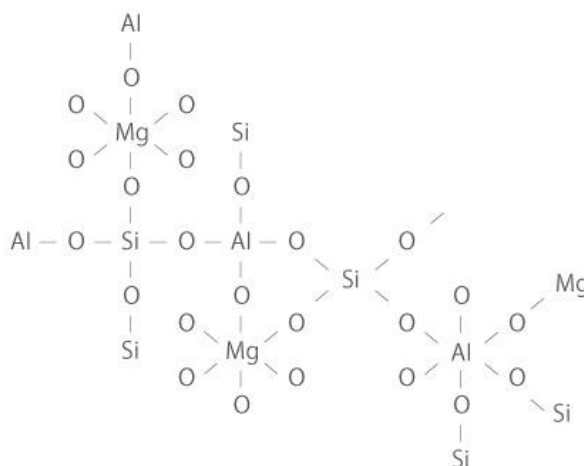


Рис. 2.4 Структурна формула неуселіну

CAS	12408-47-8
Молекулярна формула	$\text{Al}_2\text{O}_3\text{MgOSiO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$
Молекулярна маса	202,4 г/моль
Назва за IUPAC	Magnesii aluminometasilicas
Виробник	Fuji Chemical Industries Co., Ltd., Японія

Неуселін є синтетичною аморфною формою магнеію алюмініометасилікату та належить до багатofункціональних допоміжних речовин. Він використовується як для методу прямого пресування, так і для вологого гранулювання твердих лікарських форм, забезпечуючи покращення якості таблеток, порошків, гранул та капсул [106, 107]. За органолептичними властивостями неуселін є білим або майже білим гігроскопічним порошком або гранулами. Субстанція практично нерозчинний у воді та в етанолі (96%).

Кроскармелоза натрію, Croscarmellose sodium (Ph. Eur. 0985). Вхідний контроль ПРАТ «Хімфармзавод «Червона зірка».

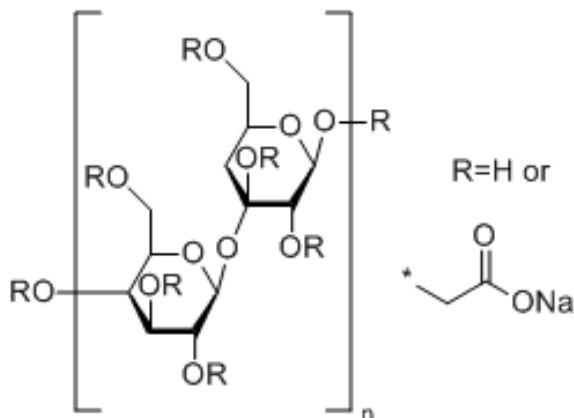


Рис. 2.5 Структурна формула кроскармелози натрію

CAS 74811-65-7

Молекулярна формула $C_{28}H_{30}Na_8O_{27}$

Виробник JRS Pharma & GUJARAT MICROWAX Pvt. Ltd.
Nandasan, Індія

Натрієва сіль перехресно зв'язаної, частково О-карбоксиметилованої целюлози. Білий або сірувато-білий гігроскопічний порошок. Практично нерозчинний в ацетоні, безводному етанолі та толуолі. Використовується як супердезінтегрант в твердих лікарських формах для перорального застосування.

Колоїдний діоксид кремнію, Silica colloidal anhydrous (Ph. Eur. 0434). Вхідний контроль ПРАТ «Хімфармзавод «Червона зірка».

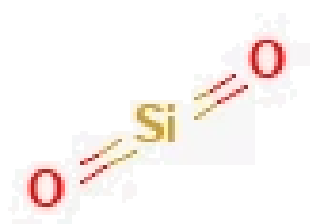


Рис. 2.6 Структурна формула колоїдного діоксиду кремнію

CAS	7631-86-9
Молекулярна формула	SiO ₂
Молекулярна маса	60,08 г/моль
Виробник	ТзОВ «Завод ДК Орісіл», Україна

Масова частка діоксиду кремнію від 99,0 до 100,5% у перерахунку на прожарену речовину. За органолептичними властивостями являє собою білий або майже білий, легкий, дрібний, аморфний порошок з розмірами частинок приблизна 15 нм. Практично нерозчинний у воді та мінеральних кислотах, крім фтороводневої кислоти. Розчиняється у гарячих розчинах гідроксидів лужних металів. Покращує потік та розподіл порошку під час стиснення таблеток, зменшуючи тертя між частинками.

Магнію стеарат, Magnesium Stearate (Ph. Eur. 0229). Вхідний контроль ПРАТ «Хімфармзавод «Червона зірка».

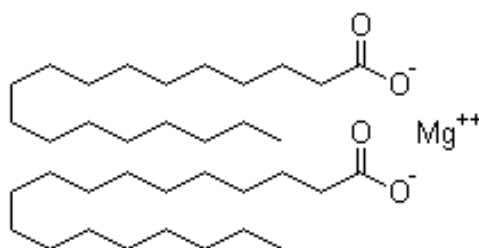


Рис. 2.7 Структурна формула магнію стеарату

CAS	557-04-0
Молекулярна формула	$C_{36}H_{70}MgO_4$
Молекулярна маса	591,24 г/моль
Виробник	FACI METALEST, S.L.U., Іспанія

Сполука магнію являє собою суміш твердих органічних кислот, що складається переважно зі стеарату магнію та пальмітату магнію у змінних пропорціях, отриманих із рослинних або тваринних джерел. Вміст магнію у перерахунку на суху речовину становить 4,0-5,0%; частка стеаринової кислоти у фракції жирних кислот – не менше 40,0%; сумарний вміст стеаринової та пальмітинової кислот у фракції жирних кислот – не менше 90,0%. Використовується як змащувальна речовина, забезпечує належну текучість порошкових мас та запобігає їх прилипанню до поверхні пуансонів, що сприяє якості процесу пресування та отримання таблеток.

2.4 Методи дослідження

При виконанні дисертаційного дослідження застосовано комплекс методів з метою науково-практичного обґрунтування складу та технології таблеток, що містять моркви посівної коренеплодів екстракт густий та кверцетин. Дослідження включали фізико-хімічні, фармакотехнологічні, мікробіологічні та фармакологічні випробування, які забезпечили всебічне вивчення властивостей об'єктів дослідження, отримання достовірних результатів та підтвердили перспективність їх подальшого медичного застосування.

Характеристика фізико-хімічних та фармакотехнологічних методів оцінки АФІ та маси для таблетування

Оптична мікроскопія (Ph. Eur. 20937; ДФУ Т. 1, п. 2.9.37, С. 481). Використовують для опису розміру та форми частинок. Мікроскопічні дослідження визначалися за допомогою лабораторного мікроскопу «Konus-Academy» з фотокамерою при збільшенні $\times 90$. Для візуалізації фотографій

використовували програмне забезпеченням DLT Cam Viewer™ для визначення лінійних розмірів в режимі реального часу.

Насипний об'єм і насипна густина (Ph. Eur. 20934; ДФУ, вид. 2, Т. 1, п.2.9.34 С. 473). Дослідження дозволяє визначити здатність порошкового матеріалу до усадки та після усадки. Насипна густина залежить від густини матеріалу та характеру усадки частинок у порошковому шарі. Для вимірювання насипного об'єму 100 г порошку (m – маса в грамах) без ущільнення поміщали у сухий циліндр. Циліндр кріпили на підставці й фіксували початковий насипний об'єм до усадки – V_0 . Після виконання 10, 500 та 1250 підскоків циліндра фіксували об'єми V_{10} , V_{500} та V_{1250} з точністю до найближчого значення. Якщо різниця між V_{500} і V_{1250} перевищувала 2 мл, проводили додаткові 1250 підскоків. Таким чином визначали насипний об'єм до усадки (V_0), об'єм після усадки (V_{1250}), здатність порошку до усадки (різниця $V_{10} - V_{500}$), а також насипну густину до усадки (m/V_0) і після усадки (m/V_{1250}) у г/мл.

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

$$\rho_{n(yc)} = \frac{m}{V_{0(1250)}}, \quad (2.1)$$

де, m – маса наважки сипкого матеріалу, г;

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

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

ρ_n – насипна густина порошку, г/мл;

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

При виробництві таблеток важливу роль відіграють фармакотехнологічні властивості, такі як плинність порошку та його здатність до пресування. Ці характеристики впливають на якість формування таблеток і їхні подальші фізичні властивості.

Для визначення цього показника використовували такі методи: швидкість плинності через лійку, кут природного укосу, індекс Карра і коефіцієнт Гауснера.

Плинність порошоків (Ph. Eur. 20936; ДФУ, вид. 2, Т. 1, п. 2.9.36, С. 477). Наважку порошку з точністю до 0,5% поміщали у суху лійку, яка знизу закрита заслінкою. Далі заслінку відкривали і за допомогою секундоміра засікали час, необхідний для повного висипання порошку з лійки, яка мала діаметр отвору 10 мм. Визначали здатність порошку текти у вертикальному положенні, розраховували як співвідношення часу, за який висипали 100 г досліджуваного матеріалу, вираженого в секундах і десятих секунди.

Після визначення швидкості висипання порошку з лійки, проводили вимірювання кута природного укосу, що є сталим тривимірним кутом відносно горизонтальної основи, який набуває конусоподібного насипу порошку. Це пов'язано з міжчастковим тертям або опором руху між частинок. Для цього за допомогою транспортира визначали кут між поверхнею конуса висипаного порошку та горизонтальною площиною. На основі 5 повторних вимірів обчислювали середнє значення кута природного укосу. Існує класифікація сипучості порошоків за показником кута природного укосу, запропонована Карром (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Відносна класифікація сипучості за кутом природного укосу

Властивості сипучості	Кут природного укосу, °
1	2
Відмінна	25-30
Добра	31-35
Задовільна (не потребує додавання допоміжних речовин)	36-40

Продовж. табл. 2.3

1	2
Прийнятна (можливе зависання)	41-45
Погана (потрібне перемішування, вібрація)	46-55
Дуже погана	56-65
Вкрай погана	>66

Також для прогнозування сипучості порошків на які можуть впливати такі фактори як розмір і форма частинок, густина матеріалу, площа поверхні, вологість та когезія порошку, використовують індекс стиснення (індекс Карра) та коефіцієнт Гауснера (табл. 2.4), які розраховують за формулами 2.2 і 2.3 відповідно, на основі отриманих даних насипного об'єму та об'єму після усадки:

$$C = \frac{\rho_{ус} - \rho_n}{\rho_{ус}} \times 100\% \quad (2.2)$$

$$HR = \frac{\rho_{ус}}{\rho_n} \quad (2.3)$$

Таблиця 2.4

Показники індексу стиснення та коефіцієнту Гауснера, що дозволяють прогнозувати сипучість порошків

Індекс стиснення, %	Властивості сипучості	Коефіцієнт Гауснера
1-10	Відмінна	1,00-1,11
11-15	Добра	1,12-1,18
16-20	Задовільна	1,19-1,25
21-25	Прийнятна	1,26-1,34
26-31	Погана	1,35-1,45
32-37	Дуже погана	1,46-1,59
>38	Вкрай погана	>1,60

Коефіцієнт вібраційного ущільнення характеризує здатність порошкоподібних речовин зменшувати свій об'єм під дією механічної вібрації. Використовується для оцінки сипкості та здатності порошку до пресування під час виробництва таблеток, а також дає змогу оцінити поведінку матеріалу під час знаходження у бункерах таблеткових машин. Цей показник розраховували за формулою:

$$k_v = \frac{\rho_{\max} - \rho}{\rho}, \quad (2.4)$$

де, ρ – насипна густина;

ρ_{\max} – максимальна насипна густина.

Коефіцієнт неоднорідності відображає ступінь нерівномірності розподілу частинок за розміром у порошковій системі та визначає ступінь її відхилення від монофракційної структури. Якщо значення коефіцієнту наближено до 2, то суміш вважається однорідною. Цей показник визначали за формулою:

$$R_0 = \frac{R_{60}}{R_{10}}, \quad (2.5)$$

де, R_{60} - розмір отвору сита, через яке пройшло 60% маси до розміру отвору сита;

R_{10} - розмір отвору сита через яке пройшло 10% матеріалу.

Кут обрушення є показником, що характеризує здатність сипких матеріалів формувати стійкий конус при вільному насипанні. Визначали за допомогою пластинки з розмірами 125x20 мм, встановленої під нахилом 45°

до горизонталі. Інтерпретацію результатів проводили за визначенням середнього значення кута нахилу та за формою насипу.

Одним із ключових параметрів здатності порошку до стиснення під тиском є пористість, яка характеризується об'ємом вільного простору між частинками порошку і визначається за формулою:

$$П = \left(1 - \frac{\rho_{yc}}{\rho}\right) \times 100\%, \quad (2.6)$$

де ρ_{yc} – густина порошку після усадки;

ρ – дійсна щільність.

Втрата маси при висушуванні (Ph. Eur. 20232; ДФУ, вид. 2.5, п. 2.2.32, С. 76) проводилося фармакопейним методом та за допомогою аналізатору вологості. При використанні фармакопейного методу застосовувалось наступне обладнання: ваги електронні SJP620CE, фірма «Shinko Denshi» Японія, ваги електронні ME204, фірма «Mettler Toledo» Швейцарія, шафа сушильна вакуумна СВ-50 ТОВ «РІВА-СТАЛЬ» Україна. Вміст відсотка вологи розраховували за формулою:

$$\frac{(m_{0i} - m_x)}{(m_{0i} - m_0)} * 100, \quad (2.7)$$

де, m_{0i} – маса бюксу з субстанцією;

m_x – маса бюксу з субстанцією після дослідження;

m_0 – маса бюксу.

Для визначення розчинності (ДФУ 2.1, стор. 33) використовувалися описові терміни, які за температури 15°C – 25°C мають установлені значення.

Біофармацевтичну розчинність визначали методом струшування у колбі при постійній температурі (37±1°C) у буферних середовищах з фізіологічним значенням рН, приготованих відповідно до вимог, наведених в ДФУ (розділ

5.17.1) «Настанова з проведення тесту «Розчинення». Визначення кількості розчиненої речовини проводили за допомогою інфрачервоної спектрофотометрії відповідно до специфікацій ДФУ 2.1., п. 2.2.24. Дослідження проводили за допомогою спектрофотометру Evolution 60S із кюветами з товщиною шару 10 мм при довжині хвилі 367 нм.

Кількість речовини, що перейшла в розчин у міліграмах розраховували за формулою:

$$X = A * \frac{C_{cm}}{A_{cm}} * 100 + 5\%, \quad (2.8)$$

де, A – оптична густина розчину, що досліджується;

A_{cm} – оптична густина розчину порівняння;

C_{cm} – концентрація стандартного розчину;

100 – об'єм розчину, що досліджується;

5% – кількість речовини, що видалена з розчину під час відбору попередньої проби.

Для визначення рівноважної вологості досліджуваних зразків залежно від відносної вологості повітря (ВВ) застосовувалося динамічне визначення з побудовами ізотерм сорбції вологи. Зразки ТД готували методом видалення розчинника. Коефіцієнт гігроскопічності (КГ) розраховували за формулою [108]:

$$КГ = \frac{\Delta m_{100\%ВВ}}{100 - ВВ_{\text{початок росту}}} \approx \frac{\Delta m_{100}}{20}, \quad (2.9)$$

(початок різкого приросту $\approx 80\%$ ВВ)

Дозове число (D_0) дозволяє оцінити, чи можлива повна розчинність дози лікарської речовини в об'ємі рідини, доступному для абсорбції, що безпосередньо впливає на її біодоступність. Цей показник розраховували за формулою:

$$D_0 = \frac{D}{S * V_0}, \quad (2.10)$$

де, D – доза АФІ, дозволена до медичного застосування, мг;

S – розчинність, мг/мл;

V_0 – об'єм рідини, яким запивають дозу АФІ (250 мл).

Показник співвідношення дози до розчинності характеризує здатність субстанції розчинятись у шлунково-кишковому середовищі в межах однієї дози, який розраховували за формулою:

$$S_i = \frac{D}{S} \text{ мл}, \quad (2.11)$$

де, D – доза АФІ, дозволена до медичного застосування;

S – розчинність, мг/мл.

Показники розчинності вважали високими, якщо кількість речовини, що перейшла у розчин знаходиться у межах 85-100 %, дозове число – 250,0-225,0, відношення дози до розчинності наближується до 1 [109].

Термічний аналіз (ДФУ 2.1, п.2.2.34) проводили за допомогою методів термогравіметрії та диференціальної скануючої калориметрії. Такий підхід в залежності від температури дозволяє ідентифікувати фазові переходи досліджуваної речовини, а також кінетику її розкладання та рівень чистоти. Термоаналітичні дослідження в динамічному режимі проводили на дериватографі Q-1000 (МОМ, Угорщина) в атмосфері повітря зі швидкістю нагріву 10°/хв. Чутливість вимірювань була наступною: термогравіметрія (ТГР) – 0,384 мг/мм, диференціальний термічний аналіз (ДТА) – 1 мкВ/мм, диференціальна термогравіметрія (ДТГ) – 2 мкВ/мм. Швидкість руху паперу підтримувалася на рівні 2,5 мм/хв, тоді як затверділий порошок оксиду алюмінію використовувався як стандарт.

Рентгеноструктурний аналіз є одним із найбільш інформативних та ефективних методів ідентифікації ТД та вивчення їх структурних особливостей [110]. Отримані дифрактограми являють собою індивідуальний «відбиток» кристалічної речовини, що складається з системи дифракційних максимумів. Для кожного зразка характерним є специфічний набір піків, який відрізняється числом інтенсивністю та кутовим положенням, що робить

можливим точно визначення фазового складу та підтвердження наявності або відсутності кристалічної форми в досліджуваній речовині.

Скануюча електронна мікроскопія (SEM) – це технологічно просунутий метод дослідження, який дозволяє отримувати детальні зображення поверхні зразка з надвисокою просторово роздільною здатністю та значною глибиною різкості. Використовуючи відбиті та вторинні електрони, SEM забезпечує не тільки топографічний аналіз, а й дає можливість оцінити морфологію, мікроструктурні особливості та хімічний склад матеріалу.

Характеристика методів дослідження якості таблеток

Коефіцієнт ущільнення визначається як співвідношення початкової висоти порошкового шару в матриці до висоти сформованої таблетки. Для його оцінки матрицю заповнюють порошком, після чого здійснюють пресування за тиску 120 МПа. Після пресування таблетку виштовхують за допомогою пуансона та вимірюють її висоту. Коефіцієнт ущільнення розраховують за формулою:

$$K_{\text{ст}} = \frac{H_1}{H_2}, \quad (2.12)$$

де, H_1 – висота порошку в матриці;

H_2 – висота отриманої таблетки.

Коефіцієнт спресованості визначає міцність модельної таблетки після завершення пресування. Чим краще ущільнюється порошок, тим міцнішою виходить таблетка. У разі недостатньої спресованості таблетка може бути крихкою або навіть повністю руйнуватись під час виштовхування з матриці. Для оцінки цього показника беруть наважку масою 0,3 або 0,5 г, які пресують у матриці за допомогою пуансонів 9 і 11 мм на гідравлічному пресі при тиску 120 МПа. Після пресування таблетку зважують, визначають її висту мікрометром і розраховують коефіцієнт спресованості г/мм, за відповідною формулою:

$$K_{\text{спрес}} = \frac{m}{H}, \quad (2.13)$$

де m – маса таблетки, г;

H – висота таблетки, мм.

Стираність (Ph. Eur. 20907; ДФУ, вид. 2, Т. 1, п. 2.9.7, С. 410). Для проведення тесту на стираність брали 20 таблеток, кожну з яких зважували з точністю до 0,001 г, очищували від пилу та поміщали в обертальний барабан. Після закриття кришки запускали пристрій РТФ 10Е/ЕR, фірма «Pharma Test», Німеччина. Після 100 обертів таблетки діставали, знепилювали, та за відсутності тріщин і сколів, визначали їхню масу з точністю до 0,001 г.

Стираність визначали за формулою:

$$П = \frac{P_{\text{поч}} - P_{\text{кін}}}{P_{\text{поч}}} \times 100\% \quad (2.14)$$

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

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

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

Розпадання (Ph. Eur. 20901; ДФУ, вид. 2, Т. 1, п. 2.9.1, С. 395). По одній таблетці поміщали у кожну із 6 трубок скляного кошика з використанням фармакопейного тестера типу «кошик, що гойдається» (модель РТZ-S, фірма «Pharma Test GmbH», Німеччина). Опускали кошик в ємність з дистильованою водою, температуру якої підтримували в межах $37 \pm 2^\circ\text{C}$ за допомогою термостата. Вмикали прилад і кошик рухався вертикально уздовж своєї осі з частотою 29-32 циклів на 1 хвилину. За допомогою секундоміра відмічали час дезінтеграції таблеток.

Стійкість таблеток до роздавлювання (Ph. Eur. 20908; ДФУ, вид. 2, Т. 1, п. 2.9.8, С. 411) визначали за допомогою тестера міцності таблеток моделі РТВ 311Е, фірма «Pharma Test», Німеччина. Для таблеток діаметром 12 мм цей показник повинен бути не меншим ніж 50 Н.

Мікробіологічна чистота нестерильних лікарських засобів визначається відповідно до вимог ДФУ (п. 2.6.12 та п. 2.6.13) шляхом кількісного аналізу мікроорганізмів. Для таблеток «Кароцетин» методом глибинного висівання проводили визначення загального числа аеробних мікроорганізмів (ТАМС): 10^3 КУО/г. Максимально допустиме значення: 2000 та загального числа дріжджових та плісневих грибів (ТУМС): 10^2 КУО/г. Максимально допустиме значення: 200. Проведені випробування дозволяють встановити відповідність лікарського засобу регламентованим критеріям мікробіологічної чистоти.

Для ідентифікації моркви посівної екстракту густого та кверцетину запропоновано метод тонкошарової хроматографії та інфрачервоної спектроскопії з перетворенням Фур'є.

Кількісне визначення проводили методом ультрафіолетової спектроскопії. *Визначення вмісту суми каротиноїдів у перерахунку на β -каротин.* Випробуваний розчи: Зважували 20 таблеток і визначали середню масу таблеток. 1,000 г порошку розтертих таблеток (точна наважка), поміщають у конічну колбу з притертою пробкою місткістю 100 мл, додають 50 мл етанолу (70%) Р та перемішували до однорідності. Отриманий розчин переносили у ділільну лійку об'ємом 250 мл. Склянку промивали три рази двома порціями по 20 мл та однією порцією по 10 мл етанолом (70%), після чого здійснювали інтенсивне струшування протягом 5 хв та залишали для розшарування фаз. Відфільтровували гексановий шар у мірну колбу місткістю 25 мл крізь паперовий фільтр, що містив 3 г натрію сульфату безводного. Екстракцію повторювали із застосуванням 10 мл та 5 мл гексану. Після цього гексаном доводили об'єм розчину до позначки та промивали фільтр із натрію сульфатом для забезпечення повного перенесення екстракту.

Стандартний розчин: 0,3600 г (точна наважка) стандартного зразку калію дихромату поміщують у мірну колбу ємністю 1000 мл, та додають воду очищену Р до позначки і ретельно перемішують. За інтенсивністю забарвлення отриманий розчин еквівалентний розчину, що містить 0,00208 мг β -каротину в 1 мл.

Вміст суми каротиноїдів ($X_{\text{мкг/г}}$) у перерахунку на β -каротин розраховували за формулою (2.15), результати дослідження повторювали 6 разів.

$$X_{\text{мкг/г}} = \frac{A \cdot V \cdot 0,00208 \cdot 1000}{A_{\text{см}} \cdot m_{\text{н}}}, \quad (2.15)$$

де, A – оптична густина досліджуваного розчину за 450 нм;

$A_{\text{см}}$ оптична густина розчину калію дихромату за 450 нм;

0,00208 – кількість β -каротину в розчині в мг, який за забарвленням відповідає стандартному розчину калію дихромату;

V – об'єм розчину, що досліджується, мл;

$m_{\text{н}}$ – маса наважки, г.

Визначення суми флаваноїдів у перерахунку на кверцетин.

Випробований розчин: Зважували 20 таблеток і визначали середню масу таблеток. 1,000 г порошку розтертих таблеток (точна наважка), поміщають у конічну колбу з притертою пробкою місткістю 50 мл, додають 30 мл етанолу (40%) Р та настоюють протягом 2 годин, при періодичному перемішуванні. Отриману суміш фільтрують крізь паперовий фільтр «біла стрічка» в мірну колбу місткістю 50 мл, промивають колбу і залишок на фільтрі етанолом (40%) Р, доводять об'єм розчину тим самим розчинником до позначки і перемішують (розчин А).

1,0 мл розчину А поміщають у мірну колбу місткістю 25 мл, додають 5,0 мл 3% розчину алюмінію хлориду Р. 0,1 мл 0,1 М розчину хлористоводневої кислоти доводять об'єм розчину етанолом (40%) до позначки і перемішують.

Через 30 хв вимірюють оптичну густину отриманого розчину на спектрофотометрі за довжини хвилі в межах 330-400 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм, використовуючи в якості компенсаційного розчину розчин, що містить 1,0 мл розчину А, 0,1 мл 0,1 М розчину хлористоводневої кислоти, поміщений у мірну колбу місткістю 25 мл і доведений до позначки етанолом (40%) Р.

Вміст суми флавоноїдів ($X_{\text{мг/г}}$) у таблетках, у перерахуванні на кверцетин, обчислюють за формулою:

$$X_{\text{мг/г}} = \frac{A \cdot 50 \cdot 25 \cdot b}{200 \cdot m \cdot 1 \cdot (100 - W)} \quad (2.16)$$

де, А – оптична густина випробовуваного розчину;

200 – питомий показник поглинання комплексу кверцетину з алюмінієм хлоридом за довжини хвилі 367 нм;

m – маса наважки вмісту таблеток, у грамах;

b – середня маса вмісту таблеток, у грамах;

W – втрата в масі при висушуванні, у відсотках.

Фармакологічні дослідження. Гіполіпідемічну активність таблеток «Кароцетин» оцінювали на моделі гострої гіперліпідемії, яку відтворювали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення Твіну-80 у дозі 200 мг/100 г маси тіла тварини. Експериментальні дослідження проводили на білих нелінійних щурах-самцях масою тіла 220-240 г, отриманих із віварію Навчально-наукового інституту прикладної фармації НФаУ. Тварини утримувалися у віварію до чинних нормативних вимог: за температури повітря 21-24°C та відносної вологості не більше 60-70%. Щури перебували на стандартному харчуванні та воді – ad libitum. Перед початком досліджень вони

проходили семиденну акліматизацію у приміщенні для проведення випробувань.

Як препарати порівняння (ПП) використовували стандартні гіполіпідемічні препаратами з різними механізмами дії – таблетки «Вазостат-Здоров'я» (симвастатин, серія 3081022, виробництва ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків, Україна) у дозі 5 мг/кг, таблетки нікотинової кислоти (серія 80623, виробництва ПрАТ «Технолог», м. Умань, Україна) у дозі 180 мг/кг, настойка «Равісол» (серія UA/9617/01/01, виробництва ПрАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», м. Харків, Україна) у дозі 360 мг/кг. Дози препаратів порівняння розраховували, враховуючи коефіцієнти видової чутливості людини та щурів.

Висновки до розділу 2

1. У дисертаційному дослідженні обґрунтовано методологію та сформовано загальну концепцію, що базується на комплексному підході до створення нового комбінованого лікарського засобу у вигляді таблеток. Препарат поєднує кверцетин у складі твердих дисперсій та густий екстракт коренеплодів моркви посівної, які виступають активними фармацевтичними інгредієнтами з потенційною гіполіпідемічною та антиатерогенною дією.

2. На підставі критичного аналізу сучасних підходів до створення твердих дисперсій систематизованого основні методи їх одержання (плавлення, розчинення у розчиннику, гарячо-розплавна екструзія, ліофілізація, розпилювальне сушіння тощо) та визначено найбільш прийнятний метод для кверцетину – метод розчинення з подальшим випаровуванням розчинника, який є оптимальним для термолабільних субстанцій.

3. Науково обґрунтовано вибір таблетованої лікарської форми як найбільш раціональної для розроблюваного препарату, враховуючи, що таблетки становлять понад 70% усіх твердих лікарських форм та забезпечуть

точність дозування, стабільність складу, зручність застосування і тривали термін зберігання.

4. Охарактеризовано об'єкти дослідження: кверцетин дигідрат (виробник Changsha Jiayi Biochemical Co. Ltd, Китай; відповідність ЄФ), густий екстракт коренеплодів моркви посівної (отриманий методом фракційної мацерації при $\sim 60^{\circ}\text{C}$ у 80% етанолі), а також допоміжні речовини – полівінілпіролідон К-30, мікрокристалічну целюлозу-102, Neusilin US2, кроскармелозу натрію, кремнію діоксид колоїдний та магнію стерат.

5. Сформовано комплекс фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних та аналітичних методів дослідження, що включає спектрофотометрію, тонкошарову хроматографію, диференціальну скануючу калориметрію, рентгеноструктурний аналіз, оптичну мікроскопію, визначення фармакотехнологічних показників порошків та таблеток, тест розчинення та вивільнення, мікробіологічний контроль і фармакологічні дослідження на тваринних моделях.

РОЗДІЛ 3

КОМПЛЕКСНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТАБЛЕТОК ІЗ КВЕРЦЕТИНОМ ТА МОРКВОЮ ПОСІВНОЮ ЕКСТРАКТОМ ГУСТИМ

3.1 Маркетинговий аналіз асортименту гіполіпідемічних лікарських засобів, що знаходяться на фармацевтичному ринку України

У сучасній клінічній практиці фармакотерапія дисліпідемій має бути спрямована на корекцію патогенетичних процесів, що лежать в основі розвитку атеросклерозу. Основними терапевтичними цілями є зниження рівня ЛПНЩ, нормалізація концентрації тригліцеридів (ТГ) та підвищення вмісту ЛПВЩ. Згідно з актуальними рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology, ESC) та Європейського товариства з атеросклерозу (European Atherosclerosis Society, EAS), статини залишаються препаратами першої лінії у лікуванні дисліпідемій. Використання інших гіполіпідемічних засобів є доцільним у разі недостатньої ефективності, або непереносимості статинів, що відповідає принципам індивідуальної фармакотерапії [111, 112, 113, 114].

Важливим аспектом сучасної фармакотерапії дисліпідемій є забезпечення її доступності для широких верств населення. Економічні чинники впливають на вибір лікарських засобів, що зумовлює необхідність врахування співвідношення ефективності та вартості терапії. Особливого значення набуває використання препаратів українського виробника, які є більш економічно вигідними порівняно з ЛЗ закордонного виробництва.

Таким чином, економічна доступність у поєднанні з клінічною ефективністю є ключовим чинником у формуванні оптимальної тактики фармакотерапії атеросклерозу в Україні.

Згідно з даними Державного реєстру лікарських засобів України станом на 1 січня 2026 року на фармацевтичному ринку країни зареєстровано 210 лікарських засобів, що належать до групи С10 «Гіполіпідемічні препарати». Аналіз структури асортименту свідчить про домінування статинів, частка яких становить 81,40% від загальної кількості зареєстрованих препаратів. Другу за значимістю групу складають комбіновані гіполіпідемічні засоби – 15,12%. Значно меншу частку займають інші гіполіпідемічні препарати (1,94%) та інші препарати (0,78%). Секвестранти жовчних кислот та фібрати представлені найменшою кількістю позицій – по 0,39% кожна від загального асортименту (рис. 3.1) [115, 116, 117, 118, 119, 120].

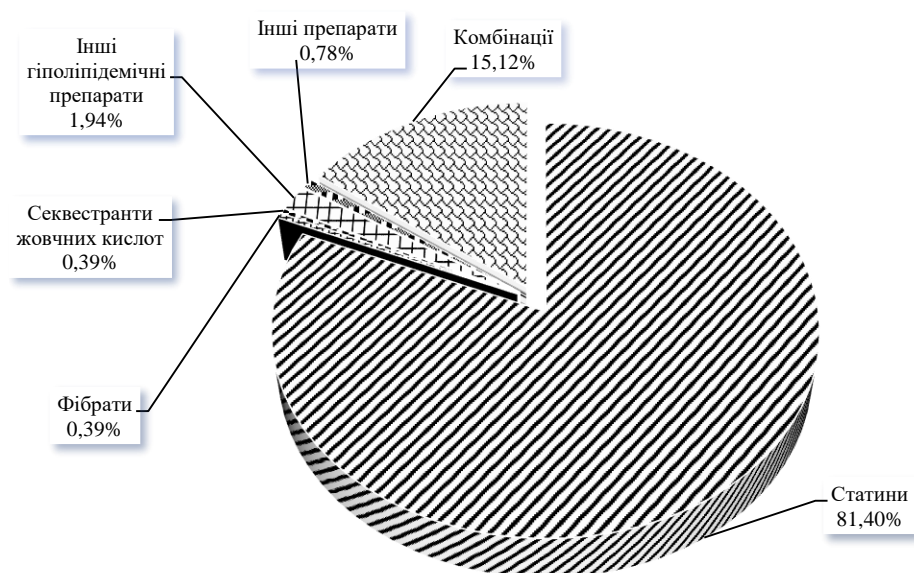


Рис. 3.1 Структура асортименту гіполіпідемічних лікарських засобів

Отже, фармацевтичний ринок України характеризується високою кількістю статинів, що підтверджує їх провідну роль у сучасній терапії атеросклерозу.

Вивчення структури асортименту фармацевтичного ринку України свідчить, що частка гіполіпідемічних ЛЗ вітчизняного виробництва становить

29,84% від загальної кількості. Решта препаратів є продукцією іноземних виробників, серед яких найбільшу частку займають ЛЗ, вироблені у Словенії (16,67%) та Індії (13,18%). Значний внесок у формування ринку також забезпечують препарати з Великої Британії (6,59%), Республіки Північна Македонія та Польщі – по 4,26%, Угорщини (3,88%) і Кіпру (3,10%). Незначну частку складають ЛЗ з Туреччини (2,71%), Німеччини (2,33%), Мальти та Франції – по 1,94%, США та Канади – по 1,55%. Найменшу частку складають препарати з Грузії, Ірландії, Іспанії та Швейцарії – по 1,16%, а також з Румунії та Чеської Республіки – по 0,78% (рис. 3.2).

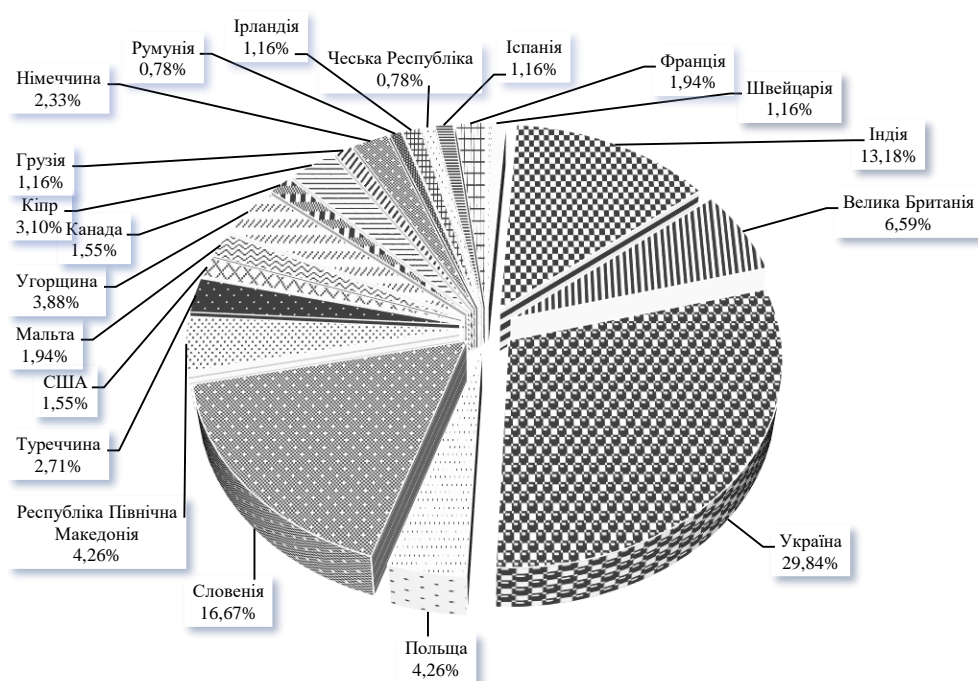


Рис. 3.2 Аналіз структури гіполіпідемічних засобів за країною-виробником

Таким чином, хоча частка гіполіпідемічних препаратів українського виробництва становить майже третину асортименту, ринок залишається орієнтованим переважно на імпорتنі ЛЗ, що свідчить про необхідність подальшого розвитку та розширення виробничих потужностей національної фармацевтичної галузі.

У межах державної програми «Доступні ліки» було встановлено наявність одного лікарського засобу з підгрупи інгібіторів 3-гідрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктази (ГМГ-КоА-редуктази), діючою речовиною якого є симвастатин [121]. Додатково з'ясовано, що програма охоплює 13 торгових найменувань цього цієї речовини, представлених у формі таблеток, вкритих оболонкою.

До цієї підгрупи входять препарати на основі діючої речовини розувастатин (53,30%), третину цієї підгрупи становлять ЛЗ на основі аторвастатину, частка яких становить 33,30%. Порівняно невеликий відсоток асортименту становлять препарати із діючою речовиною симвастатин (12,00%) та пітавастатин – 1,40% (рис. 3.3).

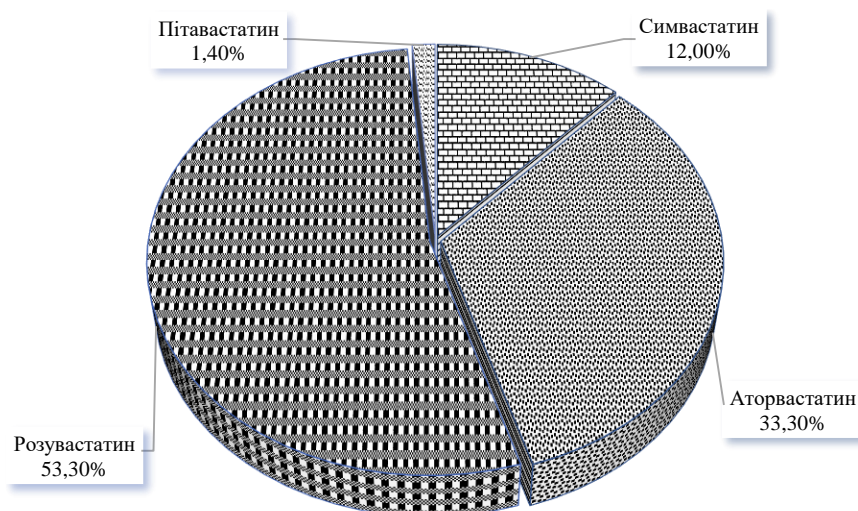


Рис. 3.3 Аналіз асортименту підгрупи інгібітори ГМГ КоА-редуктази

На підставі проведеного аналізу асортимент статинів у програмі «Доступні ліки» є обмеженим та представлений виключно лікарськими засобами на основі симвастатину, що характеризує структуру доступних гіполіпідемічних препаратів та визначає їхню роль у сучасній фармакотерапії.

На рисунку 3.4 представлено розподіл ЛЗ підгрупи інгібіторів ГМГ КоА-редуктази за країною-виробником. Згідно з отриманими даними, 31,43% препаратів виробляється в Україні, тоді як переважну частку (68,57%)

становлять лікарські засоби закордонного виробництва. Серед іноземних виробників найбільшу частку займають Індія (15,71%) та Словенія (14,29%). Значний внесок у формування ринку також мають Велика Британія (7,14%), Польща та Республіка Північна Македонія – по 5,24%, Кіпр (3,81%), Угорщина та Туреччина – по 3,33%. Меншу частку складають препарати із США (1,90%), Канади, Ірландії, Швейцарії та Грузії – по 1,43%, а також з Мальти, Німеччини та Румунії – по 0,95%.

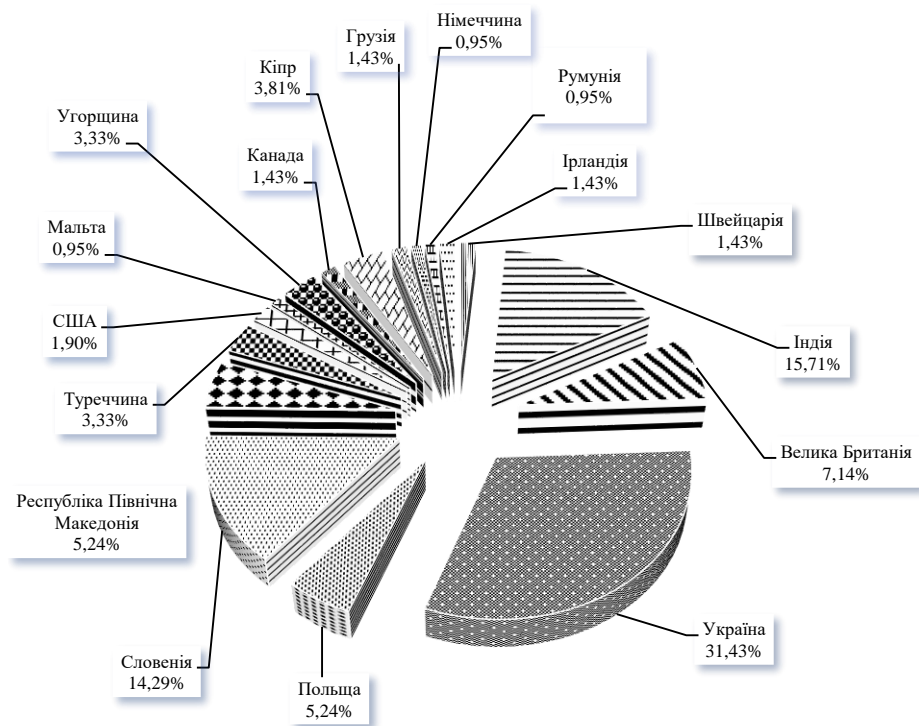


Рис. 3.4 Аналіз структури підгрупи інгібітори ГМГ КоА-редуктази за країною-виробником

Отже, структура інгібіторів ГМГ КоА-редуктази в Україні характеризується значною часткою імпортованих препаратів, при цьому вітчизняні виробники забезпечують близько третини асортименту.

Для підвищення ефективності фармакотерапії атеросклерозу доцільним є застосування комбінованих ЛЗ. Оскільки такі препарати містять декілька АФІ, їх фармакологічний ефект настає швидше завдяки поєднанню різних

механізмів дії на патогенетичні ланки атеросклеротичного процесу [122, 123, 124, 125].

За результатами аналізу було встановлено, що на фармацевтичному ринку України зареєстровано 16 комбінованих гіполіпідемічних препаратів, що становить 15,12% від загального асортименту. Найбільше представлені комбінації розувастатину з езетимібом (28,21%) та розувастатину з ацетилсаліциловою кислотою (20,51%). Також на ринку присутні ЛЗ, що містять поєднання аторвастатину, амлодипіну та периндоприлу (12,82%), розувастатину, периндоприлу та індапаміду (10,26%), а також розувастатину з валсартаном (10,26%). Меншу частку становлять комбінації аторвастатину, ацетилсаліцилової кислоти та раміприлу (7,69%), тоді як препарати на основі аторвастатину з езетимібом та аторвастатину з амлодипіном складають по 5,13% (рис. 3.5).

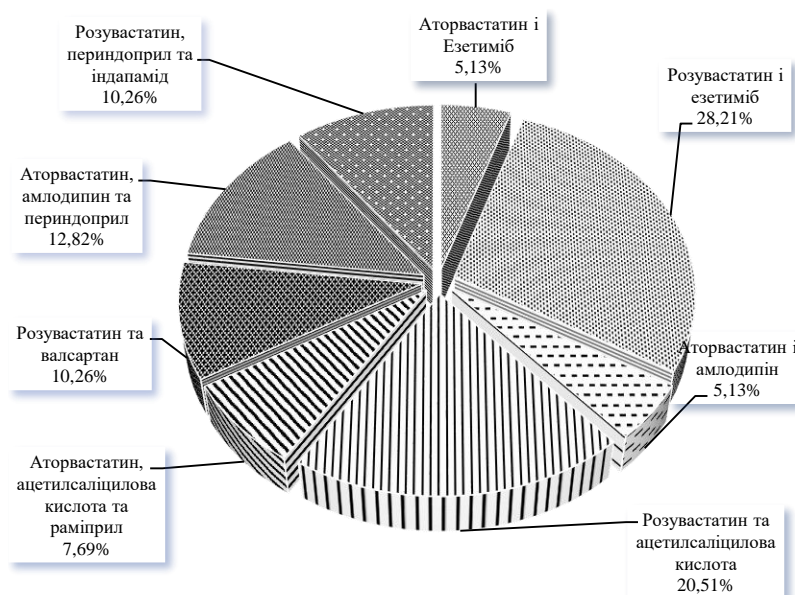


Рис. 3.5 Аналіз асортименту комбінованих гіполіпідемічних засобів

Таким чином, частка комбінованих гіполіпідемічних препаратів у структурі фармацевтичного ринку України є відносно невеликою, проте їх асортимент характеризується різноманітністю комбінацій, що свідчить про поєднання кількох терапевтичних механізмів у межах одного лікарського засобу.

На рисунку 3.6 представлено розподіл комбінованих гіполіпідемічних засобів за країною-виробником. Частка препаратів українського виробництва становить 23,08%. Серед закордонних виробників найбільшу частку займає Словенія (33,33%), Франція (12,82%) та Іспанія (7,69%). Значну частку також складають ЛЗ з Великої Британії, Угорщини, Мальти та Чеської Республіки – по 5,13%. Найменше представлені препарати німецького виробництва, частка яких становить 2,56% від аналізованої підгрупи.

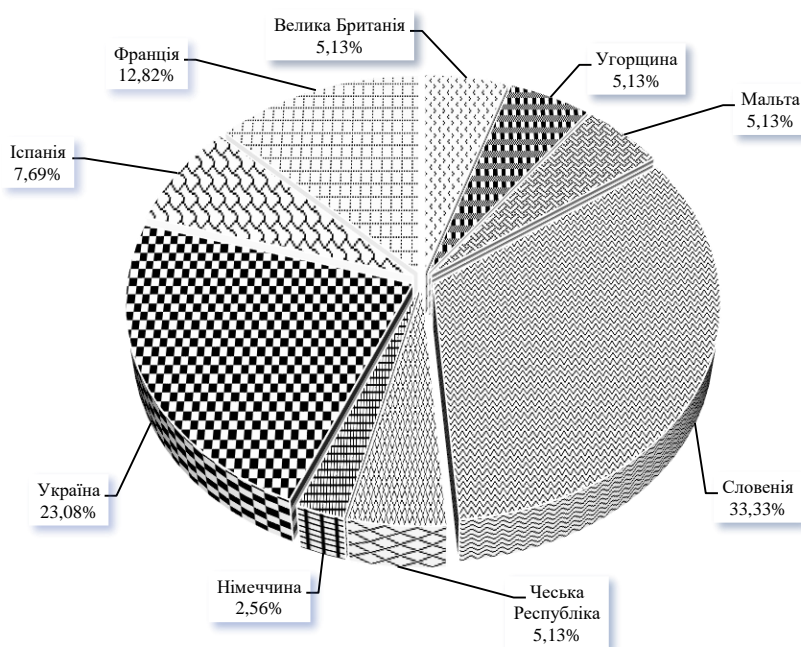


Рис. 3.6 Аналіз структури комбінованих гіполіпідемічних засобів за країною-виробником

Отже, структура постачання комбінованих препаратів за країною-виробником характеризується домінуванням імпортних виробників.

За результатами аналізу встановлено, що ЛЗ групи С10 характеризуються значною різноманітністю з лікарськими формами. На фармацевтичному ринку України вони представлені у шести формах. Найбільшу частку займають таблетки, вкриті плівковою оболонкою (91,41%). Менше становлять тверді капсули (5,08%), таблетки без оболонки (1,95%),

м'які капсули (0,78%), а також таблетки, вкриті оболонкою та порошок для приготування оральної суспензії – по 0,39% (рис. 3.7).

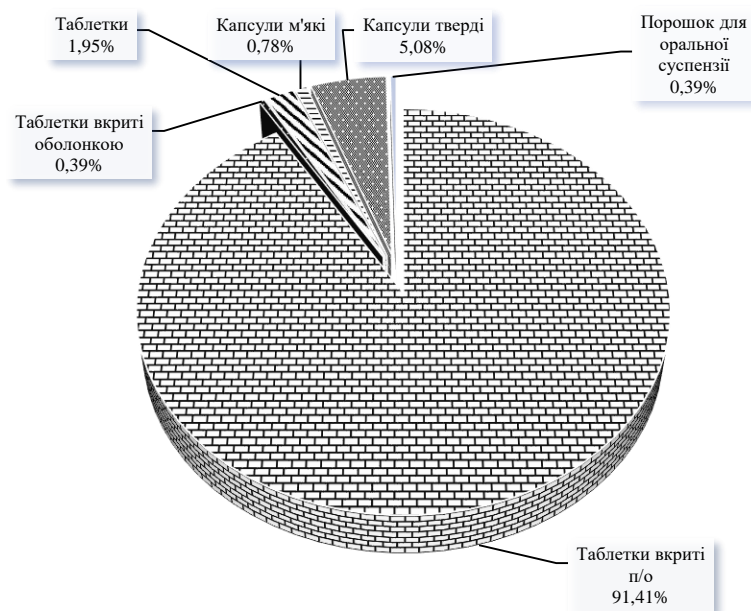


Рис. 3.7 Структура ринку лікарських засобів, які використовуються для лікування атеросклерозу в залежності від лікарських форм

Таким чином, асортимент препаратів групи С10 характеризується домінуванням таблетованих форм, вкритих плівковою оболонкою.

У таблиці ДОДАТОК А наведено групи гіполіпідемічних препаратів відповідно до анатомо-терапевтичної-хімічної класифікацією (АТС), яка прийнята ВООЗ як міжнародний стандарт методології для систематизації лікарських засобів. Використання даної класифікації забезпечує можливість проведення порівняльних та статистичних досліджень у сфері споживання лікарських препаратів у різних країнах, а також дозволяє здійснити структурований аналіз асортименту гіполіпідемічних засобів за механізмом дії, що є важливим для фармакотерапії дисліпідемій [115].

Отже, аналіз класифікації гіполіпідемічних препаратів за АТС-системою показує, що найбільшою та клінічно значущою групою є інгібітори ГМГ КоА-редуктази, які мають доведену ефективність у зниженні рівня ХС та профілактиці ССЗ. Таким чином, саме статини є препаратами першої лінії у

фармакотерапії дисліпідемій, тоді як інші групи препаратів доповнюють терапевтичні можливості.

Для більш детальної характеристики гіполіпідемічних препаратів було проведено порівняльний аналіз, результати якого наведено у таблиці ДОДАТОК Б відображено діючі речовини, форму випуску, цінові діапазони, а також основні переваги та недоліки препаратів. Це дає можливість оцінити доступність лікарських засобів для пацієнтів та визначити їхнє місце у сучасній клінічній практиці.

Таким чином, порівняльний аналіз гіполіпідемічних препаратів засвідчив різноманітність асортименту за діючими речовинами, формою випуску та ціновими категоріями. Доступність препаратів для пацієнтів визначається для пацієнтів не лише їхньою клінічною ефективністю, але й економічними чинниками.

3.2 Вивчення фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей активних фармацевтичних інгредієнтів

При розробці та виробництві твердих лікарських форм важливе значення мають фізико-хімічні характеристики субстанції. До найбільш критичних належать розмір і форма частинок, мікроструктура їхньої поверхні, механічні властивості та електричний заряд. З огляду на це, на початковому етапі створення лікарської форми необхідним є вивчення фізичних властивостей субстанції, зокрема вивчення форми та розміру частинок, а також їх співвідношення (рис. 3.8 та 3.9) [126, 127, 128].

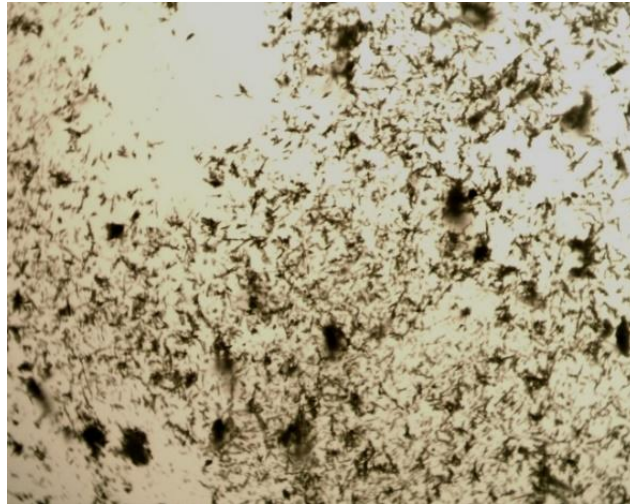


Рис. 3.8 Форма та розмір часток кверцетину, x90

Проаналізувавши дані з рис. 3.8 було встановлено, що кверцетин належить до полідисперсних систем. Кристали характеризуються анізотричною будовою та мають гольчасту форму. Здатні утворювати невеличкі агломератні комплекси. Лінійні розміри частинок варіюють у межах від 0,02 до 0,05 мкм, що свідчить про їхню дрібнодисперсність. Фактор форми становить 0,5, що підтверджує наявність вираженої анізотричності частинок.

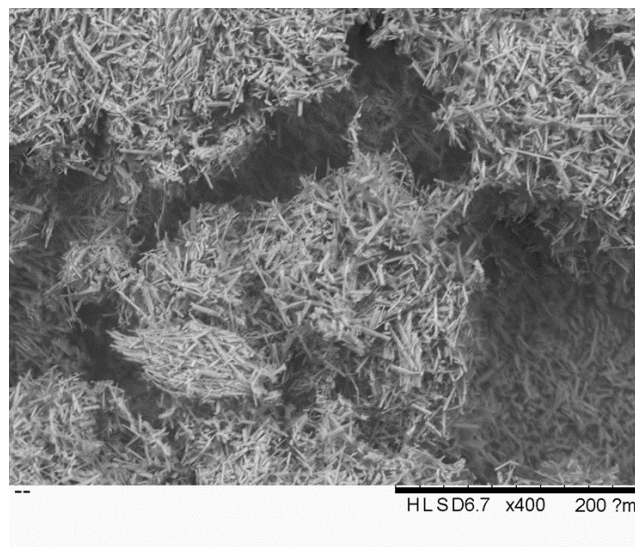


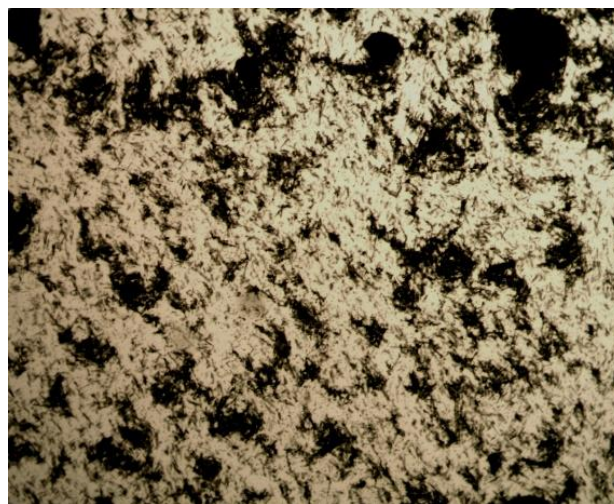
Рис. 3.9 Мікроскопічний аналіз субстанції кверцетину за допомогою СЕМ

За результатами мікроскопічного дослідження (рис. 3.9) встановлено, що субстанція кверцетину характеризується високим ступенем агломерації частинок. Поверхня зразка вкрита щільно з'єднаними кристалічними утвореннями, що ускладнює візуалізацію окремих частинок. Кристали мають переважно голчасту форму з варіативною довжиною та незначною товщиною, що є типовим для даного флавоноїду. Спостерігається також наявність агрегатів, утворених з декількох переплєтених кристалів, що утруднює однорідне розподілення субстанції в подальших фармацевтичних формах. Така морфологія може впливати на технологічні властивості кверцетину, зокрема на ступінь його розчинності, швидкість вивільнення та біодоступність.

На наступному етапі дослідження було визначено розчинність кверцетину у різних середовищах. Як розчинники використовували воду очищену, соняшкову олію та спирт етиловий 96% (рис. 3.10).



Вода очищена



Соняшнікова олія



Спирт етиловий 96%

Рис. 3.10 Розчинність кверцетину у різних середовищах, яка було визначена за допомогою мікроскопічного методу, $\times 90$

Як видно з рис. 3.10, кверцетин у суміші з водою утворює міцні агломератні комплекси. Це перешкоджає проникненню води очищеної всередину кристалів, унаслідок чого частинки не змочуються розчинником. Лінійний розмір частинок становить близько 0,03 мкм, фактор форми – 2, що свідчить про виражену анізотричність.

При дослідженні кристалічних частинок кверцетину у суміші з соняшниковою олією було встановлено, що система також утворює значну кількість міцних агломератних комплексів. Це знижує здатність розчинника до змочування кристалів. Розмір частинок варіює в межах від 0,01 до 0,1 мкм, фактор форми становить 1.

Кристалографічні дослідження кверцетину у суміші з етиловим спиртом 96% показали утворення незначних агломератних комплексів. Проте з часом відбувається змочування кристалів спиртом, що свідчить про початок процесу розчинення. У результаті спостерігається повна зміна форми та розміру частинок, що підтверджує їхнє повне розчинення у спирті. Лінійний розмір частинок становить близько 0,01 мкм, фактор форми – 0,5.

Таким чином, результати дослідження свідчать, що кверцетин практично не розчинний у воді очищеній та соняшковій олії, але здатен

добре розчиняється у спирті, що надає перспективи для подальшого використання таких систем при розробці твердих дисперсій кверцетину.

Подальше дослідження було спрямоване на вивчення фармакотехнологічних характеристик кверцетину [129].

Результати дослідження наведені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Фармакотехнологічні показники кверцетину

Параметри	Показники
Насипна щільність (ρ_H), г/мл	$0,23 \pm 0,01$
Насипна щільність після усадки (ρ_{yc}), г/мл	$0,43 \pm 0,01$
Коефіцієнт Гауснера	$1,87 \pm 0,01$
Показник Кара	$46,53 \pm 1,12$
Кут природного укосу, °	$65,01 \pm 1,03$
Плинність, г/с	$6,24 \pm 0,01$
Вміст вологи, %	$1,92 \pm 0,02$

Отримані результати насипної щільності до усадки ($\rho_0=0,23 \pm 0,01$ г/мл) та після усадки ($\rho_{1250}=0,43 \pm 0,01$ г/мл) свідчать про те, що кверцетин належить до легких порошків. На підставі отриманих даних були розраховані показник Карра $46,53 \pm 1,12\%$ і коефіцієнт Гауснера $1,87 \pm 0,01$, можна зробити висновок про незадовільну плинність ($6,24 \pm 0,01$ г/с), що корелює з високим значенням кута природного укосу ($65,01 \pm 1,03^\circ$). Це вказує на можливі труднощі при формуванні таблеткової маси та ризик розшарування під час технологічного процесу.

Отже, результати проведених досліджень свідчать про необхідність модифікації фармакотехнологічних показників кверцетину з метою створення лікарського засобу належної якості.

Наступним кроком дослідження було вивчення моркви посівної коренеплодів екстракту густого. Метою цього етапу є визначення його фізико-хімічних властивостей, які можуть по впливати на процес створення твердих лікарських форм (рис. 3.11).



Рис. 3.11 Мікрофотографія моркви посівної коренеплодів екстракту густого

За результатами (рис. 3.11) можна побачити, що екстракт має неоднорідну структуру з механічними включеннями різної форми, що мають гладеньку поверхню. Лінійний розмір часток варіює в межах від 0,01 до 0,07 мкм. Фактор форми – 1,16.

На наступному етапі було досліджено вологість моркви посівної коренеплодів екстракту густого (МПКЕГ) та зразки суміші екстракту з допоміжними речовинами. Вологість МПКЕГ становить 17,9%. Кількість екстрактивних речовин 82,1%. За органолептичними показниками це маса темно-коричневого кольору густа, тягуча та має специфічний запах.

3.3 Обґрунтування вибору складу твердих дисперсій кверцетину з метою підвищення його біодоступності

Для проведення подальших досліджень були підготовлені зразки твердих дисперсій кверцетину з використанням різних носіїв. Склад отриманих зразків наведено у таблиці 3.2 [130].

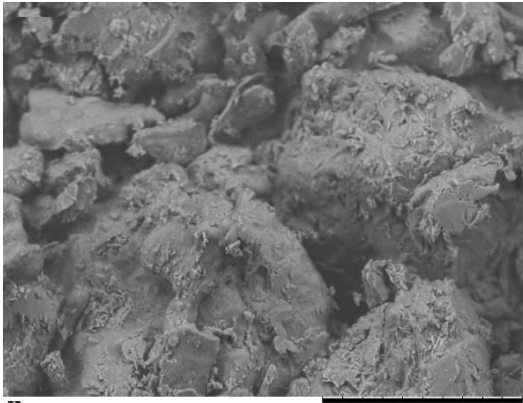
Таблиця 3.2

Склад зразків твердих дисперсій

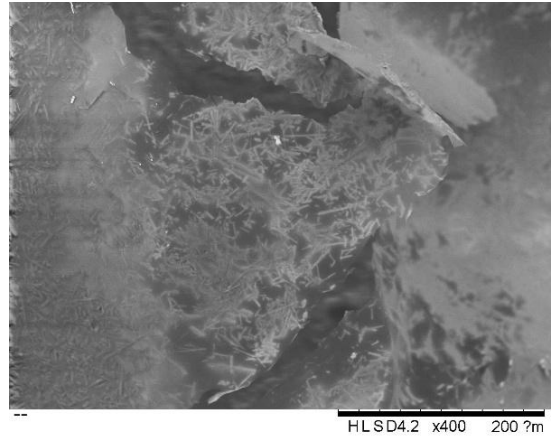
№ зразка	Носій, що використовується
№1	ПЕГ-4000
№2	ГПМЦ
№3	Манітол
№4	ПВП К30
№5	Цетостеариловий спирт

Наважку кверцетину диспергували зі спиртом етиловим 96%. Окремо готували розплав носія за температури 55 °С (для зразків №1 та №5) або розчин носія за температури 40°С (для зразків №2, №3 та №4) при швидкості якірної мішалки 350 об/хв протягом 30 хв. Після змішували розчин кверцетину з носієм при швидкості 150 об/хв (10 хв). Висушували в сушильній шафі за температури 40°С при вакуумуванні до глибини вакууму -1 бар до залишкової вологи $19\pm 0,02$ %. Далі додавали мікрокристалічну целюлозу-102 при постійному перемішуванні до отримання однорідної маси (20 хв, 50 об/хв) і досушували до вологості $2,56\pm 0,02\%$. Потім подрібнювали та калібрували. Зразки твердих дисперсій кверцетину готувалися у співвідношенні АФІ-носій 1:1 для вибору оптимального носія та вивчення впливу біофармацевтичних та фізико-хімічних властивостей кверцетину.

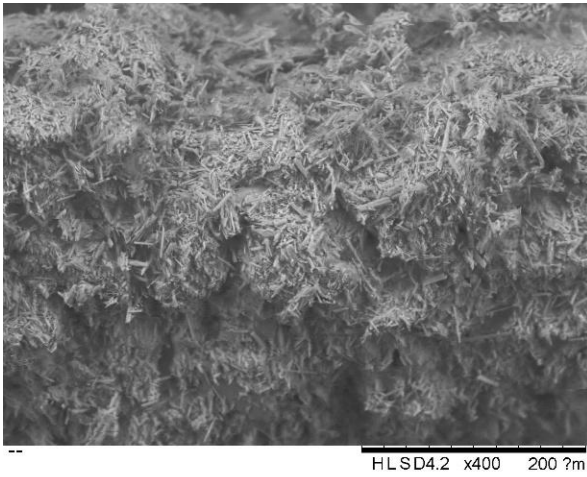
Було проведено мікроскопічне дослідження отриманих зразків із застосуванням скануючої електронної мікроскопії з метою виявлення морфологічних змін у твердих дисперсіях кверцетину. Отримані результати (рис. 3.12).



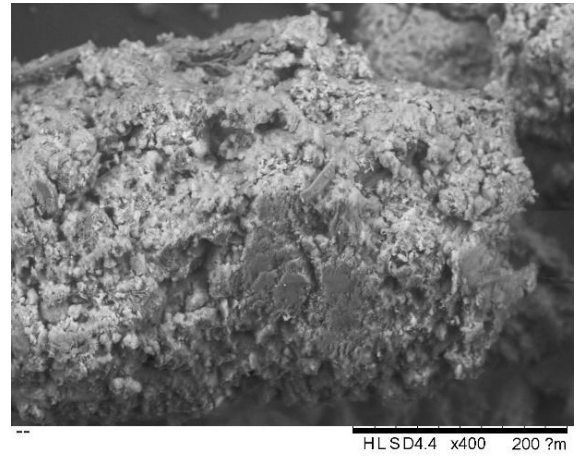
А



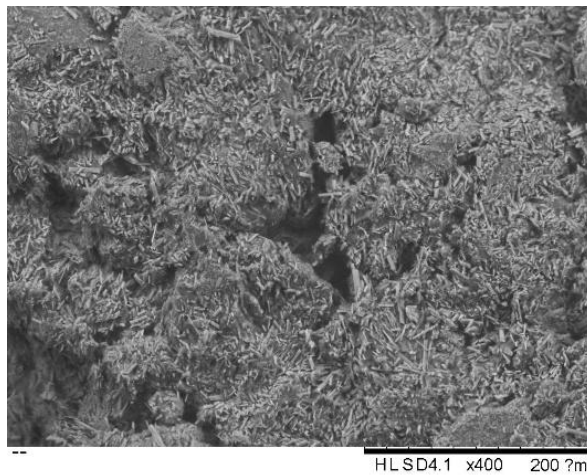
Б



В



Г



Д

Рис. 3.12 Мікроскопічний аналіз твердих дисперсій кверцетину за допомогою СЕМ (зразок А – №1, Б – №2, В – №3, Г – №4, Д – №5)

На рисунку 3.12А–Д представлено результати мікроскопічного аналізу твердих дисперсій кверцетину, на яких чітко видно рівномірне розподілення частинок кверцетину на поверхні носія. У зразку №2 (рис.3.12Б), де в якості носія використовувався ГПМЦ, спостерігається формування плівки навколо частинок субстанції, що свідчить про гелеутворюючі властивості носія. У зразку №4 (рис. 3.12Г) спостерігається утворення однорідної маси, що свідчить про перебування кверцетину у розчиненому стані. Така морфологія може бути результатом повної або часткової аморфізації речовини в присутності відповідного носія, а саме ПВП К30, що сприяє покращенню однорідності композиції та потенційно – її розчинності. У всіх інших випадках таке явище не спостерігалось, за винятком зразка №5 (рис. 3.12Д), де внаслідок аморфного стану формуються щільні скупчення цетостеарилового спирту з кверцетином, що потенційно може уповільнювати вивільнення діючої речовини з твердої дисперсії.

Вплив високої температури здатен змінювати структуру субстанції кверцетину, що може викликати деякі труднощі при формуванні твердих дисперсій, тому для визначення поведінки субстанції під час кристалізації, плавлення або аморфних перетворень були проведені термоаналітичні дослідження та диференціально-сканувальна калориметрія (рис.3.13 та 3.14).

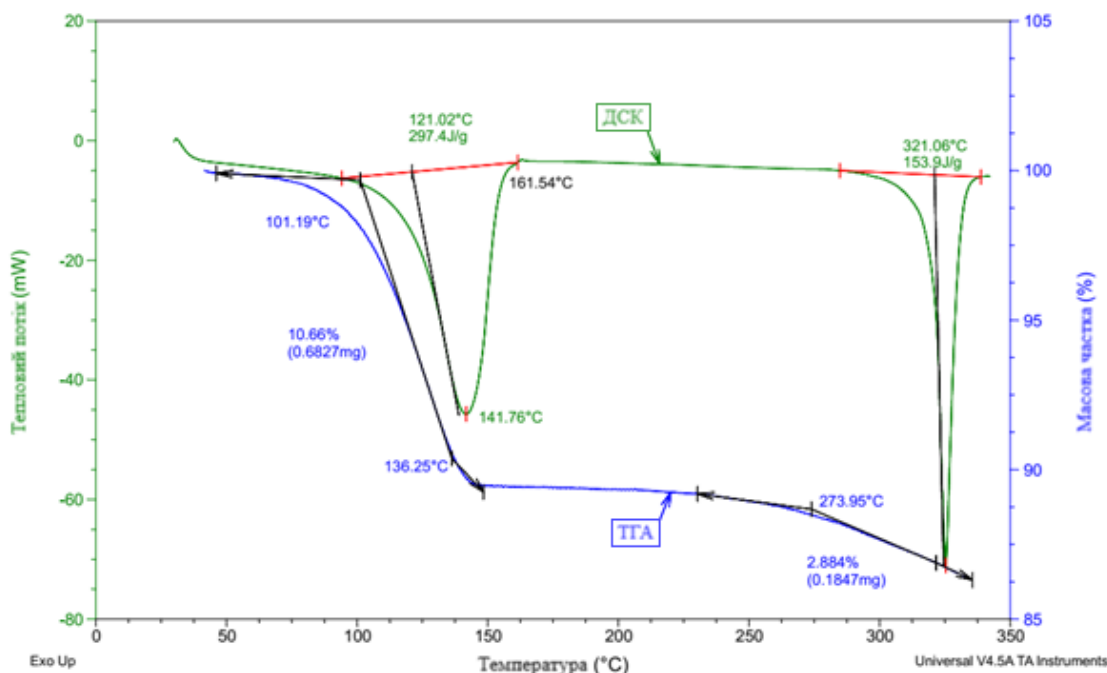


Рис. 3.13 Результати термографічного аналізу субстанції кверцетину

Термічний аналіз (рис. 3.13) продемонстрував кілька характерних термічних подій. У діапазоні температур 101,19–136,25°C спостерігається зниження маси зразка на 10,66% (за даними термогравіметричного аналізу, ТГА), що супроводжувалося появою широкого ендотермічного піку на термограмі диференціально-сканувальної калориметрії (ДСК) з початком при 121,02°C; зазначене вище, ймовірно, пов'язане з випаровуванням вологи з досліджуваної речовини.

Наступною подією є термічна деградація, яка починається при 273,95°C, згідно з даними ТГА. Проте до досягнення фінальної температури сканування маса зразка зменшилася лише на 2,88%, що вказує на відносну термічну стабільність основної маси речовини на цьому етапі нагрівання.

Останньою зареєстрованою подією є плавлення кверцетину, що проявляється у вигляді гострого ендотермічного піку на ДСК-кривій з початком при 321,06°C. Відповідна ентальпія плавлення становить 153,9 Дж/г.

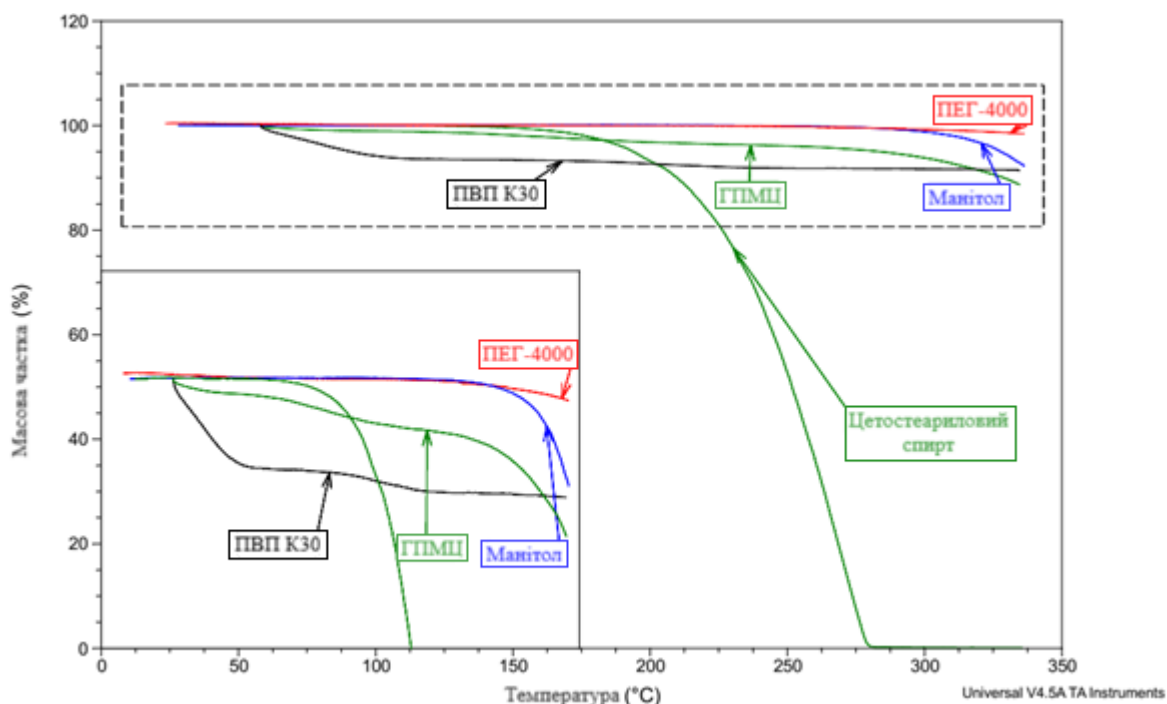


Рис. 3.14 Результати термографічного аналізу твердих дисперсій кверцетину

Термогравіметричний аналіз виявив, що термічна стабільність ексципієнтів зменшується у ряді ПЕГ 4000 > ПВП К30 > манітол > ГПМЦ > цетостеариловий спирт. Для ПЕГ 4000, що є найбільш термостабільним серед досліджуваних зразків, загальна втрата маси в усьому температурному проміжку сканування становила лише 0,72%. ПВП К30 втратив 6,14% у проміжку 60,89-99,02°C (очевидно, за рахунок термічного відщеплення води – як відомо, ПВП є дуже гігроскопічним), але до кінця сканування сумарна втрата у масі склала 8,48%, тобто за виключенням дегідратації – лише 2,34%. Манітол на його термогравіметричній кривій не містить жодних ознак втрати маси через дегідратацію, що вказує на те, що субстанція не є гігроскопічною; початок термічної деградації визначено при 314,62°C з рівнем розкладання до кінцевої температури 7,66%. ГПМЦ характеризується двоступінчастою дегідратацією – 0,97% у межах 61,56-78,73°C та 2,59% у діапазоні 137,97-195,84°C; температурою початку розкладання можна вважати 288,20°C, до фінальної температури рівень розкладання становить 7,72% (загальна втрата у

масі у діапазоні сканування – 11,26%). Цетостеариловий спирт зазнає повної термічної деградації, яка розпочинається при 227,20°C та закінчується при 278,72°C, а тому при ДСК-визначенні ентальпії плавлення кверцетину у твердих дисперсіях відбудеться розкладання цетостеарилового спирту ще до точки плавлення кверцетину.

Отже, за результатами ДСК-визначення можна зробити висновок, що ПЕГ-4000 має найвищу термічну стабільність серед досліджених речовин. Він рекомендований як основний носій при отриманні твердої дисперсії термічним методом (наприклад, плавлення). ПВП К-30 та ГПМЦ мають обмежену термостабільність, але все ще можуть застосовуватись у технологіях з контрольованим або низьким нагріванням (наприклад, розчинення-висушування). Манітол проявляє помірну стабільність і може бути використаний у певних умовах, зокрема для швидкорозчинних форм.

З метою оцінки ефективності різних допоміжних речовин щодо створення аморфного стану кверцетину, було досліджено чотири зразки твердих дисперсій, що відрізнялися як складом, так і кількісним вмістом АФІ. Методом ДСК було визначено ентальпію плавлення, температуру початку плавлення (T_{onset}), а також розраховано кількість кристалічної та аморфної форм АФІ в кожному зразку (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

**Визначення ступеню аморфізації кверцетину у складі дисперсій з
різними носіями**

№ зразка та склад	Плавлення кверцетину		Кількість АФІ в аморфному стані в дисперсії, %
	Ентальпія, Дж/г	T _{onset}	
№ 1: кверцетин (43,10%) + ПЕГ 4000	25,36	252,62	26,63% (або 61,77% у перерахунку на 100% АФІ)
№ 2: кверцетин (53,19%) + ГПМЦ	40,59	254,60	26,82% (або 50,42% у перерахунку на 100% АФІ)
№ 3: кверцетин (50,00%) + манітол	25,47	247,01	33,45% (або 66,90% у перерахунку на 100% АФІ)
№ 4: кверцетин (50,00%) + ПВП К30	5,760	265,61	46,28% (92,51% у перерахунку на 100% АФІ)

У зразку №1 ентальпія плавлення становила 25,36 Дж/г при T_{onset} 252,62°C. Визначено, що 26,63% АФІ знаходиться в аморфному стані, що відповідає 61,77% аморфізації при перерахунку на 100% АФІ. Використання

ПЕГ-4000 забезпечує помірну стабілізацію аморфної форми кверцетину, ймовірно, за рахунок формування водневих зв'язків між компонентами. Такий результат пов'язаний із частковим розчиненням кверцетину в носії з утворенням твердого розчину або молекулярної дисперсії.

Зразок №2 характеризується ентальпією 40,59 Дж/г та температурою початку плавлення 254,60°C. Аморфна частка АФІ у складі дисперсії становить 26,82%, що відповідає 50,42% у перерахунку на 100% АФІ. Попри високу ентальпію, ефективність аморфізації виявилася дещо нижчою, що може бути зумовлено більш вираженою кристалічністю самого полімерного носія.

Зразок №3 показує ентальпію плавлення 25,47 Дж/г і найнижчу температуру плавлення серед усіх зразків – 247,01°C. Аморфна частка становить 33,45% (66,90% на 100% АФІ), що вказує на кращу здатність манітолу інгібувати кристалізацію кверцетину, ймовірно, через створення часткового механічного бар'єра на молекулярному рівні. Можливо, через фізичне замороження структури або сприятливу взаємодію з АФІ.

Зразок №4 характеризується найменшою ентальпією плавлення – 5,760 Дж/г, що є індикатором суттєвого зменшення кристалічної складової. T_{onset} становить 265,61°C – найвища серед усіх зразків. Аморфна форма кверцетину досягає 46,28% у зразку, що відповідає 92,51% у перерахунку на 100% АФІ. Ці дані свідчать про високу ефективність ПВП К30 як носія для формування аморфного стану кверцетину, що, ймовірно, зумовлено здатністю полівінілпіролідону утворювати сильні водневі зв'язки з гідроксильними групами АФІ та високою диспергувальною здатністю.

Отже, результати термічного аналізу показали, що тип допоміжної речовини суттєво впливає на ступінь аморфізації кверцетину в складі твердих дисперсій (рис. 3.15).

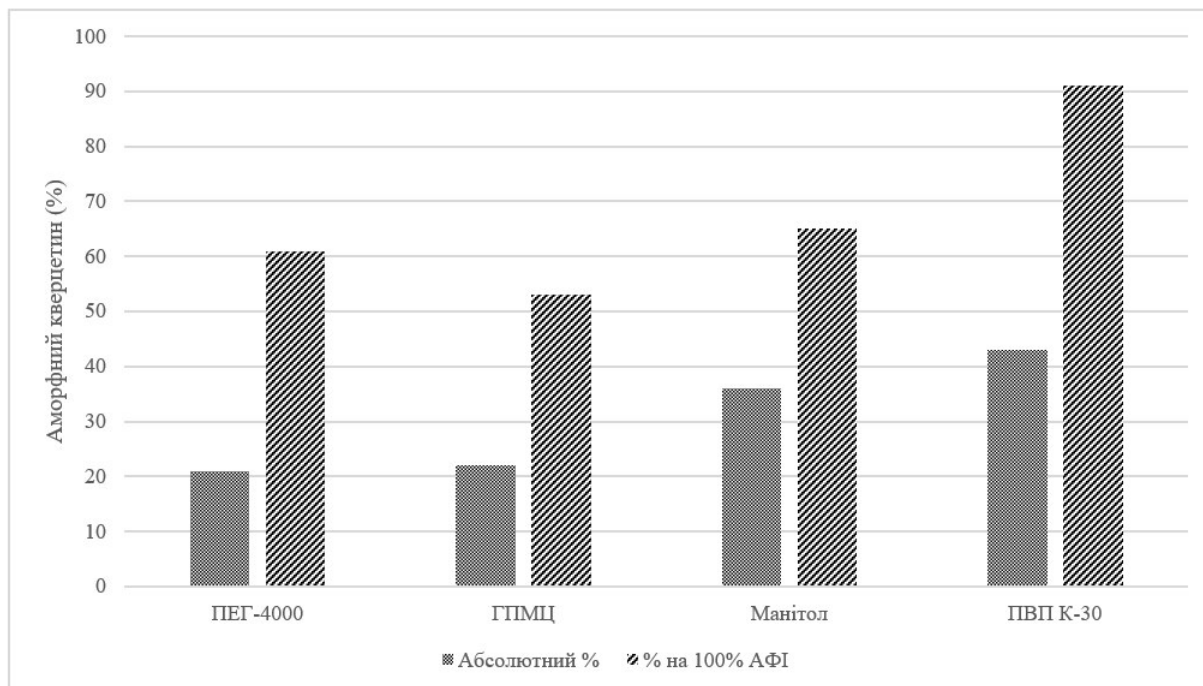


Рис. 3.15 Ступінь аморфізації кверцетину в складі твердих дисперсій

Найвищий рівень аморфного стану кверцетину досягнуто у зразку з полівінілпіролідом (№4), де аморфна фаза становить 92% у перерахунку на 100% АФІ. Це свідчить про високу афінність ПВП К30 до кверцетину та наявність молекулярних взаємодій, що перешкоджають кристалізації. Високі значення ентальпії та низький відсоток аморфної фази у зразках з ПЕГ-4000 ГПМЦ (№1, №2 відповідно) вказують на менш ефективну аморфізацію. ПЕГ-4000 посідає проміжне місце і може бути рекомендований при необхідності комбінованих властивостей (розчинність + стабільність). Манітол у зразку №3 продемонстрував також проміжну ефективність, однак поступається ПВП К30 за ступенем стабілізації аморфної фази [131]. Отримані дані можуть бути використані при розробці твердих дисперсій кверцетину з покращеними біодоступністю та стабільністю.

Далі був визначений (рис. 3.16) приріст маси зразків твердих дисперсій. Як носій використовували: №1 – ПЕГ-4000, №2 – ГПМЦ, №3 – маннітол, №4 – ПВП К30, №5 – цетостеариловий спирт. За попередніми результатами було визначено, що кверцетин відноситься до класу речовин з низькою

гігроскопічністю [132]. Результати експерименту, які відображають фактичне збільшення маси зразків в залежності від відносної вологості повітря (ВВ), представлені на рисунку 3.16. Як видно з рис. 3.16, тип носія істотно впливає на рівноважний рівень вологи, особливо при значеннях ВВ вище 80%. Найнижчі значення зафіксовані для зразка № 5, найвищий для зразків № 1 і № 4, тоді як зразок № 2 демонструє проміжний результат. Зокрема, у зразку № 1, при досягненні тиску насиченої пари рівноважний вміст вологи був порівняним із сухою масою [133, 134].

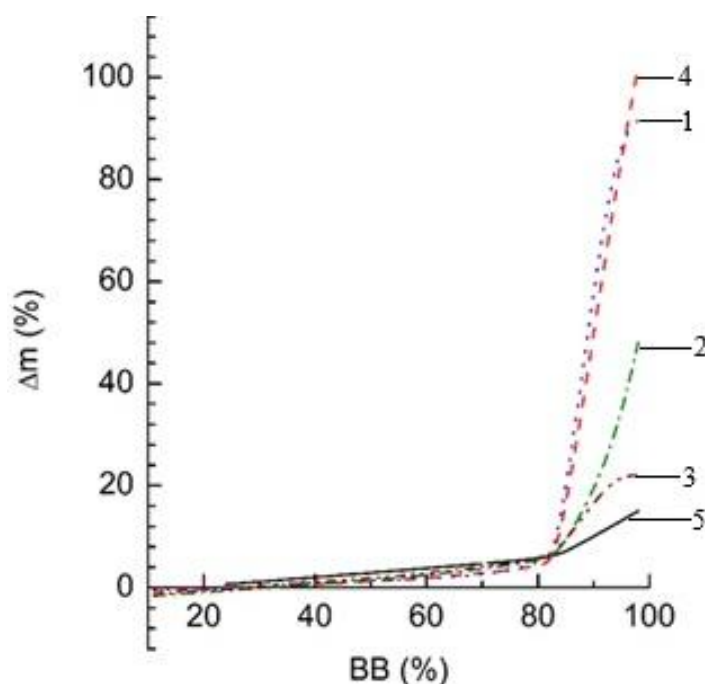


Рис. 3.16 Питомий приріст маси зразків № 1-5 у залежності від відносної вологості повітря

На рис. 3.16 чітко видно різке відхилення кривих сорбції для твердих дисперсій, що свідчить про зміну поверхні поглинання, пов'язану зі зміною дисперсного стану частинок. Зразки №1 і №4 мають найвищу гігроскопічність, що корелює з високим ступенем аморфізації та покращеною розчинністю.

Встановлено, що зразок із цетостеариловим спиртом не чинить суттєвого впливу на розчинність, що робить подальше дослідження його впливу на речовини недоцільним.

За даними визначення питомого приросту маси зразків був розрахований коефіцієнт гігроскопічності (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Значення коефіцієнту гігроскопічності зразків

Зразок	Δm (%)	Кг (оцінка)
№1	90	4,5
№2	25	1,25
№3	70	3,5
№4	110	5,5
№5	15	0,75

Отже, покращення розчинності тісно пов'язане з підвищенням гігроскопічності, що є непрямим маркером аморфізації АФІ у дисперсіях. Таким чином, висока гігроскопічність досліджуваних зразків є насамперед результатом наявності гідроксильних груп, які не повністю залучені до міжмолекулярних взаємодій. Це, у свою чергу, може служити показником внутрішнього стану твердих дисперсій і ступеня їх ущільнення. Кількість адсорбованої вологи в конкретних умовах залежить від структури носія і механізму поглинання, що супроводжує процес сорбції. Крім того, відомо, що гігроскопічність зростає зі зменшенням розміру частинок це дозволяє припустити, що частинки твердих дисперсій мають значно менший розмір порівняно з вихідною речовиною.

Далі проведено рентгеноструктурний аналіз кверцетину та його ТД, результати якого узгоджуються з попередніми термографічними дослідженнями (рис. 3.17–3.18).

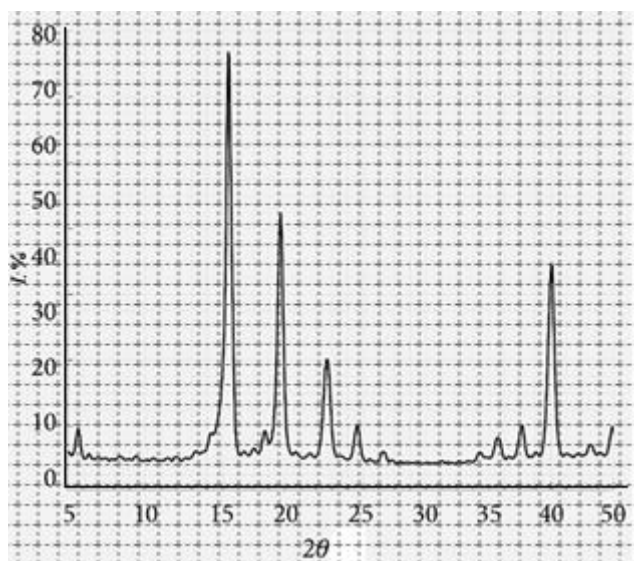
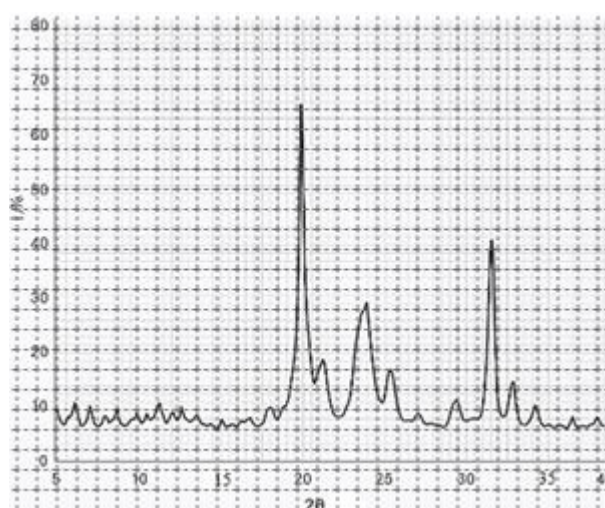
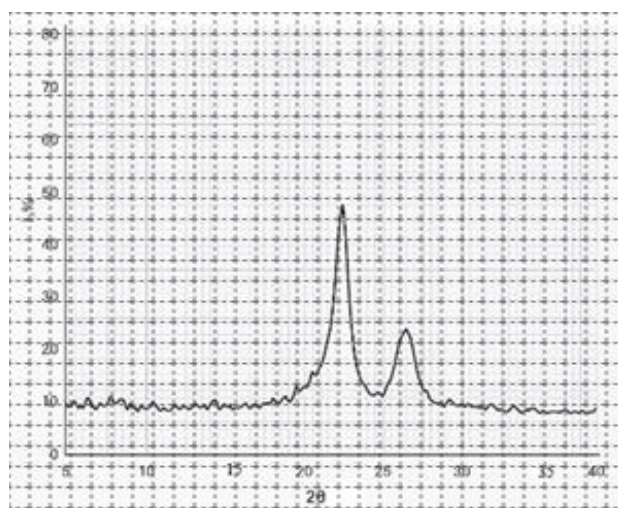


Рис. 3.17 Рентгеноструктурний аналіз кверцетину

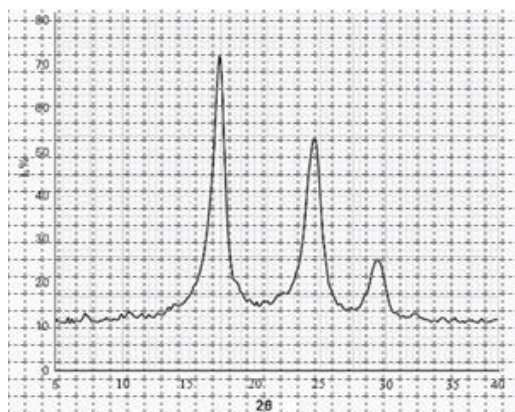
Рентгеноструктурний аналіз кверцетину (рис. 3.17) показав, що досліджувані зразки мають упорядковану кристалічну структуру, що є суттєвим для його подальшого застосування в технології фармацевтичних рецептур. Отримані дані також можуть бути використані для ідентифікації або порівняння модифікацій кверцетину, зокрема нанокристалічних або аморфних форм.



А) з ПЕГ-4000



Б) з ГПМЦ



В) з манітолом



Г) ПВП К-30

Рис. 3.18. Рентгеноструктурний аналіз ТД кверцетину з носіями

Рентгеноструктурний аналіз суміші кверцетину з поліетиленгліколем-4000 (рис. 3.18А) показав зниження інтенсивності характерних піків кверцетину, особливо в діапазоні $2\Theta \approx 14\text{--}27^\circ$, що свідчить про часткову втрату кристалічної структури. Замість чітких вузьких піків спостерігається розмитий сигнал із зниженим максимумом, що вказує на формування аморфної або частково аморфної фази в присутності ПЕГ-4000. Це підтверджує здатність полімеру молекулярно диспергувати активну речовину завдяки можливим міжмолекулярним взаємодіям.

У суміші з ГПМЦ (рис. 3.18Б) інтенсивність основних піків кверцетину значно зменшена, а фон вирівнюється в широкому діапазоні кутів. Це свідчить про частковий перехід у аморфний стан, що, ймовірно, зумовлено утворенням водневих зв'язків між молекулами гідроксипропілметилцелюлози та кверцетином. Така взаємодія сприяє зниженню кристалічності речовини, що є важливим для покращення її розчинності.

Аналіз суміші кверцетину з манітолом (рис. 3.18В) демонструє збереження окремих кристалічних піків обох компонентів у діапазоні $2\Theta = 14\text{--}24^\circ$, хоча відзначається часткове перекриття сигналів. Незважаючи на наявність характерних піків манітолу, інтенсивність сигналу кверцетину знижується, що може свідчити про фізичну взаємодію або початкову стадію

утворення твердої дисперсії. Відсутність нових піків вказує на відсутність хімічної взаємодії між компонентами.

У зразку з полівінілпіролідом К30 (рис. 3.18Г) спостерігається майже повне зникнення кристалічних піків кверцетину, натомість з'являється широкий аморфний гало-сигнал, характерний для безструктурних систем. Це свідчить про ефективну аморфізацію речовини в присутності ПВП, що, ймовірно, зумовлено утворенням водневих зв'язків між компонентами. Такий ефект позитивно впливає на біодоступність кверцетину.

Отже, за результатами рентгеноструктурного аналізу можна зробити висновок, що найбільший ступінь аморфізації досягається при використанні ПВП К30, тоді як інші носії (ПЕГ-4000, ГПМЦ, манітол) мають помірний або частковий ефект. Ці результати підтверджують ефективність твердих дисперсій як методу підвищення біодоступності малорозчинних субстанцій, зокрема кверцетину.

Наступний етап передбачав кількісне визначення методом спектрофотометрії з використанням стандарту. Розчинність кверцетину визначали шляхом струшування разових доз кверцетину (25 мг і 50 мг).

Розчин стандартного зразка кверцетину готували за наступної методикою: наважку 0,050 г стандартного зразку (СЗ) кверцетину вмістили у мірну колбу ємністю 100 мл, додали 70 мл 96% етанолу, перемішали до розчинення та доводили до позначки тим самим розчинником (розчин А). 1 мл отриманого розчину А вмістили в мірну колбу ємністю 50 мл і доводили до позначки буферним розчином з рН 1,2 або 6,8.

Оптичну густину отриманих розчинів визначали на спектрофотометрі Evolution 60S в кюветах з товщиною шару 10 мм в максимумі за довжини хвилі 367 нм. Як контрольний розчин використовували буферний розчин з рН 1,2 або 6,8.

Першочергово проводилося визначення спектральних характеристик кверцетину та встановлення аналітичної полоси поглинання. Абсорбційні

спектри розчинів кверцетину у відповідних буферних розчинах з визначали на спектрофотометрі Evolution 60S в кюветах з товщиною шару 10 мм в області від 220 до 440 нм. Отримані результати наведені на рис. 3.19.

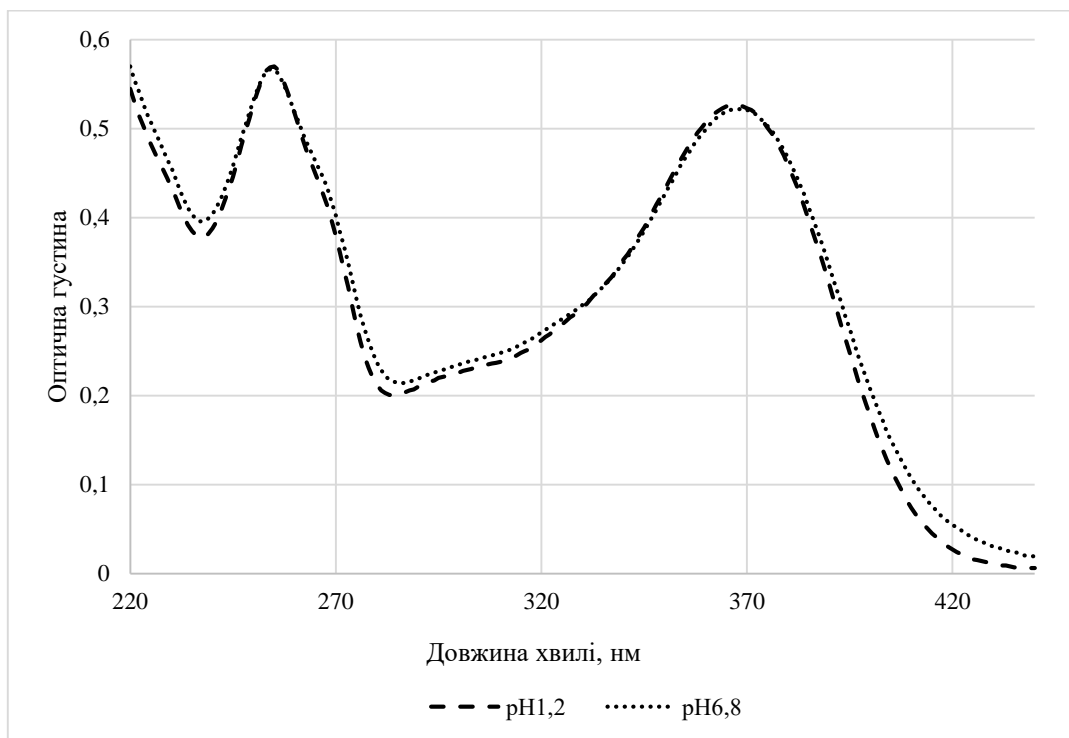


Рис.3.19 Абсорбційний спектр випробуваного розчину С3 кверцетину у буферних розчинах з рН 1,2 та 6,8

Максимум абсорбційного спектру випробуваного розчину С3 кверцетину в буферному розчині з рН 1,2 спостерігається при довжині хвилі 251 нм, що є характерним для флавоноїдів. В діапазоні 252-280 нм спостерігається спад абсорбційного спектру з максимумом 367 нм, що є характерним для ароматичних сполук. Ця смуга є досить специфічною та здатна відповідати всім вимогам аналітичної смуги поглинання і може бути використана для подальшого кількісного визначення кверцетину в розчині за відсутності інших компонентів, які будуть впливати на загальний результат.

Абсорбційний спектр випробуваного розчину С3 кверцетину у буферному розчині з рН 6,8 подібний спектру поглинання з буферним розчином рН якого становить 1,2, але є менш виразним.

Отже, у спектрах розчинів кверцетину у буферних розчинах з рН 1,2 та 6,8 є схожість довгохвильової смуги з потужним максимумом при 251 нм, що може бути використана для подальшого аналізу для вивчення концентрації розчинів кверцетину у цих буферних розчинах.

Основною вимогою, яка надає можливість використання спектральних методів для визначення речовин є те, що оптичне поглинання розчину повинно підкорятися закону Бугера-Ламберта-Бера. Для визначення цього показника визначали оптичну густину отриманих розчинів кверцетину при довжині хвилі 367 нм. Отримані результати представлені на рисунку 3.20 і таблиці 3.5.

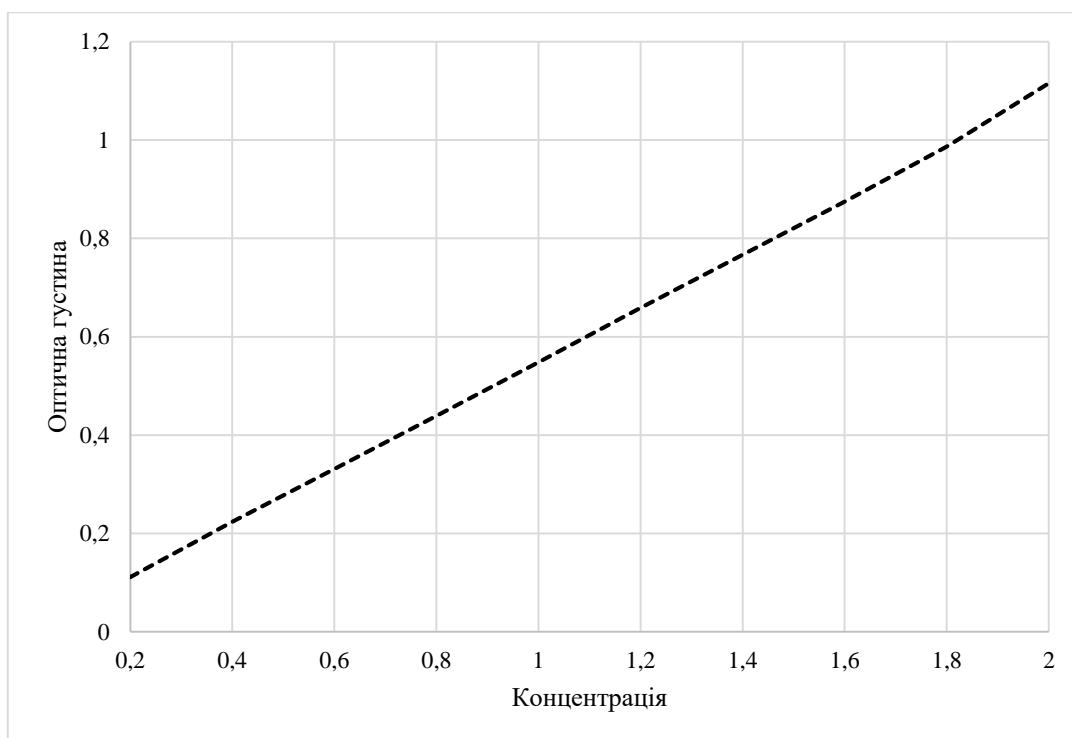


Рис. 3.20 Градуированный график зависимости оптической плотности растворов кверцетина от концентрации в буферном растворе с рН 1,2

Таблиця 3.5

**Значення оптичної густини залежно від концентрації кверцетину в
буферному розчині з рН 1,2**

№ з/п	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
$C \cdot 10^{-3}, \%$	0,2	0,4	0,6	0,8	1,0	1,2	1,4	1,6	1,8	2,0
A	0,111	0,224	0,331	0,439	0,548	0,659	0,767	0,875	0,987	1,116
$A_{1\text{см}}^{1\%}$	0,555	0,56	0,551	0,548	0,548	0,549	0,547	0,546	0,548	0,558

За допомогою спектрофотометричного аналізу було проведено дослідження впливу різних носіїв на розчинення АФІ із твердих дисперсій. Визначення вмісту кверцетину у розчині здійснювати протягом 24 годин у модельних середовищах із рН 1,2 (імітація шлункового соку) та рН 6,8 (імітація умов кишківника), з метою оцінити ефективність носіїв щодо покращення розчинності та швидкості вивільнення АФІ. На основі отриманих спектрофотометричних даних були розраховані біофармацевтичні показники, такі як дозове число та співвідношення дози до розчинності (табл. 3.6, рис. 3.21 та 3.22), що дозволило встановити найбільш перспективні системи доставки кверцетину для подальшої розробки пероральних лікарських форм [135].

Таблиця 3.6

Показники біофармацевтичної розчинності сумішей з кверцетином

Показник	D_0	S_i	S	D_0	S_i	S
рН	1,2			6,8		
Кверцетин	3,88	971,08	0,03	2,28	570,017	0,048
Зразок №1	23,82	85,83	0,32	0,30	73,67	0,34
Зразок № 2	1,08	270,75	0,10	0,63	157,75	0,17
Зразок № 3	2,64	660,33	0,05	0,02	504,17	0,06
Зразок № 4	0,37	91,92	0,27	0,31	77,00	0,38

У таблиці 3.6 наведено результати визначення біофармацевтичних показників кверцетину та його ТД при рН 1,2 та 6,8. Для кожного зразка визначено дозове число (D_0), яке відображає співвідношення між дозою лікарської речовини та її розчинністю, а також рівноважну розчинність (S_i), що характеризує концентрацію речовини у розчині після встановлення динамічної рівноваги.

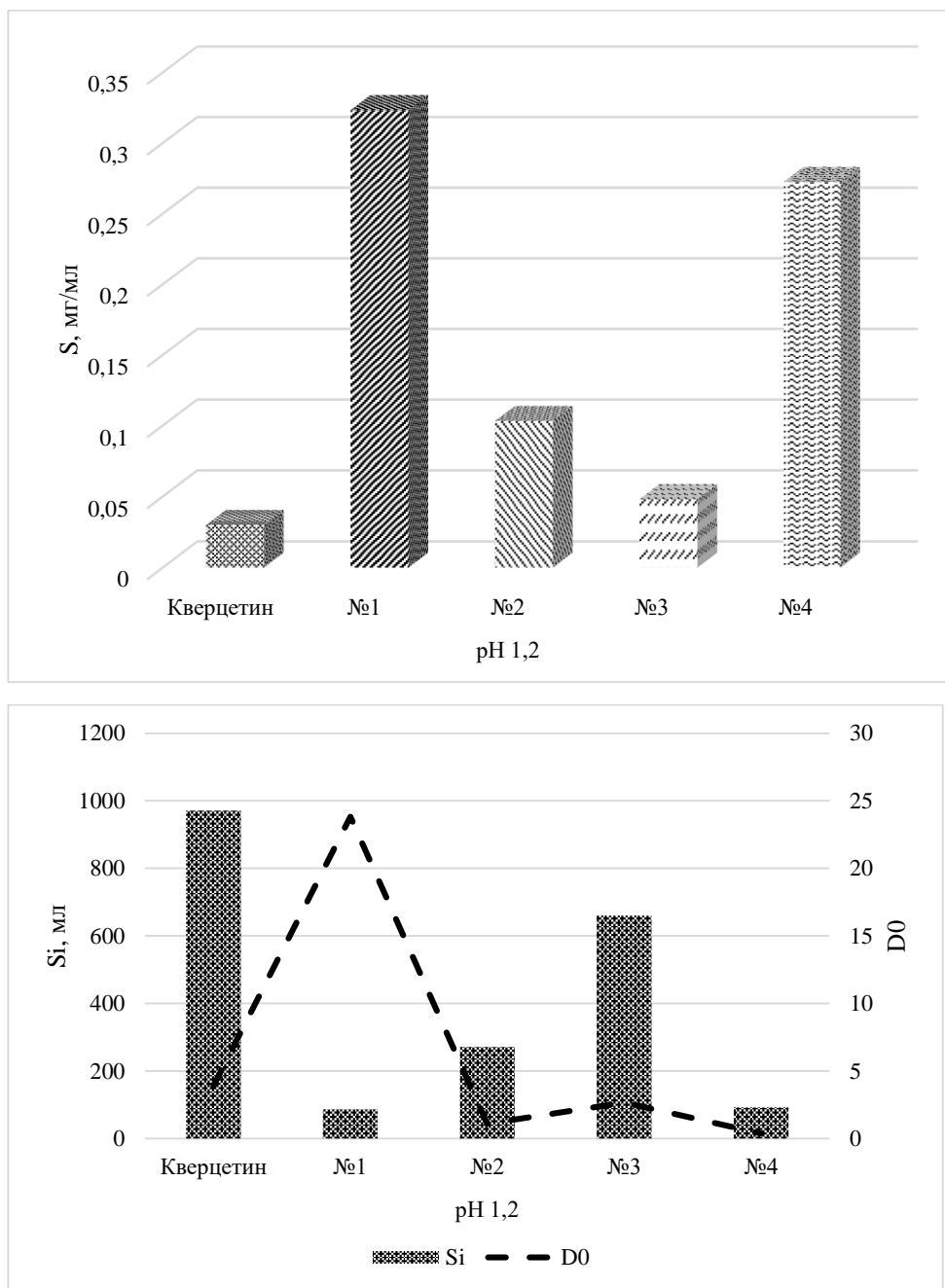
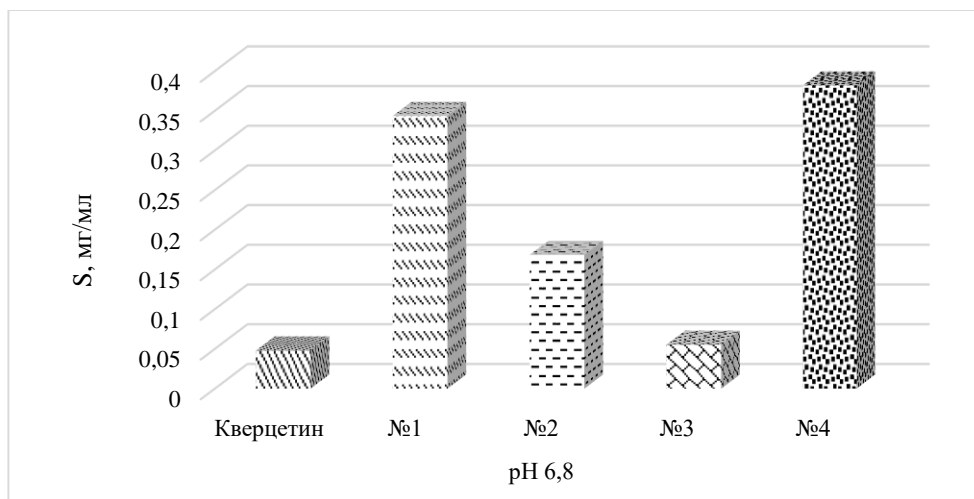


Рис. 3.21 Показники розчинності, відношення «доза/розчинність», дозового числа кверцетину та його ТД при рН 1,2

Встановлено, що при рН 1,2 кверцетин характеризується вкрай низькою розчинністю ($S= 0,03$ мг/мл). Уведення кверцетину до складу ТД сприяє значному підвищенню цього показника. Найвищі значення розчинності зафіксовані для зразків № 1 ($S= 0,32$ мг/мл) та № 4 ($S= 0,27$ мг/мл), що свідчить про ефективність використання цих носіїв. Зразок № 2 забезпечує помірне розчинення ($S= 0,10$ мг/мл), тоді як зразок № 3 демонструє незначне зростання розчинності ($S= 0,05$ мг/мл).

Кверцетин демонструє високий показник співвідношення дози до розчинності ($S_i= 971,08$ мл), однак має дозове число ($D_0= 3,88$), що вказує на обмежену здатність до повного розчинення в шлунку. Серед ТД зразки № 2 та № 4 виявилися більш ефективними ($D_0= 1,08$ та $D_0= 0,37$ відповідно), що свідчить про покращену здатність до розчинення у шлунковому середовищі. Особливо перспективним є зразок № 4, який поєднує помірну розчинність із найнижчим дозовим числом у цьому середовищі. Зразки № 1 та № 3 характеризуються підвищеними дозовими числами, що обмежує їх ефективність у шлунковорозчинних формах.



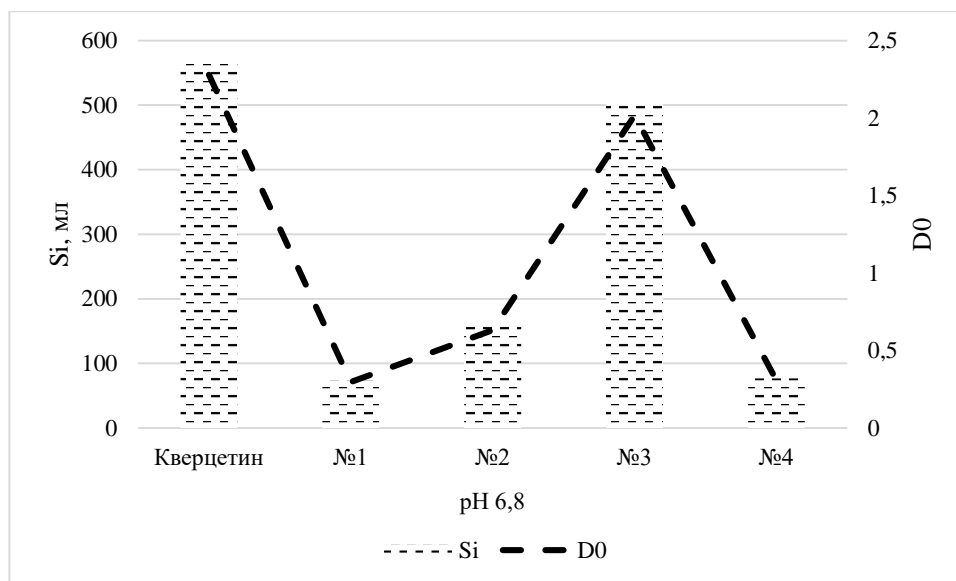


Рис. 3.22 Показники розчинності, відношення «доза/розчинність», дозового числа кверцетину та його ТД при pH 6,8

Кверцетин при pH 6,8 демонструє незначне зростання розчинності ($S = 0,048$ мг/мл). Найвищий рівень розчинності зафіксовано для зразка № 4 ($S = 0,38$ мг/мл) і дещо нижчі – № 1 ($S = 0,34$ мг/мл). Зразки № 2 та № 3 характеризуються низькою розчинністю ($S = 0,17$ мг/мл та $0,06$ мг/мл відповідно).

За цих умов кверцетин має $D_0 = 2,28$, що є вищим за рекомендований рівень для повного розчинення. Серед ТД кверцетину найкращі результати виявлено у зразка № 3 ($S_i = 504,17$ мг/мл) при надзвичайно низькому дозовому числу ($D_0 = 0,02$). Також зразки № 1, № 2 та № 4 мають низькі дозові числа ($D_0 = 0,30$, $0,63$ та $0,31$ відповідно), що вказує на сприятливе дозо-розчинне співвідношення та потенційно високу біодоступність.

Таким чином, створення ТД є ефективним підходом для покращення біофармацевтичної розчинності кверцетину. Особливо перспективними з точки зору дозової ефективності є зразки № 3 (для кишкового середовища) та № 4 (для шлункового), які демонструють оптимальне співвідношення між розчинністю й дозовим числом.

3.4 Визначення фармакотехнологічних характеристик моркви посівної коренеплодів екстракту густого з носіями

Подальше дослідження було спрямоване на вивчення насипної густини до та після усадки, плинності, показнику Карра, коефіцієнту Гауснера, куту відкосу, коефіцієнту спресованості та вмісту вологи для вже отриманих сумішей у різних співвідношеннях. Результати досліджень наведені в таблиці 3.7 та 3.8 [136, 137, 138].

Отримані результати насипної густини до усадки та після дозволяють зробити висновок, що зразок №1 належить до порошків наближених до важких порошків. Зразок № 2, 4–6 можна віднести до порошків середньої важкості, зразок № 3, 7–10 відносяться до легких порошків. У всіх зразках при збільшенні масової частки допоміжної речовини зменшується показник густини, маса є неоднорідною, отримані гранули не міцні. За показниками коефіцієнту Гауснера, індексу Карра та кута природного укусу задовільні фармакотехнологічні показники має зразок № 1, зразки № 2–10 дозволяють прогнозувати недостатню плинність та розшарування таблеткової маси. Пояснити отримані результати також можна утворенням у суміші екстракту з носієм полідисперсної структури.

Також було визначено коефіцієнти неоднорідності та вібраційного ущільнення, кут природного укусу та обрушення, що входять до визнаної системи оцінювання сипкості порошку і вибору обладнання.

Аналіз коефіцієнту вібраційного ущільнення показує, що зразок №1 має значення менш ніж 0,21, яке є граничним для добре сипких порошків. Зразки №2–10 перевищують це значення у середньому 2 рази, що дає змогу прогнозувати високий ступінь зчеплення часток у цих зразках, отже зразки 2–10 є зв'язаними порошками, що мають високі когезійні властивості.

Таблиця 3.7

Фармакотехнологічні характеристики МПКЕГ з МКЦ-102

Параметри	Номер зразку та його співвідношення				
	№ 1 1:1	№ 2 1:2	№ 3 1:3	№ 4 1:4	№ 5 1:5
1	2	3	4	5	6
Насипна щільність (ρ_n), г/мл	0,49±0,01	0,31±0,01	0,25±0,01	0,30±0,01	0,30±0,01
Насипна щільність після усадки ($\rho_{ус}$), г/мл	0,52±0,01	0,42±0,01	0,35±0,01	0,38±0,01	0,38±0,01
Коефіцієнт Гауснера	1,06±0,01	1,35±0,01	1,40±0,01	1,26±0,01	1,26±0,01
Показник Кара	5,77±1,12	26,19±1,12	28,57±1,12	21,05±1,12	21,05±1,12
Кут природного укосу, °	25±1,03	35±1,03	55±1,03	43±1,03	65±1,03
Коефіцієнт пресування	1,23±0,02	1,28±0,02	1,28±0,02	1,28±0,02	1,28±0,02
Вміст вологи, %	0,93±0,02	3,17±0,02	3,16±0,02	2,37±0,02	2,22±0,02
Коефіцієнт вібраційного ущільнення	0,06±0,01	0,35±0,01	0,40±0,01	0,27±0,01	0,27±0,01
Коефіцієнт неоднорідності	2,01±0,07	5,12±0,07	5,35±0,07	5,23±0,07	5,26±0,07
Кут обрушення, °	30±1,01	40±1,01	60±1,01	45±1,01	70±1,01

Таблиця 3.8

Фармакотехнологічні характеристики МПКЕГ з Neusilin® US2

Параметри	Номер зразку та його співвідношення				
	№ 6 1:1	№ 7 1:2	№ 8 1:3	№ 9 1:4	№ 10 1:5
Насипна щільність (ρ_n), г/мл	0,28±0,01	0,19±0,01	0,17±0,01	0,15±0,01	0,14±0,01
Насипна щільність після усадки ($\rho_{ус}$), г/мл	0,41±0,01	0,26±0,01	0,25±0,01	0,22±0,01	0,21±0,01
Коефіцієнт Гауснера	1,46±0,01	1,37±0,01	1,47±0,01	1,47±0,01	1,50±0,01
Показник Кара	31,71±1,12	26,92±1,12	32,00±1,12	31,82±1,12	33,33±1,12
Кут природного укосу, °	55±1,03	60±1,03	55±1,03	50±1,03	65±1,03
Коефіцієнт пресування	1,29±0,02	1,28±0,02	1,28±0,02	1,25±0,02	1,25±0,02
Вміст вологи, %	6,41±0,02	7,10±0,02	5,39±0,02	3,94±0,02	3,71±0,02
Коефіцієнт вібраційного ущільнення	0,46±0,01	0,37±0,01	0,47±0,01	0,47±0,01	0,50±0,01
Коефіцієнт неоднорідності	5,63±0,07	5,72±0,07	5,82±0,07	5,75±0,07	5,81±0,07
Кут обрушення, °	60±1,01	78±1,01	65±1,01	60±1,01	65±1,01

Аналіз коефіцієнту неоднорідності показує високий ступінь когезії між частинками зразка № 2–3, а у зразку № 1 виявляється мінімальне значення, що уможливило прогнозувати низький ступінь електростатичної взаємодії частинок, неможливість злипання часток та задовільну плинність.

Отримані результати свідчать, що зразки №2–10 мають високі значення кута обрушення, що свідчить про незадовільну сипучість матеріалу. Задовільну сипкість має зразок №1 тому що його кут обрушення менше ніж 40°. У зразках №2–10 різниця цього показники вище максимального значення, отже, ці зразки мають низьку дисперсність та сипучість.

Зазначені показники дозволяють поділити на класи за загально визначеною класифікацією плинності матеріалу зразок №1 до 1-го класу, який не потребує додаткового устаткування при пресуванні, а зразки 2–10 відносяться до 7-го класу плинності і можуть піддаватися технологічній обробці або додаванням антифрикційних речовин, або додаткового гранулювання. На підставі зазначеного можна прогнозувати, що зразки №2–10 можуть зависати у бункерах таблеткових машин.

Таким чином, найкращим носієм для покращеного введення екстракту густого до складу твердої лікарської форми є МКЦ-102 у співвідношенні 1:1. Встановлено, що використання зразку №1 у складі таблеткової суміші дозволить отримати таблетки без використання додаткового обладнання.

3.5 Обґрунтування складу таблеток із кверцетином та морквою посівною коренеплодів екстрактом густим

Зважаючи на низьку біодоступність кверцетину, основним завданням на початковому етапі було її покращення шляхом створення твердих дисперсій з полівінілпіролідом К-30 з яким утворюється фізична евтектична суміш, яка за рахунок міжмолекулярних взаємодій, сприяє аморфізації кверцетину, підвищенню його розчинності та, відповідно, біодоступності. Такий підхід дає

змогу значно покращити фармакотехнологічні властивості субстанції та розглядати її як перспективну основу для створення твердих лікарських форм.

Другим етапом технологічного процесу було визначення способу введення до складу таблеток моркви посівної коренеплодів екстракту густого, який характеризується високою в'язкістю та гігроскопічністю. Ці властивості значно ускладнюють отримання таблеток на його основі. Для забезпечення необхідних технологічних характеристик було отримано суміш екстракту з мікрокристалічною целюлозою-102 у масовому співвідношенні 1:1. Такий підхід сприятиме покращенню плинності, стабільності та спресованості суміші для таблетування, що дозволяє ефективно інтегрувати екстракт в тверду форму без втрати його біологічної активності.

На підставі цього було отримано зразки маси для таблетування наступного складу (табл. 3.9), який забезпечує стабільність та біодоступність АФІ. Введення ПВП К-30 спрямоване на підвищення сутупеня розчинення кверцетину, МКЦ-102 є основним наповнювачем для моркви посівної коренеплодів екстракту густого, а також ця речовина є структуроутворювачем ТД кверцетину, кроскармелоза натрію прискорює розпад таблетки в ШКТ, колоїдний діоксид кремнію є антифрикційною речовиною, що покращує сипкість грануляту та рівномірність дозування, також виконує роль вологорегулятора і магнію стеарат знижує тертя при пресуванні, забезпечує стабільність технологічного процесу [139].

Таблиця 3.9

Оптимальний склад таблеток під умовною назвою «Кароцетин»

Компонент	Кількість
1	2
Кверцетин	6,25
Полівінілпіролідон К-30	6,25
Моркви посівної коренеплодів екстракт густий	37,50

Продовж. табл. 3.9

1	2
Мікрокристалічна целюлоза-102	43,75
Кроскармелоза натрію	5,00
Колоїдний діоксид кремнію	0,75
Магнію стеарат	0,50
Маса загальна	100,00 %

Таблеткова суміш була отримана у декілька етапів. Спочатку було отримано тверду дисперсію кверцетину з полівінілпіролідом К-30, висушували до залишкової вологості $19 \pm 0,01$ % та додавали мікрокристалічну целюлозу-102 і досушували до $2,56 \pm 0,02$ %. Другий етап – отримання суміші моркви посівної коренеплодів екстракту густого з мікрокристалічною целюлозою-102 з залишковою вологістю $3,93 \pm 0,02$ %. Далі за допомогою лопатевого змішувача при 50 об/хв перемішували 25 хв. Після закінчення часу перемішування додавали колоїдний діоксид кремнію та магній стеарат і перемішували ще 10 хвилин.

На наступному етапі дослідження було проведено визначення фармакотехнологічних властивостей зразку маси для таблетування (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

Фармакотехнологічні показники суміші для таблетування

Параметри	Показники
Насипна щільність (ρ_n), г/мл	$0,48 \pm 0,01$
Насипна щільність після усадки (ρ_{yc}), г/мл	$0,53 \pm 0,01$
Коефіцієнт Гауснера	$1,11 \pm 0,01$
Показник Кара	$10,00 \pm 1,12$
Плинність, г/с	$4,27 \pm 0,01$
Вміст води, %	$6,49 \pm 0,02$

Отримані фармакотехнологічні показники суміші для таблетування свідчать про її задовільні властивості, що дозволяють прогнозувати доцільність використання процесу прямого пресування. Насипна щільність до усадки (0,48 г/мл) та після (0,53 г/мл) вказує на середню важкість порошку, що відповідає критеріям для матеріалів, придатних до таблетування без попередньої обробки. Збільшення щільності після легкого ущільнення вказує на помірну компресійність, що сприяє отримання таблеток із достатньою механічною міцністю.

Коефіцієнт Гауснера (1,11) та показник Карра (10,0) знаходяться в межах, що характеризують відмінну сипкість. Значення $<1,25$ для коефіцієнта Гауснера та $<15\%$ для індексу стиснення свідчать про низький ступінь когезії між частинками, що знижує ризик утворення агломератів та забезпечує рівномірне заповнення матриці таблеткового пресу.

Окрім цього, були встановлені коефіцієнти неоднорідності та вібраційного ущільнення, а також кут природного укусу та кут обрушення, що входять до загальноприйнятої бальної системи Карра для класифікації сипкості порошку та вибору оптимального обладнання (табл. 3.11).

Таблиця 3.11

Технологічні показники маси для таблетування

Показник	Допустимі межі/бали	Показники маси для таблетування/бали
Коефіцієнт вібраційного ущільнення	$<1,10 - 1,20 / 25 - 23$	$0,10 \pm 0,01 / 25$
Коефіцієнт неоднорідності	$<1,5 - 2,0 / 23 - 25$	$2,00 \pm 0,07 / 23$
Кут природного укусу, °	$<30 - 35 / 25 - 23$	$30,01 \pm 1,03 / 25$
Кут обрушення, °	$<35 - 40 / 25 - 23$	$35,02 \pm 1,01 / 25$

Проаналізувавши отримані результати, було встановлено, що маса для таблетування має значення 98 балів, що дає змогу віднести таблеткову суміш

до задовільно сипких матеріалів, яка забезпечить рівномірне заповнення матричного каналу, зменшить ризик розшарування та дозволить уникнути зависання у бункерах таблеткових машин. За класифікацією Carr R.L. (1965), суміш належить до 1-го класу плинності, що свідчить про її високу сипкість і уможливорює уникнути використання додаткового обладнання для забезпечення надходження таблеткової суміші до бункера.

На наступному етапі проводилось пресування таблеток при різному тиску та визначення їх відповідності ДФУ. Для цього проводили тест на міцність, стираність та час дезінтеграції, а також визначали коефіцієнт ущільнення та коефіцієнт спресованості (табл. 3.12).

Таблиця 3.12

Контроль якості таблеток під умовною назвою «Кароцетин»

Параметри	Результати в залежності від тиску пресування, кН		
	50±1	100±1	150±1
Міцність, Н	51,38±0,03	97,42±0,01	242,06±0,01
Розпадання, хв	5,00±0,12	12,00±0,06	20,00±2,04
Розчинення, %	99,70±0,01	99,80±0,01	85,01±0,01
Стираність, %	0,82±0,05	0,20±0,03	0,00±0,01
Коефіцієнт ущільнення	2,00±0,01	2,40±0,01	2,40±0,01
Коефіцієнт спресованості	1,02±0,01	1,19±0,01	1,22±0,02

Таблетки, отримані при тиску 50±1 кН, мають граничну міцність (51,38±0,03 Н), яка лише формально відповідає мінімальним вимогам, але аналіз проведеного тесту на стираність виявив наявність сколів і тріщин, що свідчить про їхню крихкість і нестабільність. Коефіцієнт ущільнення (2,00±0,01) та спресованості (1,02±0,01) свідчать про недостатнє ущільнення частинок та низьку структурну стабільність. Такі таблетки не можуть гарантувати збереження цілісності при транспортуванні та застосуванні, тому не відповідають фармакотехнологічним стандартам.

Таблетки, спресовані при тиску 100 ± 1 кН, мають оптимальні характеристики: достатню міцність ($97,42\pm 0,01$ Н), низьку стиранисть ($0,20\pm 0,03$ %) та задовільний час розпадання ($12,00\pm 0,06$ хв). Коефіцієнт ущільнення ($2,4\pm 0,01$) та спресованості ($1,19\pm 0,01$) свідчать про ефективне формування таблетки з належною структурною стабільністю. Ці показники відповідають вимогам пероральних твердих форм у вигляді таблеток, забезпечують механічну стійкість і за рахунок розпадання можуть прогнозувати належне вивільнення активної речовини. Саме цей режим пресування можна вважати оптимальним для забезпечення фармакологічної ефективності препарату.

Натомість таблетки, сформовані при тиску 150 ± 1 кН мають надмірну міцність ($242,06\pm 0,01$ Н) та нульову стиранисть, демонструють тривалий час розпадання ($20,00\pm 2,04$ хв). Коефіцієнт ущільнення ($2,4\pm 0,01$) та спресованості ($1,22\pm 0,02$) наближаються до межі, за якою таблетка може стати надто щільною. Це дає змогу припустити, що таблетка може повільно розчинятися в шлунково-кишковому тракту, що унеможлиблює вивільнення діючих речовин та їх прояву фармакологічної активності. Порівняння розчинності показало, що показники таблеток, які були отримані при тиску 50 ± 1 кН та 100 ± 1 кН були вищі, ніж у зразків, одержаних пресуванням з високим тиском. Таким чином, таблетки, отримані при тиску 150 ± 1 кН, не відповідають вимогам за всіма ключовими показниками.

Отже за результатами дослідження підтверджується доцільність використання середнього тиску пресування для забезпечення належної якості таблеток «Кароцетин» та їх фармакологічної ефективності.

Висновки до розділу 3

1. За результатами маркетингового аналізу встановлено, що на фармацевтичному ринку України зареєстровано 210 гіполіпідемічних лікарських засобів групи С10 АТС-класифікації, з яких 81,40% становлять

статини, а 70,16% – препарати іноземного виробництва. Усі 13 препаратів, включених до урядової програми «Доступні ліки», є синтетичного походження. Підтверджено наявність незаповненої ніші для вітчизняних фітопрепаратів із доведеною гіполіпідемічною дією.

2. Комплексне дослідження фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей кверцетину встановило, що субстанція є полідисперсною системою голчастих, анізометричних кристалів розміром 0,02-0,05 мкм з високим ступенем агломерації, незадовільною плинністю (індекс Карра $46,53 \pm 1,12\%$, коефіцієнт Гауснера $1,87 \pm 0,01$) та вкрай низькою розчинністю у воді (0,03 мг/мл при рН 1,2), що підтверджує необхідність технологічної модифікації для підвищення біодоступності.

3. Проведено порівняльне дослідження п'яти полімерних носіїв для створення твердих дисперсій кверцетину (ПЕГ-4000, ГПМЦ, маніт, ПВП К-30, цетостеариловий спирт). За результатами диференційної скануючої калориметрії та рентгеноструктурного аналізу встановлено, що полівінілпіролідон К-30 забезпечує найвищий ступінь аморфізації кверцетину – 92,51% (ентальпія 5,760 Дж/г, $T_{\text{onset}} 265,61^\circ\text{C}$), що свідчить про практично повну втрату кристалічної структури та формування аморфної фази.

4. Дослідження біофармацевтичних параметрів підтвердило, що тверда дисперсія кверцетину з ПВП К-30 забезпечує 9-кратне підвищення розчинності при рН 1,2 (з 0,03 до 0,27 мг/мл) та найвищу розчинність при рН 6,8 (0,38 мг/мл) порівняно з нативним кверцетином та дисперсіями з іншими носіями, що підтверджує оптимальність вибору ПВП К-30.

5. Встановлено, що оптимальним способом модифікації густого екстракту коренеплодів моркви посівної для введення у тверду лікарську форму є змішування з мікрокристалічною целюлозою-102 у співвідношенні 1:1, що забезпечує задовільні фармакотехнологічні характеристики: насипну густину $0,49 \pm 0,01$ г/мл, коефіцієнт Гауснера $1,06 \pm 0,01$, індекс Карра $5,77 \pm 1,12\%$, кут природного укосу $25 \pm 1,03^\circ$. За класифікацією Карра суміш віднесена до 1-го класу плинності порошоків.

6. Експериментально обґрунтовано оптимальний склад таблеток під умовною назвою «Карацетин»: кверцетин – 6,25%, ПВП К-30 – 6,25%, моркви посівної коренеплодів екстракт густий – 37,50%, МКЦ-102 – 43,75%, кроскармелоза натрію – 5,00%, кремнію діоксид колоїдний – 0,75%, магнію стеарат – 0,50%. Таблеткова маса характеризується задовільними фармакотехнологічними параметрами (коефіцієнт Гауснера $1,11 \pm 0,01$, індекс Карра $10,00 \pm 1,12\%$, 1-й клас плинності за Карром), що дозволяє застосувати метод прямого пресування.

7. Оптимізація параметрів таблетування встановила, що оптимальний тиск пресування становить 100 ± 1 кН, за якого таблетки мають міцність $97,42 \pm 0,01$ Н, стираність $0,20 \pm 0,03\%$ та час розпадання $12,00 \pm 0,06$ хв, що відповідає вимогам ДФУ. Таблетки, отримані при тиску 50 ± 1 кН та 150 ± 1 кН, не відповідають фармакотехнологічним вимогам.

Результати експериментальних досліджень цього розділу наведено у таких публікаціях:

1. Kovalevska I., Verkhovod V. Investigation of pharmacotechnological and physicochemical characteristics of dense carrot extract and its tablet mixtures with auxiliary substances. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy*. 2023. № 4. P. 106–111. DOI: 10.32782/2522-9680-2023-4-106

2. Determination of the effect of the solid dispersion carrier on quercetin solubility. V.M. Verkhovod, I.V. Kovalevska, T.Ye. Kolisnyk, V.O. Grudko, O.V. Vashchenko, O.A. Ruban, O.V. Kutova. *Funct. Mater.* 2025. Vol. 32, № 4. P. 672–684. DOI: <https://doi.org/10.15407/fm32.04.672> (*Scopus Q4*).

3. Viktoriia Verkhovod, Inna Kovalevska, Tetiana Ponomarenko. Prospects for the use of antioxidant therapy in the treatment of atherosclerosis. *The 3rd international scientific and practical internet-conference modern pharmacy: science and practice*. Kutaisi. Georgia 05.09.2023–30.09.2023 – p. 106–110.

РОЗДІЛ 4

РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА ТА МЕТОДИК КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ТАБЛЕТОК ПІД УМОВНОЮ НАЗВОЮ «КАРОЦЕТИН»

4.1 Розробка технології виробництва таблеток під умовною назвою «Кароцетин»

Перед початком технологічного процесу промислового виробництва таблеток здійснюється комплекс підготовчих заходів, спрямованих на забезпечення належних умов виробництва. До них належать санітарна обробка з очищенням повітря, підготовка технологічних приміщень, устаткування та персоналу до роботи. Всі зазначені заходи регламентуються досьє виробничої ділянки фармацевтичного підприємства.

Обов'язковим етапом підготовки є проведення вхідного контролю якості активних фармацевтичних інгредієнтів, допоміжних речовин та пакувальних матеріалів згідно з вимогами чинної нормативно-технічної документації, що гарантує відповідність використаних матеріалів встановленим критеріям якості та безпеки.

Розробка технології таблеток на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину ґрунтувалась на результатах попередньо проведених експериментальних досліджень. Схема отримання таблеток «Кароцетин» (рис. 4.1) включає наступні стадії:

Стадія 1. Підготовка сировини

Першочергово для виробництва таблеток необхідно провести підготовку активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин. На електронних вагах у проміжні ємності зважують кверцетин, моркви посівної коренеплодів екстракт густий, спирт етиловий 96%, полівінілпіролідон К-30, вода очищена, мікрокристалічна целюлоза-102, кроскармелоза натрію,

колоїдний діоксид кремнію, магнію стеарат. АФІ та допоміжні речовини передають на наступні стадії.

Стадія 2. Отримання твердих дисперсій кверцетину

Наважку кверцетину змішували зі спиртом етиловим 96% (фаза А). Окремо полівінілпіролідон К-30 диспергували у воді очищеній підігрітої до 40 °С (фаза В) 350 об/хв протягом 30 хв. Після повного набухання ПВП К-30 фазу В поступово вводили у фазу А при швидкості якірної мішалки 150 об/хв і перемішували протягом 10 хв. Висушували до залишкової вологи $19 \pm 0,02$ % за температури 40°С та додавали мікрокристалічну целюлозу-102 при постійному перемішуванні до отримання однорідної маси у лабораторному змішувачу 20 хв при 50 об/хв і досушували до $2,56 \pm 0,02$ %. Отримані тверді дисперсії кверцетину передають на стадію 3 «Гранулювання, подрібнення та калібрування».

Стадія 3. Гранулювання, подрібнення, калібрування та опудрювання

Після завершення перемішування отримували гранули за допомогою лабораторного гранулятора шляхом продавлювання крізь сито з діаметром 1,0 мм. Висушували в сушильній шафі за температури 40 °С при вакуумуванні до глибини вакууму -1 бар. Після висихання зразок подрібнювали та калібрували та опудрювали колоїдним діоксидом кремнію у змішувачі з обертальним корпусом протягом 2 хв.

Стадія 4. Модифікація моркви посівної коренеплодів екстракту густого

У окремому змішувачі до моркви посівної коренеплодів екстракту густого додають мікрокристалічну целюлозу (МКЦ-102) у масовому співвідношенні 1:1. Проводять ретельне перемішування за допомогою лопатевої мішалки зі швидкістю 50 об/хв протягом 25 хв. Отриману суміш висушують за температури 40 °С при вакуумуванні до глибини вакууму -1 бар

до залишкової вологості $3,93 \pm 0,02$ % та передають на стадію 5 «Приготування таблеткової маси».

Стадія 5. Приготування таблеткової маси

До опуднених твердих дисперсій кверцетину зі стадії 3 додають модифікований моркви посівної коренеплодів екстракт густий 1:1 зі стадії 4, далі додають просіяні та зважені кроскармелозу натрію, магнію стеарат та колоїдний діоксид кремнію і перемішують за допомогою лопатевого змішувача протягом 20 хвилин зі швидкістю 50 об/хв до отримання однорідної маси. Після закінчення часу перемішування відбирають пробу для проведення контролю якості змішування. Отриману таблеткову масу передають на стадію 6 «Таблетування та знепилення».

Стадія 6. Таблетування та знепилення

Процес таблетування здійснюється на ротаційному таблетковому пресі із використанням матриць діаметр яких становить 12 мм. Перед початком роботи проводиться перевірка технічної справності обладнання. Після чого розпочинається безпосередній процес пресування таблеткової маси. Завдяки вакуумній системі порошкова суміш із збірника надходить у бункер. А з нього рівномірно подається на таблетування. Після завершення стадії таблетування отримані таблетки підлягають знепиленню за допомогою спеціального пристрою, інтегрованого у таблет-прес. На цьому етапі здійснюється контроль технологічних параметрів, зокрема тиску пресування, а також контроль якості сформованого напівпродукту (нерозфасованих таблеток). Відбирають пробу нерозфасованих таблеток та передають до лабораторії відділу контролю якості. Після отримання позитивного результату кондиційні таблетки збирають у збірник та направляють на стадію 7.

Стадія 7. Фасування таблеток у блістери

Готові таблетки фасуються у блістери з алюмінієвої фольги по 10 шт. кондиційні таблетки надходять у бункер фасувального автомата, де здійснюється їх подальше пакування. Пакувальний матеріал подається у

вигляді двох стрічок із бабіни: таблетки розміщуються на нижній стрічці, після чого накриваються верхньою. Гарячі притискні валки забезпечують термозварювання стрічок навколо комірок із таблетками, утворюючи герметичний блістер. Далі ротори-відрізки за допомогою ножів відокремлюють готові блістери, що містять 10 таблеток. На цьому етапі контролюється температура нагріву притискних валиків, що є критичним параметром процесу. У зоні маркування фасувального автомата наносяться необхідні дані номер серії та термін придатності. Проводиться контроль комплектності та правильності маркування блістерів. Готові стріпи із збірника транспортуються на стадію 8 «Пакування блістерів у пачки».

Стадія 8. Пакування блістерів у пачки

Пакування блістерів у картонні пачки здійснюється на автоматизованому обладнанні для фасування, яке забезпечує нанесення необхідних даних номера серії та терміну придатності. У процесі пакування контролюється правильність маркування та кількість блістерів у кожній пачці. Згідно з технологічним регламентом, у кожену пачку вкладають по 3 блістери № 10 разом з інструкцією для медичного застосування. Після завершення пакування, запаковані пачки передають на стадію 9 «Пакування пачок у коробки».

Стадія 9. Пакування пачок у коробки

Упакування пачок здійснюється вручну на пакувальному столі в картонні коробки. Коробки проклеюються клейкою стрічкою, під яку вкладається групова етикетка. На етикетці групової тари вказують: назву препарату українською та латинською мовами, вміст діючих речовин у мг, кількість таблеток в упаковці, умови зберігання, номер реєстраційного посвідчення, номер серії, термін придатності, штриховий код, умови відпуску. Додатково на пачки наносять обов'язкові застереження. На етикетці групової тари також вказують кількість упаковок, що забезпечує контроль комплектності та відповідність вимогам нормативно-технічної документації.

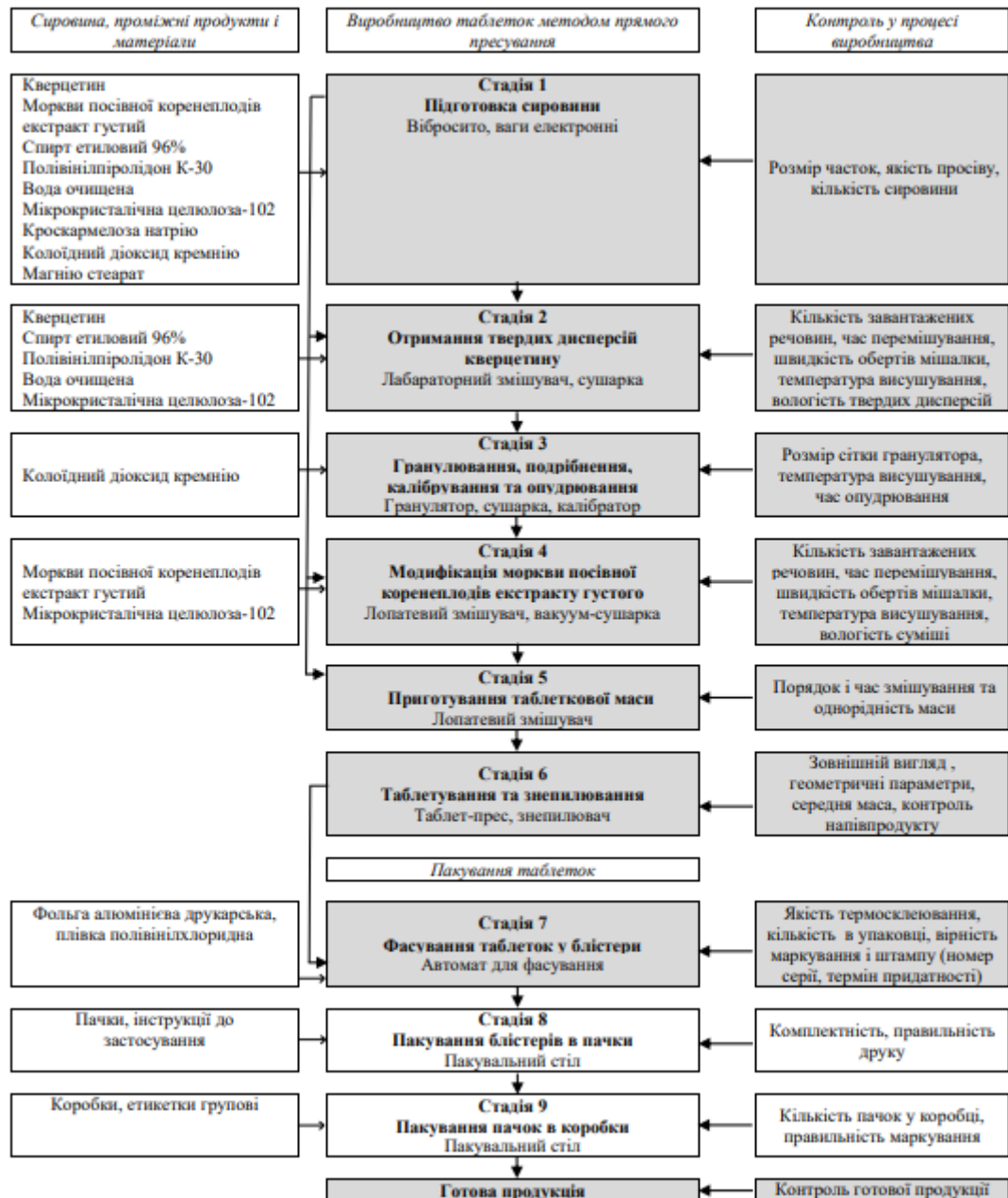


Рис. 4.1 Технологічна схема виробництва таблеток

Контроль якості готової продукції

Від кожної серії готової продукції, отриманої з одного технологічного завантаження, відбирається середня проба для лабораторного аналізу у відділі контролю якості фармацевтичного підприємства відповідно до вимог специфікації. До моменту отримання позитивних результатів аналізу, готова продукція перебуває на карантинному зберіганні у сухому, захищеному від світла місці за температури не вище 25°C. Після підтвердження відповідності

таблеток вимогам специфікації серія продукції передається на склад готової продукції разом із сертифікатом, виданим відділом контролю якості.

Для упровадження розробленої лабораторної технології таблеток у промислове виробництво визначаються критичні параметри процесу, які забезпечують отримання готової продукції належної якості відповідно до вимог нормативної документації. Встановлення та контроль цих параметрів є необхідною умовою відтворюваності технологічного процесу та гарантією якості лікарських засобів. Критичні параметри виробничого процесу наведені у таблиці 4.1, що відображає основні технологічні показники, які підлягають контролю.

Таблиця 4.1

**Критичні параметри виробничого процесу отримання таблеток
«Кароцетин»**

Операція	Контрольований параметр	Значення
1	2	3
Підготовка сировини	Розмір часток	1 мм
	Маса	кг
Отримання твердих дисперсій кверцетину	Час перемішування I	30 хв
	Час перемішування II	10 хв
	Час перемішування III	20 хв
	Швидкість обертів мішалки I	350 об/хв
	Швидкість обертів мішалки II	150 об/хв
	Швидкість обертів мішалки III	50 об/хв
	Температура висушування	40°C
Вологість твердих дисперсій	2,56±0,02 %	

Продовж. табл 4.1

1	2	3
Гранулювання, подрібнення, калібрування та опудрювання	№ сита (розмір отворів)	№18 (1мм)
	Розмір гранул	1 мм
	Температура висушування	40°C
	Час опудрювання	2 хв
	Глибина вакууму	-1бар
Модифікація моркви посівної коренеплодів екстракту густого	Час перемішування	25 хв
	Швидкість обертів мішалки	50 об/хв
	Температура висушування	40°C
	Вологість суміші	3,93±0,02 %
	Глибина вакууму	-1бар
Приготування таблеткової суміші	Час змішування	20 хв
	Швидкість обертів мішалки	50 об/хв
Таблетування та знепилення	Тиск пресування	100±1 кН
	Розмір таблетки (діаметр, висота)	Діаметр – 12 мм Висота 5 мм
	Середня маса таблетки	Від 570 мг до 630 мг
	Зовнішній вигляд таблеток	Таблетки круглої двоопуклої форми з рівномірною поверхнею, без оболонки, від світло- коричневого до коричневого кольору.
	Контроль проміжної продукції (таблеток нерозфасованих)	Відповідно до специфікації «Проміжні/ нерозфасовані/ розфасовані продукти виробництва препарату з моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетином»

Продовж. табл. 4.1

1	2	3
Фасування таблеток у блістери	Температура термозварювання	175-250°C
	Кількість таблеток у блістери	10 шт
	Правильність маркування і штампа	Чіткість і правильність друку
Пакування у пачки	Комплектність блістерів у пачці	3 шт
	Правильність маркування	Чіткість і правильність друку
Пакування пачок у коробки	Кількість пачок у коробці	115 шт
	Правильність маркування	Чіткість і правильність друку
Готова продукція	Контроль готової продукції	Відповідно вимогам

Примітки:

1. Час перемішування I/швидкість обертів мішалки I – перемішування ПВП К-30 з водою очищеною;
2. Час перемішування II/швидкість обертів мішалки II – змішування фази А та фази В;
3. Час перемішування II/швидкість обертів мішалки III – перемішування після додавання МКЦ-102.

4.2 Розробка методик контролю якості препарату «Кароцетин»

З метою розробки методів контролю якості для лікарського препарату під умовною назвою «Кароцетин» було створено відповідну методику стандартизації. Робота виконувалась на кафедрі фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету під керівництвом кандидата фармацевтичних наук, доцента В. О. Грудько.

Методика проведення ідентифікації моркви посівкої коренеплодів екстракту густого.

Проаналізувавши дані літератури, було встановлено, що ідентифікацію каротиноїдів визначають за допомогою хроматографічного методу. Серед сучасних методів хроматографічного аналізу було обрано тонкошарову хроматографію, яка має низку переваг, такі як простота у виконанні, наявність доступного обладнання для виконання аналізу, відносно низька вартість. Крім того, ТШХ забезпечує достатню продуктивність та дозволяє одночасно здійснювати розділення кількох зразків, що робить її ефективним методом для контролю якості ЛЗ [140, 141, 142, 143].

На даному етапі дослідження здійснювався підбір елюентів для ідентифікації β -каротину, який є одним з активних сполук МПКЕГ. Для цього було проаналізовано рухомі фази, рекомендовані у наукових джерелах (табл. 4.2). За результати порівняльного аналізу було обрано систему бензол Р – ацетон Р у співвідношенні 25:1, оскільки вона забезпечує формування найбільшої кількості чітких та добре розділених хроматографічних зон, придатних для подальшого визначення різними проявниками.

Таблиця 4.2

Системи розчинників для ТШХ

Система розчинників	Співвідношення	Результат застосування
Ацетон Р – гексан Р	3:7	Недостатнє розділення плям
Бензол Р – ацетон Р	25:1	Чіткі, добре розділені плями
Гексан Р – хлороформ Р	2:1	Обмежена роздільна здатність
Бензол Р – етилацетат Р – метанол Р	100:6:0,5	Надмірна полярність систем

Наступним етапом дослідження стало обґрунтування вибору проявника для ідентифікації β -каротиноїдів. Для цього вивчено низку проявників, що дозволило визначити найбільш ефективні умови для якісного аналізу даної групи сполук у розроблених таблетках (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Реагенти, які використовуються для ідентифікації зразку таблеток

Проявник	Результат виявлення
Хлорид (III) сурми	Поява блакитних плям на білому тлі, які поступово зникають
5% спиртовий розчин фосфорномолібденової кислоти	Поява яскраво-синіх плям на жовтому тлі, які довго не зникають

Основними критеріями вибору проявників слугували висока чутливість реакції та здатність утворення довготривалого інтенсивного забарвлення, яке взаємодії каротпноїдів з відповідним реагентом.

Таким чином, для подальших експериментальних досліджень обрано 5% спиртовий розчин фосфорномолібденової кислоти, який забезпечує найбільш чітке та стійке забарвлення хроматографічних зон. Результати дослідження наведені на рисунку 4.2.

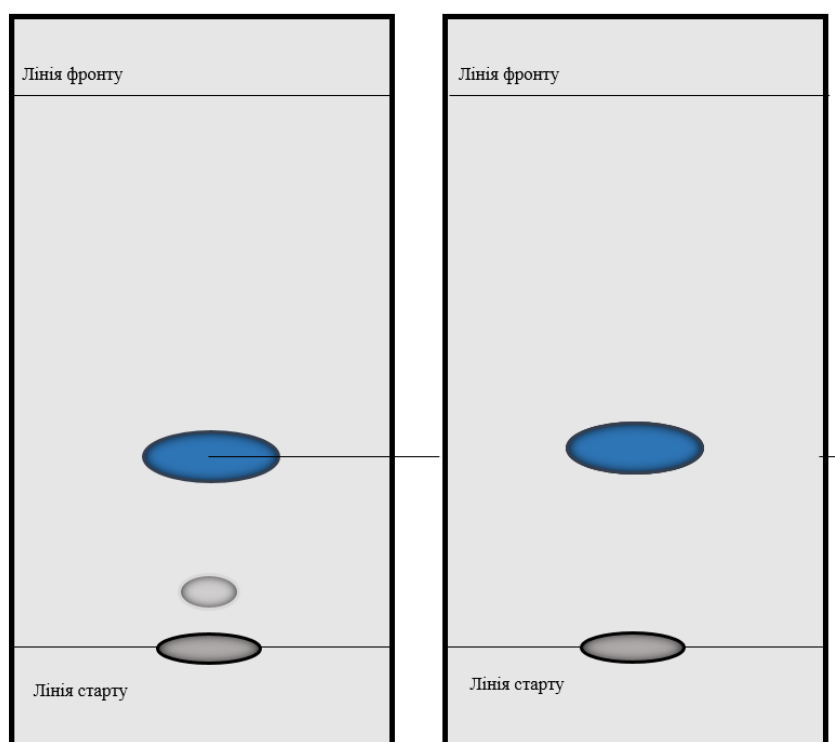


Рис. 4.2 Схеми ТШХ після обробки 5% спиртовим розчин фосфорномолібденової кислоти

Дані, наведені на рис. 4.2, підтверджують наявність β -каротину у складі розроблених таблеток. Це встановлено за показником Rf, який дорівнював 0,35. Оптимальне значення підтверджується з літературними даними, де для β -каротину значення Rf становить 0,36.

Також для підтвердження наявності каротиноїдів у досліджуваних таблетках було запропоновано ІЧ-спектроскопію з перетворюванням Фур'є. Перевагами цього методу є висока швидкість, точність і чутливість аналізу [144, 145, 146].

Як видно з рисунку 4.3, ІЧ-спектр досліджуваних таблеток підтверджує наявність каротиноїдів у їх складі. Широка інтенсивна смуга поглинання в області $3200\text{--}3500\text{ см}^{-1}$ з максимумом близько 3282 см^{-1} відповідає валентним коливанням --OH груп, що вказує на наявність численних гідроксильних фрагментів. Смуга при 2927 см^{-1} є характерною для валентних коливань C--H аліфатичних метильних і метиленових груп, притаманних каротиноїдам. Поглинання в області 1647 см^{-1} зумовлене валентними коливаннями C=C спряженої полієнової системи, яка є структурною ознакою каротиноїдів. Смуга при 1410 см^{-1} відповідає деформаційним коливанням CH метильних груп. Інтенсивні піки в області 1101 см^{-1} пов'язані з коливанням зв'язків C--C та C--O , характерними для органічних сполук рослинного походження. Виражені смуги при 1032 та 989 см^{-1} відносять до коливань C--C у спряженій системі та деформаційних коливань CH , що є типовим для каротиноїдів. Наявність смуги при 923 см^{-1} свідчить про транс-конфігурацію подвійних зв'язків, притаманну каротиноїдам. Смуги в області нижче 600 см^{-1} відповідають деформаційним коливанням молекулярного скелета.

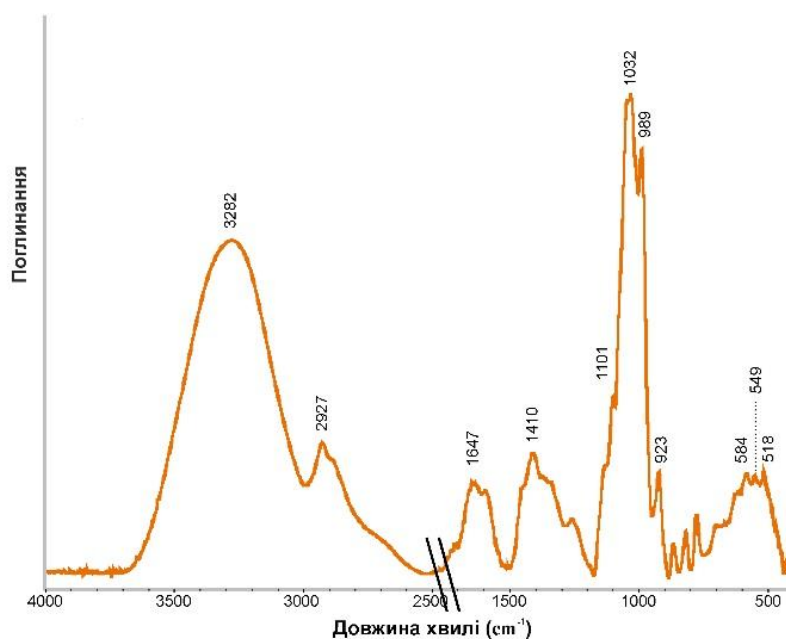


Рис. 4.3. ІЧ-спектроскопія з перетворенням Фур'є МПКЕГ

Таким чином, сукупність зазначених смуг підтверджує наявність у досліджуваних таблетках спряженої полієнової системи, що є типовим для каротиноїдів.

Отже, у якості методу ідентифікації було обрано ТШХ, пластинка із шаром силікагелю Р, рухома фаза: бензол Р – ацетон Р у співвідношенні 25:1, проявник: 5% спиртовий розчин фосфорномолібденової кислоти та ІЧ-спектроскопію з перетворюванням Фур'є.

Методика проведення ідентифікації для кверцетину

Для підтвердження наявності кверцетину був запропонований метод ТШХ та ІЧ-спектроскопія з перетворюванням Фур'є. Хроматографування проводили на пластинках «Silica gel 60 F₂₅₄» (Merck). У якості розчинника було обрано суміш хлороформ Р – метанол Р – мурашина кислота безводна Р у співвідношенні 80:14:2. Досліджуваний розчин та стандартний зразок кверцетину наносили на лінію старту довжиною 2 см 300 мкл випробованого розчину та 5 мкл розчину порівняння. Пластинку висушували на повітрі протягом 10 хв і поміщували у камеру. Попередньо насиченою протягом 15 хв сумішшю розчинників. Коли фронт розчинників пройде близько 10 см від лінії

старту, пластинку виймають з камери, висушують на повітрі протягом 20 хв та обприскують 3% розчином алюмінію хлориду, сушать у сушильній шафі за температури від 100°C до 105°C протягом 5 хв та переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм (рис. 4.4).

Як видно з рисунку 4.4 на хроматографічних пластинках в УФ-світлі спостерігається поява плями жовто-зеленого на рівні кверцетину, що підтверджує наявність кверцетину у складі розроблених таблеток. Додатково було розраховано показник R_f , який дорівнював 0,83. Оптимальне значення підтверджується з літературними даними, де для кверцетину значення R_f становить в межах 0,80-0,85.

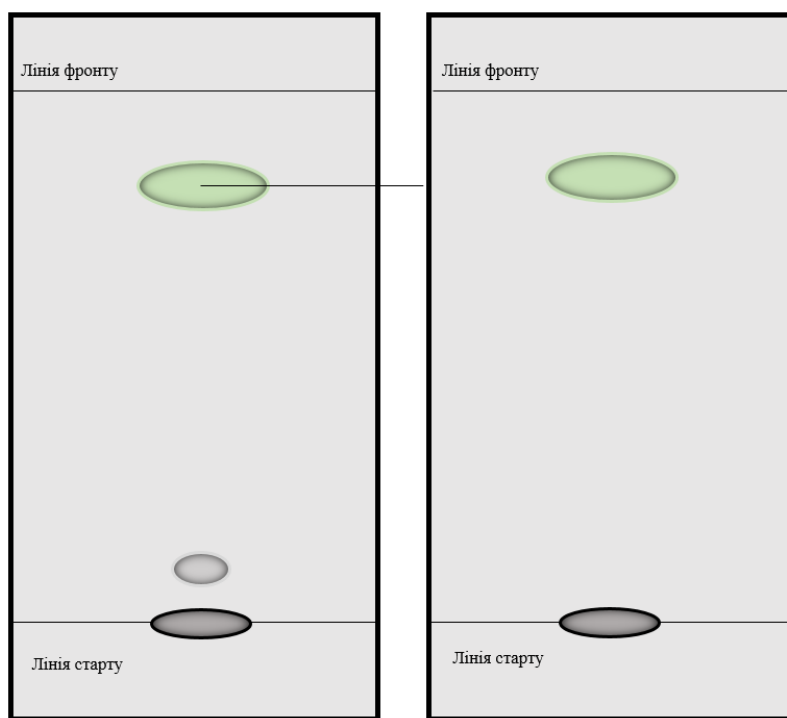


Рис. 4.4. Схема ТШХ після обробки 3% розчином алюмінію хлориду в УФ-світлі

Визначення можливої хімічної взаємодії активної та допоміжних речовин поводити за допомогою інфрачервоної спектроскопії з перетворенням Фур'є.

Проаналізувавши рисунок 4.5, можна побачити широку смугу поглинання в діапазоні $3200\text{--}3500\text{ см}^{-1}$ з максимумами при 3392 і 3251 см^{-1} відповідає валентним коливанням --OH груп, що вказує на наявність численних гідроксильних фрагментів. Смуга в області 1660 см^{-1} характерна для коливань карбонільної групи (C=O) у хромоному кільці, а піки при 1602 , 1519 і 1447 см^{-1} характерні для коливань C=C в ароматичних кільцях. Піки в області $1259\text{--}1092\text{ см}^{-1}$ відповідають коливанням C-O та фенольних груп. Наявність інтенсивних чітко виражених смуг в області нижче 1000 см^{-1} вказує на впорядковану кристалічну структуру кверцетину. Їх прозорість і множинність є характерними ознаками кристалічної фази речовини.

Отже, наявність поліфункціональних структур, типових для флавоноїдів підтверджує наявність кверцетину у складі таблеток під умовно назвою «Кароцетин».

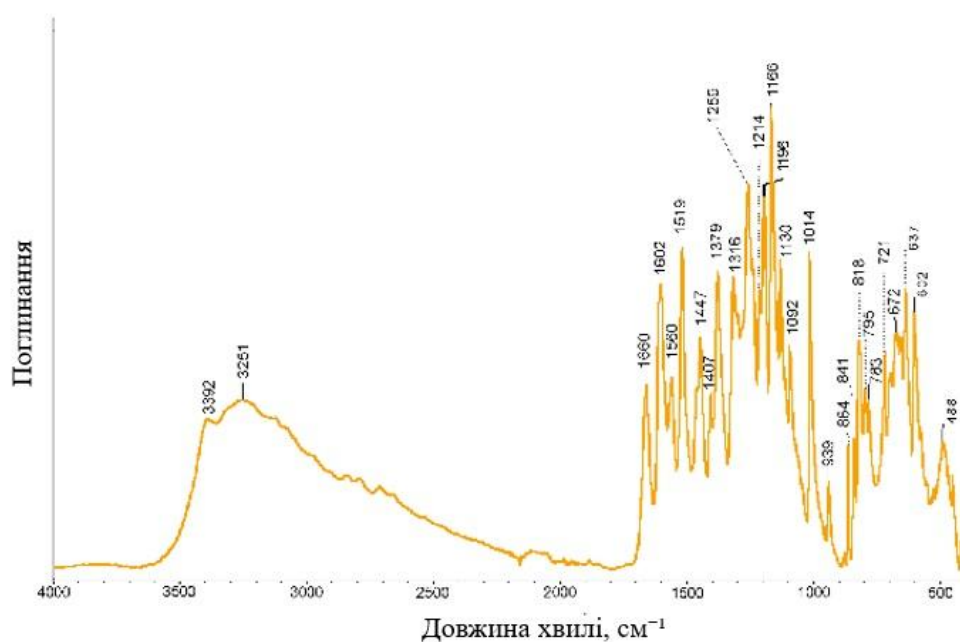


Рис. 4.5 ІЧ-спектроскопія з перетворюванням Фур'є кверцетину

Таким чином для ідентифікації кверцетину було запропоновано ІЧ-спектроскопію з перетворюванням Фур'є та метод ТШХ на пластинках «Silica gel 60 F₂₅₄». Як рухому фазу використовували суміш хлороформ Р – метанол Р

– мурашина кислота безводна Р у співвідношенні 80:14:2, а у якості проявника 3% розчин алюмінію хлориду, який забезпечував чітке та стійке забарвлення хроматографічних зон.

Методика проведення кількісного визначення моркви посівної коренеплодів екстракту густого

Для дослідження кількісного вмісту кверцетину та моркви посівної коренеплодів екстракту густого у таблетках гіполіпідемічної дії випробування проводять згідно вимог ДФУ 1.2, (п. 2.2.25) методом УФ-спектроскопії. Він має низку переваг, таких як висока чутливість, що дозволяє визначати речовину у дуже малих концентраціях, швидкість проведення аналізу, простота та доступність.

Перед початком проведення аналізу на вміст суми каротиноїдів спектрофотометричним методом було досліджено спектральні характеристики розчинів МПКЕГ та таблеток «Кароцетин». У якості розчину-порівняння використовували калію дихромат, який має жовте забарвлення. Дослідження проводили на спектрофотометрі Evolution 60S, товщина шару кювети становила 10 мм, у якості розчину порівняння використовували гексан. Отримані спектри наведені на рис. 4.6.

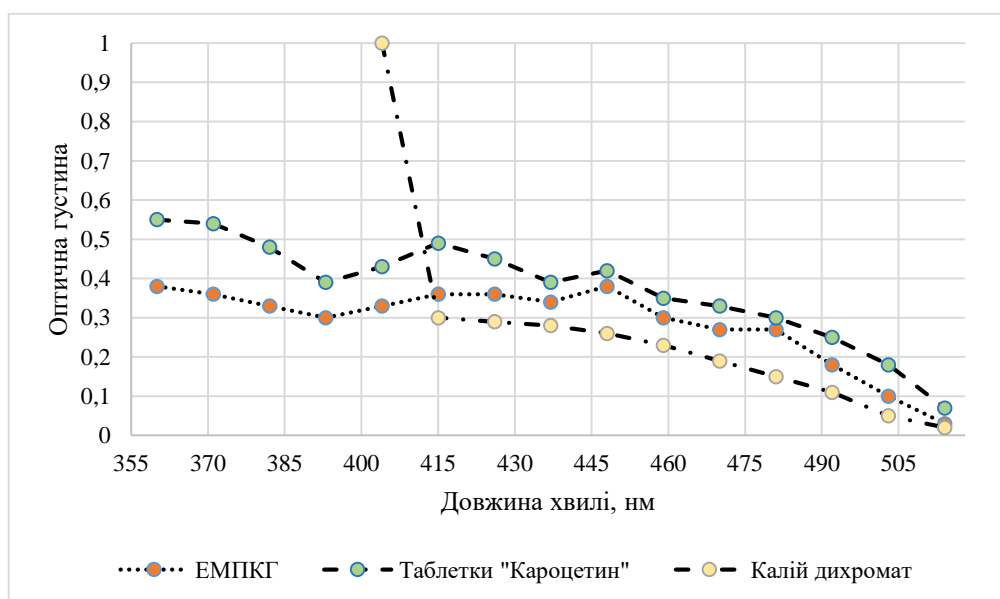


Рис. 4.6 Абсорбційні спектри розчинів МПКЕГ, таблеток «Кароцетин» та калію дихромату

Проаналізувавши отримані спектри (рис. 4.6), можна зробити висновок, що розчини МПКЕГ та таблеток «Кароцетин» у видимій області світла мають подібний характер поглинання. Для обох зразків спостерігається інтенсивна смуга з максимумом у ділянці близько 400 нм, а також менш виражені піки у діапазоні 420-450 нм, що є типовою ознакою для каротиноїдів. Це підтверджує наявність у складі досліджуваній таблеток вміст суми каротиноїдів та свідчить, що допоміжні речовини у їхньому складі не впливають на їх спектральні характеристики. Спектр поглинання водного розчину калію дихромату має інший профіль: він являє собою плавно спадаючу криву з широким піком у зоні 415-450 нм. Цей пік збігається з максимумом поглинання каротиноїдів, що підтверджує можливість використання калію дихромату у якості стандартного розчину для кількісного визначення суми каротиноїдів. За даними літератури, така методика є доцільною, оскільки каротиноїди належать до сполук, які легко окислюють і високою нестійкістю.

Таким чином, результати спектрофотометричного аналізу дозволяють рекомендувати застосування методу абсорбційної спектрофотометрії у видимому світлі з використанням калію дихромату, як стандартного розчину для кількісного визначення суми каротиноїдів у перерахунку на β -каротин у складі таблеток «Кароцетин».

Для розрахунку вмісту суми каротиноїдів у перерахунку на β -каротин використовували форму, яка наведена у 2 розділі. Було виконано серію з 6 вимірювань (табл.4.4).

Таблиця 4.4

Результати кількісного визначення каротиноїдів у перерахунку на β -каротин у таблетках «Кароцетин»

№ з/П	1	2	3	4	5	6
m_n , Г	0,604	0,602	0,601	0,601	0,605	0,603
A	0,482	0,442	0,467	0,525	0,438	0,517
$X_{\text{мкг/Г}}$	4,37	4,28	4,42	4,32	4,47	4,38

Отримані дані оброблено статистично, результати наведено в таблиці 4.5.

Отже вміст суми каротиноїдів у перерахунку на β -каротин у досліджуваних таблетках під умовною назвою «Кароцетин» становить $4,373 \pm 0,077$ мкг/г. з огляду на низький вміст каротиноїдів доцільним є регламентування вмісту допуском у межах $\pm 20\%$.

Таблиця 4.5

Метрологічні характеристики середнього результату визначення суми каротиноїдів у складі досліджуваних таблеток з морквою посівною коренеплодів екстрактом густим

Знайдено суми каротиноїдів, мкг/г	$X_{\text{ср}}$, мкг/г	S^2	S	P, %	t(p,f)	$\Delta X_{\text{ср}}$	$\varepsilon_{\text{ср}}$, %
4,37	4,373	0,004626667	0,0278	0,95	2,78	0,0772	1,765186901
4,28							
4,42							
4,32							
4,47							
4,38							

Примітки:

1. $X_{\text{ср}}$, г — середнє значення визначення;
2. S^2 – дисперсія;
3. S – стандартне відхилення (окремого визначення);
4. P – надійність;
5. t(p,f) – критерій Ст'юдента;
6. $\Delta X_{\text{ср}}$ – довірчий інтервал середнього визначення;
7. $\varepsilon_{\text{ср}}$, % – відносна невизначеність середнього визначення, %.

На наступному етапі дослідження була проведена розробка методики кількісного визначення суми флавоноїдів у перерахунку на кверцетин. Згідно

з літературними даними, флавоноїди взаємодіють з хлоридом алюмінію з утворенням забарвлених комплексних сполук, що можуть застосовуватися для кількісного визначення суморного вмісту речовин цієї групи з перерахунком на певну маркерну сполуку.

Основною метою була оцінка можливості розробки методики кількісного визначення вмісту суми флавоноїдів у перерахунку на кверцетин у складі досліджуваних таблеток «Кароцетин». Для цього було досліджено абсорбційні спектри комплексів алюмінію хлориду з кверцетином та спиртового розчину таблеток, методика приготування яких наведена у розділі 2.

Отримані розчини витримували протягом 30 хв, після чого фіксували їх абсорбційні спектри на спектрофотометрі Evolution 60S у видимій області спектра в діапазоні 330-400 нм, товщина шару кювети становила 10 мм відносно відповідного контрольного розчину (рис. 4.7).

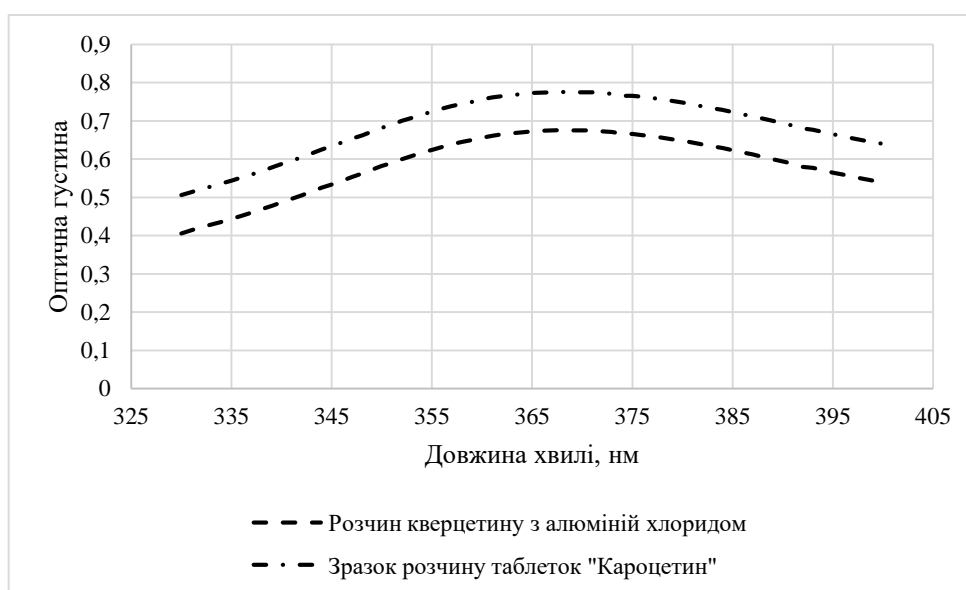


Рис. 4.7 Абсорбційні спектри комплексу кверцетину з алюмінієм хлоридом та зразку розчину досліджуваних таблеток

За даними рис. 4.7, абсорбційний спектр комплексу кверцетину з алюмінієм хлоридом в області довжини хвилі від 330-400 нм характеризується плавною кривою з поступовим зростанням оптичної густини та широким

максимумом поглинання, який розташований при 365-370 нм, що є характерним для флавоноїдних сполук. Абсорбційний спектр розчину таблеток «Кароцетин» за характерим кривої та розташуванням максимум повністю відповідає спектру комплексу кверцетину з алюмінію хлоридом. Таке співпадіння та характер спектрів і положення максимуму поглинання вказує про відсутність суттєвого впливу допоміжних речовин на спектральні характеристики суми флавоноїдів та підтверджує можливість використання спектрофотометричного методу для кількісного визначення вмісту сіми флавоноїдів у перерахунку на кверцетин у досліджуваних таблетках.

Основною вимогою, яка надає можливість використання спектральних методів для визначення речовин є те, що оптичне поглинання розчину повинно підкорятися закону Бугера-Ламберта-Бера. Отримані результати наведені у розділі 3 (рис. 3.20).

Для розрахунку вмісту суми флавоноїдів у перерахунку на кверцетин використовували форму, яка наведена у 2 розділі. Було виконано серію з 6 вимірювань (табл.4.6).

Таблиця 4.6

Результати кількісного визначення флавоноїдів у перерахунку на кверцетин у таблетках «Кароцетин»

№ з/п	1	2	3	4	5	6
m_n , г	0,603	0,605	0,602	0,601	0,602	0,604
A	0,111	0,224	0,331	0,439	0,548	0,659
$X_{mg/g}$	0,0645	0,0638	0,0632	0,0634	0,0641	0,0635

Отримані дані оброблено статистично, результати наведено в таблиці 4.7.

Отже вміст суми флавоноїдів у перерахунку на кверцетин у досліджуваних таблетках під умовною назвою «Кароцетин» становить 0,06375

$\pm 0,0006$ мг/г. з огляду на таку кількість флавоноїдів доцільним є регламентування вмісту допуском у межах $\pm 10\%$.

Таблиця 4.7

Метрологічні характеристики середнього результату визначення суми флавоноїдів у складі досліджуваних таблеток «Кароцетин»

Знайдено суми флавоноїдів, мг/г	$X_{\text{ср}}$, мг/г	S^2	S	P, %	t(p,f)	$\Delta X_{\text{ср}}$	$\varepsilon_{\text{ср}}$, %
0,0645	0,06375	0,000000235	0,0002	0,95	2,78	0,0006	0,863024078
0,0638							
0,0632							
0,0634							
0,0641							
0,0635							

Примітки:

1. $X_{\text{ср}}$, г — середнє значення визначення;
2. S^2 – дисперсія;
3. S, – стандартне відхилення (окремого визначення);
4. P – надійність;
5. t(p,f) – критерій Ст'юдента;
6. $\Delta X_{\text{ср}}$ – довірчий інтервал середнього визначення;
7. $\varepsilon_{\text{ср}}$, % – відносна невизначеність середнього визначення, %.

Також кількісний вміст діючих речовин був встановлений за допомогою ІЧ-спектроскопії з перетворюванням Фур'є (рис. 4.8).

Кверцетин має характерні піки в УФ-області (близько 255–270 нм та 370–380 нм), що відповідають його ароматичній системі та флавоноїдній структурі. Моркви посівної коренеплідів екстракт густий демонструє ширший

спектр поглинання, з максимумами у видимій області (близько 440–460 нм), що відповідає каротиноїдам.

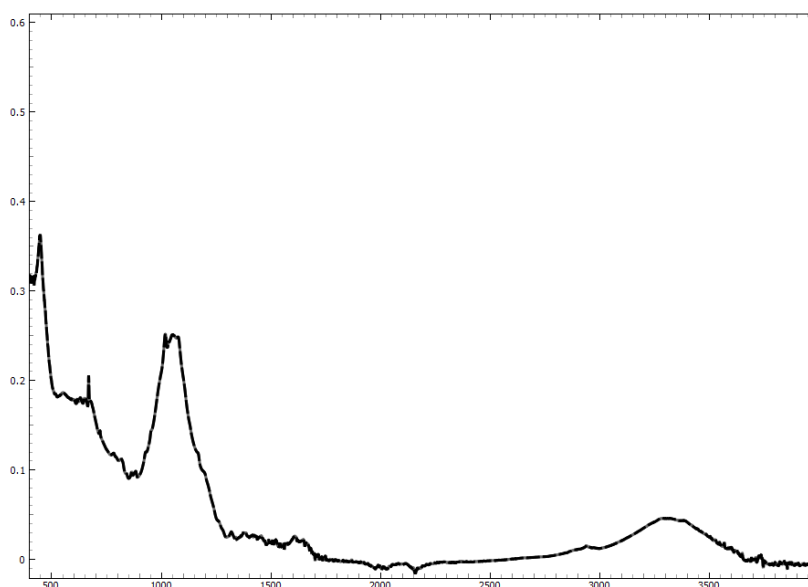


Рис. 4.8. Кількісний вміст діючих речовин за допомогою ІЧ-спектроскопії з перетворюванням Фур'є

Суміш екстракту та кверцетину показує накладання спектрів: збережені піки кверцетину в УФ-діапазоні та виражене поглинання екстракту у видимій області. Це підтверджує наявність обох компонентів у складі. За інтенсивністю піків у спектрах можна зробити висновок, що моркви посівної коренеплідів екстракт густий є домінуючим компонентом (внесок у спектр значно більший, особливо у видимій області). Кверцетин присутній у меншій кількості, але його специфічні піки чітко ідентифікуються, що дозволяє підтвердити його внесок у суміш. Співвідношення спектральних інтенсивностей узгоджується з наведеним складом таблеток (екстракт ~37,5%, кверцетин ~6,25%).

4.3 Дослідження мікробіологічної чистоти таблеток

У процесі виробництва нестерильних лікарських форм питання мікробіологічної чистоти є особливо актуальним, оскільки існує високий

ризик контамінації препаратів мікроорганізмами. Така контамінація може призвести до зниження стабільності лікарського засобу під час зберігання, негативно вплинути на його профіль безпеки, а також зумовити зниження терапевтичної ефективності препарату [147]. З метою мінімізації цього ризику ДФУ встановлює чіткі нормативні вимоги щодо максимально допустимого рівня мікробної контамінації для кожного виду лікарської форми.

Дослідження випробування на мікробіологічну чистоту таблеток «Кароцетин» проводили згідно з вимогами ДФУ (п. 2.6.12 та 2.6.13) у лабораторії відділу контролю якості ПРАТ «Хімфармзавод «Червона зірка». Перед початком роботи живильні середовища готували із сухих живильних середовищ промислового виробництва та перевіряли їх ростові властивості. Для цього живильні середовища інокулювали невеликою кількістю тест-мікроорганізмами, методом додавання 1 мл робочої суспензії тест-мікроорганізму, яка містила не більше 10^2 КУО/мл.

Тест-штами бактерій вирощували у соєво-казеїновому бульйоні (СКБ) за температури від 30 до 35°C від 18 до 24 годин. Тест-штам мікроорганізм *Escherichia coli* висіювали на живильне середовище та витримували у термостаті 3 доби за температури 35°C. Тест-штами грибів вирощували на поверхні сабуро-декстрозного агару (СДА) за температури від 25 до 30°C протягом 48 годин. Тест-штам мікроорганізм *Aspergillus brasiliens* не більше 5 діб до утворення добре розвинених спор.

Отримані результати підтверджують, що всі досліджені культури мікроорганізмів відповідали таксономічній характеристиці відповідного штаму. Морфологічні ознаки колоній при культивуванні на живильних середовищах, а також морфологія клітин за даними мікроскопії були типовими. Живильні середовища, зокрема СКБ та СДА, відповідали вимогам стерильності: ознак росту мікроорганізмів не виявлено, середовища залишалися прозорими протягом усього періоду спостереження.

Під час випробування на мікробіологічну чистоту затосовували метод глибинного посіву зразків у чашки Петрі з використанням відповідних

поживних середовищ. У стерильних умовах у кожную чашку вносили по 1 мл досліджуваного зразку. Для визначення загального числа аеробних бактерій (ТАМС) використовували СКБ, а для визначення загального числа дріжжових та плісневих грибів (ТУМС) СДА. Для кожного дослідження використовували не менше 2-х чашок Петрі. Антибактеріальні властивості досліджуваних зразків нейтралізували за допомогою інактиватора, до складу якого входили полвсорбат-80 – 30 г/л та лецитин – 3 г/л. Результати наведені у таблиці 4.8.

Таблиця 4.8

Оцінка мікробіологічної чистоти таблеток «Кароцетин»

Умови культивування	Кількість зразку	Наявність росту
Соево-казеїновий бульйон 3-5 діб при 35 °С (ТАМС)	1 мл	Ріст відсутній
Сабуро-декстрозний агар 4-7 діб при 25°С (ТУМС)	1 мл	Ріст відсутній
Рідке середовище соєво-казеїнового бульйону 2 доби при 35°С (E. coli)	10 мл	Ріст відсутній

Таким чином, результати, які наведені таблиці 4.6, підтверджують відсутність росту бактерій, дріжжових та плісневих грибів, а також *Escherichia coli*. Це свідчить про відповідність досліджуваних зразків вимогам мікробіологічної чистоти та підтверджує їх безпечність для подальшого використання.

4.4 Вивчення стабільності таблеток під умовною назвою «Кароцетин»

Для оцінки стабільності препарату таблетки зберігали у блистерному пакуванні за двох температурних режимів: при кімнатній температурі (15-25°С) та за знижених умов (8-15°С). Отримані результати, які наведено у таблиці 4.9, засвідчили, що на всіх етапах контролю у складі таблеток достовірно ідентифікувалися всі регламентовані компоненти.

Таблиця 4.9

Показники стабільності таблеток «Кароцетин» за температури 8-15°C та 15-25°C

Температура	Термін випробування, міс	Опис	Ідентифікація		Однорідність маси	Розчинення		Мікробіологічна чистота	Вміст МПКЕГ у перерахунку на β-каротин, мкг/г	Вміст кверцетину, мг/г
			МПКЕГ у перерахунку на β-каротин	Кверцетину						
		Таблетка від світло-коричневого до коричневого кольору	Поява яскраво-синіх плям на жовтому тлі, які довго не зникають	У світлі УФ-лампи виявлено пляму з жовто-зеленою флуоресценцією на рівні стандартного зразка кверцетину	Від 0,570 г до 0,630 г	Протягом 45 хв у розчин повинно перейти не менше 75 % і не більше 115 % МПКЕГ у перерахунку на β-каротин	Протягом 45 хв у розчин повинно перейти не менше 75 % і не більше 115 % кверцетину	Загальна кількість життєздатних аеробних мікроорганізмів: не більше 10 ³ бактерій і не більше 10 ² грибів в 1 г	Від 4,154 до 4,592	Від 0,06075 до 0,06675
8-15°C	3	Відповідає	Відповідає	Відповідає	0,600±0,005	100,1±0,4	100,1±0,5	Відповідає	4,372±0,03	0,06375±0,02
	6	"-	"-	"-	0,600±0,004	100,0±0,5	100,1±0,4	"-	4,372±0,02	0,06375±0,03
	9	"-	"-	"-	0,600±0,008	100,0±0,3	100,0±0,4	"-	4,371±0,01	0,06372±0,02
	12	"-	"-	"-	0,600±0,003	99,9±0,4	99,8±0,2	"-	4,368±0,04	0,06370±0,05
	15	"-	"-	"-	0,600±0,004	99,8±0,4	99,6±0,3	"-	4,365±0,03	0,06369±0,07
	18	"-	"-	"-	0,600±0,005	99,6±0,5	99,4±0,4	"-	4,359±0,05	0,06372±0,08
	24	"-	"-	"-	0,600±0,003	99,2±0,2	98,7±0,7	"-	4,359±0,01	0,06374±0,01
	27	"-	"-	"-	0,600±0,002	98,5±0,6	98,5±0,4	"-	4,358±0,03	0,06371±0,02
15-25°C	3	Відповідає	Відповідає	Відповідає	0,600±0,007	100,0±0,6	100,1±0,4	Відповідає	4,372±0,08	0,06375±0,05
	6	"-	"-	"-	0,600±0,005	100,0±0,5	99,9±0,5	"-	4,371±0,07	0,06374±0,04
	9	"-	"-	"-	0,600±0,003	99,9±0,7	99,8±0,1	"-	4,369±0,03	0,06372±0,08
	12	"-	"-	"-	0,600±0,006	99,2±0,4	99,5±0,1	"-	4,369±0,05	0,06365±0,06
	15	"-	"-	"-	0,600±0,004	98,8±0,4	99,2±0,5	"-	4,365±0,02	0,06368±0,02
	18	"-	"-	"-	0,600±0,003	98,5±0,3	98,8±0,4	"-	4,362±0,05	0,06370±0,05
	24	"-	"-	"-	0,600±0,004	98,2±0,2	98,5±0,5	"-	4,360±0,01	0,06374±0,02
	27	"-	"-	"-	0,600±0,003	97,9±0,2	97,9±0,4	"-	4,359±0,03	0,06372±0,01

Кількісний вміст діючих речовин протягом усього періоду дослідження залишався у межах допустимої похибки вимірювань.

Отже, результати досліджень терміну придатності підтверджують фізико-хімічну стабільність лікарського засобу протягом 24 місяців зберігання у блистерному пакуванні за температури не вище 25°C.

На підставі отриманих експериментальних даних було розроблено проєкт методів контролю якості для дослідження таблеток «Кароцетин» (табл. 4.10).

Таблиця 4.10

Специфікація лікарського засобу «Кароцетин»

Найменування показника	Допустимі норми	Методи контролю
1	2	3
Опис	Таблетки круглої двоопуклої форми з рівномірною поверхнею, без оболонки, від світло-коричневого до коричневого кольору	За п. 1 Органолептично ДФУ 2-ге вид., ст. «Таблетки»
Однорідність маси таблеток	Не більше двох індивідуальних мас вмісту таблеток із 20 мають відхилитися від середньої маси вмісту таблеток на 5%; жодна індивідуальна маса вмісту таблеток не повинна відхилитися від середньої маси вмісту більше, як на 10%	За п. 4 ДФУ 2-ге вид. п. 2.9.5
Розчинення	Потягом 45 хв у розчин повинно перейти не менше 75 % і не більше 115% МПКЕГ та кверцетину	За п. 6 ДФУ 2-ге вид., п. 2.9.3
Мікробіологічна чистота	У препараті допускається загальна кількість не більше 10^3 КУО/мл бактерій і не більше 10^2 КУО/мл грибів в 1 г. Не допускається наявність бактерій родини Enterobacteriaceae 1 г	За п. 7 ДФУ 2-ге вид., п. 2.6.12, 2.6.13

Продовж. табл. 4.10

1	2	3
Ідентифікація		
МПКЕГ у перерахунку на β -каротин	Метод ТШХ, пластинка із шаром силікагелю Р, рухома фаза: бензол Р – ацетон Р у співвідношенні 25:1, проявник: 5% спиртовий розчин фосфорномолібденової кислоти. На хроматографічних пластинках спостерігається поява яскраво-синіх плям на жовтому тлі, які довго не зникають. Метод ІЧ-спектроскопію з перетворюванням Фур'є	МКЯ п. 2.1., ТШХ, ДФУ, вид. 2
Кверцетин	Метод ТШХ на пластинках «Silica gel 60 F ₂₅₄ ». Як рухома фаза використовували суміш хлороформ Р – метанол Р – мурашина кислота безводна Р у співвідношенні 80:14:2, а у якості проявника 3% розчин алюмінію хлориду. На хроматографічних пластинках в УФ-світлі спостерігається поява плями жовто-зеленого на рівні кверцетину. Метод ІЧ-спектроскопію з перетворюванням Фур'є	МКЯ п. 2.2., ТШХ, ДФУ, вид. 2
Кількісне визначення		
МПКЕГ у перерахунку на β -каротин, мкг/г Кверцетин, мг/г	Вміст 1 таблетки: Не менше 4,373 Не менше 0,06375	За п. 8 ДФУ 2-ге вид., п. 2.2.29 За п. 8.1, п. 8.2

Запропоновані методичні підходи спрямовані на забезпечення відповідності лікарським форм встановленим фармакопейним вимогам, а також на гарантування їхньої безпечності й ефективності (табл. 4.10).

Висновки до розділу 4

1. Розроблено технологію промислового виробництва таблеток «Кароцетин», що включає 9 послідовних технологічних стадій: підготовку сировини, отримання твердих дисперсій кверцетину з ПВП К-30 методом розчинення у 96% етанолі з подальшим випаровуванням при 40°C,

гранулювання та калібрування, модифікацію моркви посівної коренеплодів екстракту густого з МКЦ-102 (1:1), приготування таблеткової маси, таблетування при 100 ± 1 кН, знепилення та фасування у блістери й картонні пачки.

2. Визначено критичні параметри технологічного процесу: температура сушіння твердих дисперсій – 40°C (до залишкової вологості $2,56\pm 0,02\%$), швидкість перемішування при диспергуванні – 350 об/хв протягом 10 хв, сушіння модифікованого екстракту – 40°C під вакуумом (-1 бар) до залишкової вологості $3,93\pm 0,02\%$, змішування таблеткової маси – 50 об/хв протягом 20 хв. На кожному етапі передбачено контроль якості проміжних продуктів.

3. Розроблено та валідовано аналітичні методики контролю якості препарату: ідентифікація β -каротину в екстракті моркви посівної методом тонкошарової хроматографії з елюентною системою бензол–ацетон (25:1); кількісне визначення кверцетину методом УФ-спектрофотометрії при $\lambda = 367$ нм із підтвердженням виконання закону Бера-Ламберта у діапазоні робочих концентрацій. Побудовано калібрувальні графіки у буферних розчинах при рН 1,2 та рН 6,8.

4. Перевірено придатність методики мікробіологічного контролю таблеток «Карацетин», що підтвердила відповідність препарату вимогам ДФУ щодо мікробіологічної чистоти. Результати свідчать про безпечність препарату для медичного застосування та відповідність категорії 3А.

5. За результатами дослідження стабільності встановлено, що таблетки «Карацетин» у блістерному пакуванні при зберіганні за температури не вище 25°C зберігають свої фізико-хімічні властивості та вміст активних фармацевтичних інгредієнтів протягом 27 місяців спостереження без суттєвих змін. На підставі цих даних обґрунтовано термін придатності препарату – 24 місяці, що відповідає вимогам належної виробничої практики.

РОЗДІЛ 5
РЕЗУЛЬТАТИ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ
ТАБЛЕТОК ІЗ КВЕРЦЕТИНОМ ТА МОРКВОЮ ПОСІВНОЮ
ЕКСТРАКТОМ ГУСТИМ

5.1 Визначення умовнотерапевтичної дози на моделі гострої гіперліпідемії

В першій серії експериментів було визначено оптимальний склад ТД кверцетину серед різних співвідношень (1:1, 1:2, 1:3) з носієм ПВП К-30 у комбінації з МКЦ-102 (ТДКК) за показником гіполіпідемічної активності. Експериментальна доза досліджуваних ТДКК була обрана на підставі попередніх результатів, отриманих при вивченні антигіперглікемічної дії ТД кверцетину з полівінілпіролідом та гідроксипропілметилцелюлозою, і становила 50 мг/кг [148]. Дослідні тварини були розділені на 7 груп: 1 група – інтактний контроль (ІК); 2 – контрольна патологія (КП, твін-80 у дозі 200 мг/100 г маси тіла внутрішньоочеревинно); 3 – тварини, яким внутрішньошлунково вводили кверцетин у дозі 50 мг/кг; 4-6 – тварини, яким вводили ТД кверцетину з ПВП К-30; 7 – тварини, яким вводили препарат порівняння таблетки «Вазостат-Здоров'я» у дозі 5 мг/кг (табл. 5.1) [149].

Таблиця 5.1

Гіполіпідемічна дія твердих дисперсій кверцетину за умови гострої гіперліпідемії, викликаной Твіном-80, ($M \pm m$), $n=7$

Серія І				
Показник	ТГ, ммоль/л	ХС, ммоль/л	ХС ЛПНЩ, ммоль/л	ХС ЛПВЩ, ммоль/л
Групи тварин				
1	2	3	4	5
ІК	0,74±0,04	2,21±0,09	1,10±0,07	0,34±0,08

Подовж. табл. 5.1

	2	3	4	5
КП	1,46±0,05*	2,94±0,08*	1,85±0,09*	0,31±0,05
Кверцетин, 50 мг/кг	1,27±0,06**/**s	2,65±0,08**/**s	1,56±0,06**/**s	0,44±0,06
ТДКК 1:1, 50 мг/кг	0,96±0,05**kd	2,37±0,05**kd	1,25±0,05**kd	0,46±0,07
ТДКК 1:2, 50 мг/кг	0,99±0,07**kd	2,40±0,04**kd	1,31±0,06**kd	0,48±0,07
ТДКК 1:3, 50 мг/кг	0,97±0,06**kd	2,39±0,08**kd	1,29±0,07**kd	0,42±0,05
Таблетки «Вазостат», 5 мг/кг	0,85±0,05**kd	2,34±0,06**kd	1,27±0,07**kd	0,46±0,07

Примітки:

- 1.* – $p < 0,05$ відносно даних ІК;
2. ** – $p < 0,05$ відносно даних КП;
3. k – $p < 0,05$ відносно даних субстанції кверцетину;
4. s – $p < 0,05$ відносно даних таблеток «Вазостат-Здоров'я».

Отже, за отриманими даними, кверцетин проявляв помірну гіпотригліцеридемічну та гіпохолестеринемічну дію. При оцінці рівня ХС ЛПВЩ, введення кверцетину спричинило його незначне підвищення, яке не мало статистичної різниці порівняно з показниками КП.

Застосування таблеток «Вазостат-Здоров'я» супроводжувалася вираженим зниженням рівня ТГ, ХС ЛПНЩ і загального ХС на 41,8%, 31,4% і 20,4% відповідно. Водночас спостерігалось незначне, статистично недостовірне підвищення рівня ХС ЛПВЩ, аналогічне ефекту кверцетину. Отримані результати узгоджується з літературними даними щодо гіполіпідемічної

дії симвастатину, яка реалізується шляхом інгібування печінкового ферменту ГМК-КоА-редуктази. Саме тому обмежується швидкість синтезу холестерину та збільшується рецептор-опосередкований катаболізм ЛПНЩ, відбувається зниження рівня ТГ та помірне підвищення вмісту ХС ЛПВЩ [150, 151].

Профілактичне введення ТДКК протягом двох тижнів запобігало розвитку дисліпідемії, індукованої детергентом твін-80, та супроводжувалося достовірними корегуючими змінами всіх досліджуваних показників. Найбільш виражений ефект встановлено щодо рівня ТГ: під дією ТДКК в усіх співвідношеннях 1:1, 1:2, 1:3 їх концентрація достовірно знижувався порівняно з КП на 34,3, 32,2 та 33,6% відповідно. Такий результат може опосередковано свідчити про уповільнення процесів ліполізу у жировій тканині внаслідок підвищеного надходження кверцетину із ШКТ у кров. За вираженістю гіпотригліцеридемічною дії ТДКК не поступалися ПП – таблеткам «Вазостат-Здоров'я».

Натлі введення ТДКК було зафіксоване достовірне зниження рівня ХС ЛПНЩ на 32,4, 29,2, 30,3%, що відповідало ефективності ПП. Отримані показники були статистично більш виразними порівняно з нативним кверцетином та його ТДКК. Крім того, у крові щурів, які отримували ТДКК спостерігалось зниження концентрації загального ХС на 19,4, 18,4 та 18,7% до рівня, наближеного до показників ПП і інтактних тварин. Виявлені зміни свідчать про посилення гіпохолестеринемічної дії кверцетину при його введенні у складі ТД.

Аналіз отриманих даних свідчить про підвищення БД та можливу пролонгацію фармакологічної дії кверцетину за умови застосування його ТДКК. Це підтверджується більш вираженими гіполіпідемічними та антиатерогенними властивостями, які, згідно з даними літератури, пов'язані не лише зі здатністю запобігати окисному ушкодженню ендотеліальних клітин шляхом гальмування утворення окисних модифікацій ЛПНЩ, але й зі зменшення утворення пінистих клітин та стимуляцією процесів видалення

холестерину з них, що потенційно може зупиняти прогресування атеросклерозу.

Таким чином, враховуючи приблизно однаковий ступінь нівелювання проявів гострої гіперліпідемії при застосуванні всіх досліджуваних співвідношень ТДКК, оптимальною основою для включення кверцетину до складу ЛФ доцільно обрати ПВП К-30 у найменшому співвідношенні з кверцетином 1:1.

У другій серії експериментів було визначено умовнотерапевтичну дозу МПКЕГ за показником гіполіпідемічної активності. Для скринінгового дослідження було обрано діапазон доз – 100, 150, 200 та 250 мг/кг, на підставі експериментальних даних щодо антиоксидантної, гепато- та нефропротекторної активності насіння та моркви посівної коренеплодів екстракту густого. До експерименту включили групи тварин: 1 група – ІК; 2 – КП; 3-6 – тварини, яким внутрішньошлунково вводили МПКЕГ у дозах 100, 150, 200 та 250 мг/кг; 7 – тварини, яким вводили препарат порівняння настойку «Равісол» у дозі 360 мг/кг.

Визначення найбільш ефективної дози МПКЕГ проводили на моделі твін-індукованої гіперліпідемії. У групах тварин, які отримували МПКЕГ, спостерігалось дозозалежна позитивна динаміка зниження рівня ТГ в усіх досліджуваних дозах. Проте достовірні відмінності порівняно з групою КП були встановлені лише при застосуванні фітоекстракту в дозах 200 (зниження на 22,6%) та 250 (зниження на 20,1%) мг/кг. За виразністю гіпотригліцеридемічної дії МПКЕГ у зазначених дозах не поступався ПП настойки «Равісол» (зниження ТГ на 37,9%). Водночас ефект МПКЕГ у дозах 100 і 150 мг/кг (12,9 та 15,3% зниження) був суттєво нижчим за показники ПП (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Гіполіпідемічна дія моркви посівної коренеплодів екстракту густого за умови гострої гіперліпідемії, викликаной Твіном-80, ($M \pm m$), $n =$

7

Серія II				
Показник	ТГ, ммоль/л	ХС, ммоль/л	ХС ЛПНЩ, ммоль/л	ХС ЛПВЩ, ммоль/л
Групи тварин				
ІК	0,68±0,06	2,04±0,11	0,91±0,08	0,57±0,06
КП	1,24±0,07*	2,63±0,10*	1,55±0,08*	0,49±0,05
МПКЕГ, 100 мг/кг	1,08±0,05*/ ^R	2,33±0,12 ^R	1,36±0,09*	0,54±0,06
МПКЕГ, 150 мг/кг	1,05±0,08*/ ^R	2,27±0,11**	1,31±0,08*	0,59±0,07
МПКЕГ, 200 мг/кг	0,96±0,07**	2,19±0,12**	1,25±0,09*/**	0,64±0,07
МПКЕГ, 250 мг/кг	0,98±0,06**	2,13±0,10**	1,22±0,08*/**	0,61±0,06
Настойка «Равісол», 360 мг/кг	0,77±0,05**	1,95±0,11**	1,16±0,07*/**	0,54±0,07

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ відносно даних ІК;
2. ** – $p < 0,05$ відносно даних КП;
3. R – $p < 0,05$ відносно даних настойки «Равісол».

Слід відзначити, що МПКЕГ також продемонстрував дозозалежний гіпохолестеринемічний ефект, який проявлявся у зниженні рівня загального ХС та ХС ЛПНЩ. Профілактичне введення МПКЕГ у дозах 150, 200 та 250

мг/кг супроводжувалося достовірним зниженням концентрації ХС у сироватці крові порівняно з КП на 13,7%, 16,7% та 19% відповідно. Отримані зміни статистично не відрізнялися від показників ПП настойки «Равісол». Лише застосування найменшої дози МПКЕГ 100 мг/кг не спричинило достовірного зниження рівня ХС та статистично поступалося ефективності ПП.

Під впливом МПКЕГ у дозах 200 та 250 мг/кг встановлено суттєве зниження концентрації проатерогенного ХС ЛПНЩ на 19,4% та 21,3%, що співпадало з ефективністю ПП – настойки «Равісол» (25,2%). У групах тварин, які отримували МПКЕГ у дозах 100 та 150 мг/кг, також спостерігалася позитивна динаміка, проте вона не досягала статистичної значущості порівняно з показниками КП. Вміст антиатерогенного ХС ЛПВЩ під впливом МПКЕГ в усіх досліджуваних дозах не мав достовірних відмінностей порівняно з ІК та КП.

Таким чином, отримані дані свідчать про гіполіпідемічні властивості МПКЕГ на рівні ПП – настойки «Равісол», а також дозволяють припустити його антиатерогенну дію. Результати узгоджуються з літературними даними, згідно з якими екстракти з коренеплодів моркви сприяють зниженню рівня атерогенних ХС та ТГ у крові мишей з генетичною схильністю до атеросклерозу [152]. Враховуючи, що достовірний гіполіпідемічний ефект МПКЕГ починає проявлятися у дозі 200 мг/кг та залишається стабільним при застосуванні максимальної досліджуваної дози – 250 мг/кг, для подальшого фармакологічного вивчення була обрана умовнотерапевтична доза 200 мг/кг.

У третій серії експериментів досліджували гіполіпідемічний ефект комбінованих таблеток (КТ) на основі МПКЕГ та ТДКК у дозах 100 та 200 мг/кг.

Як видно з табл. 5.3 у групі тварин КП на тлі одноразового введення твіну-80 спостерігалися достовірні зміни показників ліпідного обміну, що свідчили про розвиток гострої гіперліпідемії. Зокрема, рівень ТГ зростав

відносно групи ІК на 53,8%, рівень ХС – на 24,9%, ХС ЛПНЩ – на 43,1%, ХС ЛПВЩ залишався незмінним.

За умови профілактичного введення КТ найбільш виражений нормалізуючий ефект встановлено у групі тварин, що отримували КТ у дозі 200 мг/кг. Цей вплив проявлявся достовірним зниженням показників ліпідного спектру крові: ТГ на 36,1%, ХС на 35,3% та ХС ЛПНЩ на 26,5%. При застосуванні КТ у дозі 100 мг/кг суттєвих змін не було виявлено.

За здатністю пригнічувати розвиток гіперліпідемії КТ у дозі 200 мг/кг не поступалися ПП таблеткам ніотинової кислоти, настойки «Равісол» і таблеткам «Вазостат-Здоров'я». Водночас слід зазначити, що при застосуванні таблеток ніотинової кислоти, на відміну від КТ та інших ПП, зниження рівня ХС ЛПНЩ не було достовірним, що узгоджується з механізмом дії ніотинової кислоти, спрямованим переважно на зменшення концентрації ТГ (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Гіполіпідемічна дія комбінованих таблеток на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та твердих дисперсій кверцетину на моделі гострої гіперліпідемії, викликаній Твіном-80, (M±m) n = 7

Серія III				
Групи тварин	ТГ, ммоль/л	ХС, ммоль/л	ХС ЛПНЩ, ммоль/л	ХС ЛПВЩ, ммоль/л
1	2	3	4	5
ІК	1,17±0,08	2,29±0,10	1,16±0,13	0,49±0,07
КП	1,80±0,12*	2,86±0,15*	1,66±0,18*	0,38±0,05
КТ, 100 мг/кг	1,41±0,17	2,41±0,15	1,28±0,14	0,36±0,02
КТ, 200 мг/кг	1,15±0,11**	1,85±0,17**	1,22±0,11**	0,41±0,03
Таблетки ніотинової кислоти, 180 мг/кг	1,04±0,12**	1,71±0,10**	1,38±0,15	0,44±0,04

Продовж. табл. 5.3

1	2	3	4	5
Таблетки «Вазостат-Здоров'я», 5 мг/кг	0,92±0,10 ^{**/R}	2,28±0,10 ^{**}	0,94±0,14 ^{**}	0,39±0,06
Настойка «Равісол», 360 мг/кг	1,24±0,10 ^{**}	1,91±0,13 ^{**}	1,19±0,05 ^{**}	0,31±0,02

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ відносно даних ІК ($p < 0,05$);
2. ** – $p < 0,05$ відносно даних КП;
3. R – $p < 0,05$ відносно даних настойки «Равісол»;
4. s – $p < 0,05$ відносно даних таблеток «Вазостат-Здоров'я»;
5. # – $p < 0,05$ відносно даних таблеток нікотинової кислоти.

Отже, за результатами даної серії експериментів найвиразнішу гіполіпідемчну дію чинять КТ, що містять ТДКК та МПКЕГ у дозі 200 мг/кг. Це дозволяє визначити дозу 200 мг/кг як умовнотерапевтичну для подальшого фармакологічного вивчення комбінованого засобу.

Аналізуючи результати всіх експериментів можна зробити висновок, що виражена гіпотригліцеридемічна та гіпохолестеринемічна дія комбінованих таблеток з МПКЕГ та кверцетином на основі полівінілпіролідону К-30 обумовлена адитивною сумацією ефектів обох компонентів.

Висновки до розділу 5

1. На моделі гострої гіперліпідемії (індукованої Твіном-80) експериментально підтверджено, що тверді дисперсії кверцетину з колідонем К-30 у всіх трьох досліджених співвідношеннях (1:1, 1:2, 1:3) проявляють суттєво вищу гіполіпідемічну активність порівняно з нативним кверцетином: зниження тригліцеридів на 32-34%, загального холестерину на 18-19%, ХС ЛПНЩ на 29-32%. Ефективність є порівнянною з референс-препаратом

«Вазостат-Здоров'я» (симвастатин 5 мг/кг). Обрано співвідношення 1:1 як оптимальне з позиції мінімізації кількості носія.

2. Встановлено дозозалежний характер гіполіпідемічної дії моркви посівної коренеплодів екстракту густого: статистично значущий ефект виявлено лише при дозах 200 та 250 мг/кг (зниження тригліцеридів на 22,6% та 20,1% відповідно, ХС ЛПНЩ на 19,4% та 21,3%), тоді як дози 100 та 150 мг/кг чинили недостатній вплив. Гіполіпідемічна дія екстракту порівняна з дією референс-препарату настоянки «Равісол». Обрано дозу 200 мг/кг як умовнотерапевтичну.

3. Доведено, що комбіновані таблетки «Кароцетин» у дозі 200 мг/кг демонструють найбільш виражений гіполіпідемічний ефект: зниження тригліцеридів на 36,1%, загального холестерину на 35,3%, ХС ЛПНЩ на 26,5%, що не поступається дії відомих гіполіпідемічних засобів – таблеток нікотинової кислоти, настоянки «Равісол» та таблеток «Вазостат-Здоров'я». Підтверджено адитивну сумачію ефектів обох активних компонентів.

4. Визначено умовнотерапевтичну дозу комбінованого препарату «Кароцетин» – 200 мг/кг, яка забезпечує виражену гіпертригліцеридемічну та гіпохолестеринемічну дію. Механізм дії пов'язаний із запобіганням окисному пошкодженню ендотеліальних клітин, інгібуванням окисної модифікації ЛПНЩ, зниженням утворення пінистих клітин та стимуляцією виведення холестерину, що свідчить про потенційну антиатерогенну дію препарату.

Результати експериментальних досліджень цього розділу наведено у таких публікаціях:

1. Kononenko T., Ustichenko V., Bozhok G., Chikitkina V., Yeromenko R., Kovalevska I., Verkhovod V. Influence of a new combined production based on dense carrot root extract and quercetin on the morphological and proliferative properties of 1929 line fibroblasts in cell culture. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2024. Vol. 6, № 52. P 103–110. DOI: <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.319401> (*Scopus Q3*)

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішено актуальне наукове завдання фармацевтичної технології, що полягає у науковому обґрунтуванні складу, розробці технології виробництва та методів контролю якості нового комбінованого лікарського засобу у формі таблеток під умовною назвою «Кароцетин» на основі кверцетину та густого екстракту коренеплодів моркви посівної для профілактики та комплексної терапії атеросклерозу.

1. Системний аналіз літературних джерел обґрунтував актуальність створення нового вітчизняного комбінованого гіполіпідемічного засобу рослинного походження. Серцево-судинні захворювання, патогенетичну основу яких становить атеросклероз, є провідною причиною смертності у світі. Маркетинговий аналіз фармацевтичного ринку України виявив, що сегмент фітопрепаратів із доведеною гіполіпідемічною дією залишається практично назаповненим: з 210 зареєстрованих гіполіпідемічних засобів 84,40% представлені синтетичними статинами, а 70,16% є імпортного виробництва.

2. Комплексне дослідження фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей кверцетину підтвердило його вкрай низьку розчинність у воді (0,03 мг/мл при рН 1,2) та незадовільні технологічні характеристики (індекс Карра 46,53%, коефіцієнт Гауснера 1,87), що зумовлює обмежену біодоступність та потребу у технологічній модифікації субстанції.

3. Шляхом порівняльного дослідження п'яти полімерних носіїв (ПЕГ-4000, ГПМЦ, маніт, ПВП К-30, цетостеариловий спирт) за даними диференційної сканувальної калориметрії та рентгеноструктурного аналізу встановлено, що полівінілпіролідон К-30 є оптимальним носієм для створення твердих дисперсій кверцетину, забезпечуючи ступінь аморфізації 92,51% та 9-кратне підвищення розчинності (з 0,03 до 0,27 мг/мл при рН 1,2; до 0,38 мг/мл при рН 6,8).

4. Обґрунтовано спосіб введення густого екстракту коренеплодів моркви посівної у тверду лікарську форму шляхом модифікованої вологої грануляції з мікрокристалічною целюлозою-102 у співвідношенні 1:1, що забезпечує 1-й клас плинності порошків за класифікацією Карра (коефіцієнт Гауснера 1,06, індекс Карра 5,77%) без потреби у додатковому обладнанні.

5. Розроблено оптимальний склад таблеток «Кароцетин» (кверцетин 6,25%, ПВП К-30 – 6,25%, моркви посівної коренеплодів екстракт густий – 37,50%, МКЦ-102 – 43,75%, кроскармелоза натрію – 5,00%, кремнію діоксид колоїдний – 0,75%, магнію стеарат – 0,50%) та технологію їх промислового виробництва методом прямого пресування при тиску 100 ± 1 кН. Таблетки відповідають вимогам ДФУ за показниками міцності (97,42 Н), стираності (0,20%) та часу розпадання (12 хв).

6. Розроблено та валідовано аналітичні методики контролю якості: ідентифікація β -каротину методом ТШХ (елюент бензол-ацетон 25:1), кількісне визначення кверцетину методом УФ-спектрофотометрії ($\lambda = 367$ нм). Підтверджено мікробіологічну чистоту таблеток відповідно до вимог категорії 3А ДФУ.

7. Дослідження стабільності підтвердило, що таблетки «Кароцетин» у блистерному пакуванні зберігають якісні характеристик протягом 27 місяців спостереження за температури не вище 25°C . Обґрунтовано термін придатності 24 місяці.

8. Фармакологічними дослідженнями на моделі гострої гіперліпідемії (Твін-80) доведено, що комбіновані таблетки «Кароцетин» у дозі 200 мг/кг проявляють виражену гіполіпідемічну дію: зниження тригліцеридів на 36,1%, загального холестерину на 35,3%, ХС ЛПНЩ на 26,5%. Ефективність препарату не поступається дії референс-засобів – таблеток нікотинової кислоти, настоянки «Равісол» та таблеток «Вазостат-Здоров'я» (симвастатин), що підтверджують перспективність препарату для профілактики та лікування атеросклерозу.

9. Практичну значущість результатів підтверджено впровадженням у навчальний процес ряду ЗВО України медичного та фармацевтичного профілю, апробацією технології в умовах промислового виробництва ПРАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», а також отриманням позитивного рішення, щодо заявки на отримання патенту на користну модель (№ u202505626 від 17.11.2025) та поданням заявки на патент України на винахід (№ a202505631 від 17.11.2025).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Mensah G. A., Roth G. A., Fuster V. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors: 2020 and Beyond. *J Am Coll Cardiol.* 2019. Vol. 74, № 20. P. 2529-2532.
2. Recommendations for cardiovascular health and disease surveillance for 2030 and beyond: a policy statement from the American Heart Association / V. L. Roger et al. *Circulation.* 2020. Vol. 141, № 9. P 104-119.
3. Класифікація захворювань серцево-судинної системи [Електронний ресурс] // Компендіум. Режим доступу: <https://compendium.com.ua/uk/tutorials-uk/vnutrishnya-medicsina/2-rozdil-zakhvoriuvannia-sertsia-ta-sudyn/2-1-ateroskleroz/> (дата звернення 05.09.2023). Назва з екрану.
4. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування [Електронний ресурс] // Національна наукова медична бібліотека України. Режим доступу: <https://library.gov.ua/sertsevo-sudynni-zahvoryuvannya-klassyfikatsiya-standarty-diagnostyky-ta-likuvannya-2/> (дата звернення 05.09.2023). Назва з екрану.
5. Rippe J. M. , Angelopoulos T. J. Relationship between Added Sugars Consumption and Chronic Disease Risk Factors: Current Understanding. *Nutrients.* 2016. Vol. 8, № 11. P. 697.
6. Bray G. A. Fructose and risk of cardiometabolic disease. *Current atherosclerosis reports.* 2012. Vol. 14, №. 6. P. 570-578.
7. Erol Ç. Atherosclerosis Reviewed. *Anatol J Cardiol.* 2024. Vol. 28, № 8. P. 374.
8. New Progress in Early Diagnosis of Atherosclerosis / H. Meng et al. *Int J Mol Sci.* 2022 Vol. 23, № 16 P. 8939.
9. Costantino S, Paneni F, Cosentino F. Ageing, metabolism and cardiovascular disease. *J Physiol.* 2016. Vol 594 № 8. P. 2061-2073.
10. The Role of Estrogen Receptors in Cardiovascular Disease / L. Aryan et al. *Int J Mol Sci.* 2020. Vol. 21, № 12. P. 4314.

11. Атеросклероз: симптоми, діагностика та методи лікування захворювання системи [Електронний ресурс] // Оксфорд Медікал. Режим доступу: <https://oxford-med.com.ua/ua/media-center/publikacii/ateroskleroz/> (дата звернення 05.09.2023). Назва з екрану.
12. Research Progress on the Relationship between Atherosclerosis and Inflammation / Y. Zhu et al. *Biomolecules*. 2018. Vol. 8, № 3. P. 80.
13. Progression of Early Subclinical Atherosclerosis (PESA) Study: JACC Focus Seminar 7/8 / B. Ibanez et al. *J Am Coll Cardiol*. 2021. Vol. 78, № 2. P. 156-179.
14. Guía de práctica clínica mexicana para el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias y enfermedad cardiovascular aterosclerótica / A. A. Pavía-López et al. *Arch Cardiol Mex*. 2022. Vol 92. P. 1-62.
15. Gisterå A, Hansson G. K. The immunology of atherosclerosis. *Nat Rev Nephrol*. 2017. Vol. 13, № 6. P. 368-380.
16. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association / H. C. Stary et al. *Circulation*. 1994 Vol. 89, № 5. P. 2462–2478.
17. Pirillo A, Norata G. D., Catapano A. L. LOX-1, OxLDL, and atherosclerosis. *Mediators Inflamm*. 2013. Vol. 2013. P. 152786.
18. TLRs are important inflammatory factors in atherosclerosis and may be a therapeutic target / Y. Liu et al. *Med Hypotheses*. 2008. Vol. 70, № 2. P. 314-316.
19. Gimbrone M. A. Jr., García-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res*. 2016. Vol. 118, № 4. P. 620-636.
20. Proinflammatory endothelial activation detected by molecular imaging in obese nonhuman primates coincides with onset of insulin resistance and progressively increases with duration of insulin resistance / S. M. Chadderdon et al. *Circulation*. 2014. Vol. 129, № 4. P. 471-478.

21. Costantino S, Paneni F, Cosentino F. Targeting chromatin remodeling to prevent cardiovascular disease in diabetes. *Curr Pharm Biotechnol*. 2015. Vol. Vol. 16, № 6. P. 531-543.
22. Macrophage polarization states in atherosclerosis / J. Wu et al. *Front Immunol*. 2023. Vol. 14. P. 1185587.
23. Role of AMPK-mTOR-Ulk1/2 in the Regulation of Autophagy: Cross Talk, Shortcuts, and Feedbacks / S. Alers et al. *Molecular and Cellular Biology*. 2021. Vol. 32, № 1. P. 2-11.
24. Tabas I, García-Cardena G, Owens G. K. Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis. *J Cell Biol*. 2015. Vol. 209, № 1. P. 13-22.
25. Baker R. G., Hayden M. S., Ghosh S. NF- κ B, inflammation, and metabolic disease. *Cell Metab*. 2011. Vol. 13, № 1. P. 11-22.
26. Sargachromenol protects against vascular inflammation by preventing TNF- α -induced monocyte adhesion to primary endothelial cells via inhibition of NF- κ B activation / W. G. Gwon et al. *Int Immunopharmacol*. 2017. Vol. 42. P. 81-89.
27. Лікування атеросклерозу: іноваційні методики [Електронний ресурс] // MedTour. Режим доступу: <https://medtour.help/uk/disease/lechenie-ateroskleroza-innovaczionnye-metodiki/> (дата звернення 05.09.2023). Назва з екрану.
28. Translational potential of mesenchymal stem cells in regenerative therapies for human diseases: challenges and opportunities / S. Zhidu et al. *Stem Cell Res Ther*. 2024. Vol. 15, № 1. P. 266.
29. Mesenchymal stem cell perspective: cell biology to clinical progress / M. F. Pittenger et al. *NPJ Regenerative medicine*. 2019. Vol. 4, № 1. P. 22.
30. Guijarro C, Cosín-Sales J. LDL cholesterol and atherosclerosis: The evidence. *Clin Investig Arterioscler*. 2021. Vol. 1. P. 25-32.
31. Goldstein J. L., Brown M. S. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell*. 2015. Vol. 161, № 1. P. 161-172.

32. Oesterle A., Laufs U., Liao J. K. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circulation research*. 2017. Vol. 120, № 1. P. 229–243.
33. Frostegård J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. *BMC Med*. 2013. Vol. 11. P. 117.
34. Multiple pathway assessment to predict anti-atherogenic efficacy of drugs targeting macrophages in atherosclerotic plaques / A. Alaarg et al. *Vascul Pharmacol*. 2016. Vol. 82. P. 51-59.
35. A systematic comparison of clinically viable nanomedicines targeting HMG-CoA reductase in inflammatory atherosclerosis / A. Alaarg et al. *J Control Release*. 2017. Vol. 262. P. 47-57.
36. Effects of Arachidonic Acid Metabolites on Cardiovascular Health and Disease / Y. Zhou et al. *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22, № 21. P. 12029.
37. Stuntz M., Bernstein B. Recent trends in the prevalence of low-dose aspirin use for primary and secondary prevention of cardiovascular disease in the United States, 2012–2015. *Preventive medicine reports*. 2017. Vol. 5. P. 183-186.
38. Thromboxane prostaglandin receptor antagonist and carotid atherosclerosis progression in patients with cerebrovascular disease of ischemic origin: a randomized controlled trial / M. L. Bots et al. *Stroke*. 2014. Vol 45, №. 8. P. 2348-2353.
39. McCarberg B. H., Cryer B. Evolving therapeutic strategies to improve nonsteroidal anti-inflammatory drug safety. *American journal of therapeutics*. 2015. Vol. 22, № 6. P. 167-178.
40. Pedro-Botet J, Climent E, Benaiges D. LDL cholesterol as a causal agent of atherosclerosis. El colesterol LDL como agente causal de la aterosclerosis. *Clin Investig Arterioscler*. 2024. Vol. 36, № 1. P. 3-8.
41. Associations of Processed Meat, Unprocessed Red Meat, Poultry, or Fish Intake With Incident Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality / V. W. Zhong et al. *JAMA Intern Med*. 2020. Vol. 18, № 4. P. 503-512.

42. Kim S. A., Shin S. Red meat and processed meat consumption and the risk of dyslipidemia in Korean adults: A prospective cohort study based on the Health Examinees (HEXA) study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021. Vol. 31, № 6. P. 1714-1727.

43. Народні методи лікування атеросклерозу судин [Електронний ресурс] // Комплементарна та альтернативна медицина. Режим доступу: <https://www.healthing.com.ua/ateroskleroz/narodni-metody-likuvannya-aterosklerozu-sudyn/> (дата звернення 05.09.2023). Назва з екрану.

44. Mediterranean Dietary Patterns and Cardiovascular Health / J. Shen et al. *Annu Rev Nutr.* 2015. Vol. 35. P. 425-449.

45. Spices and Atherosclerosis / P. F. Tsui et al. *Nutrients.* 2018. Vol. 10, № 11. P. 1724.

46. Millar C. L., Duclos Q., Blesso C. N. Effects of Dietary Flavonoids on Reverse Cholesterol Transport, HDL Metabolism, and HDL Function. *Adv Nutr.* 2017. Vol. 8, № 2. P. 226-239.

47. Curcumin in Metabolic Health and Disease / M. Jabczyk et al. *Nutrients.* 2021. Vol. 13, № 12. P. 4440.

48. Cicero A. F., Colletti A. Role of phytochemicals in the management of metabolic syndrome. *Phytomedicine.* 2016. Vol. 23, № 11. P. 1134-1144.

49. Ковалевська І. В., Верховод В. М. Перспективи використання моркви дикої та моркви посівної при створенні лікарських засобів. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології: матеріали II Міжнародної науково-практичної конференції, м. Харків, 13 жовтня 2022 р.* Харків : НФаУ, 2022. С 144-145.

50. Yavorska V.S., Verkhovod V.M., Kovalevska I.V. Study of elemental composition of thick extract of sowing carrot. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів: матеріали XXXI міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів, м. Харків 23-25 квітня 2025 р., Харків: НФаУ, 2025. С. 149-150.*

51. Carrot Supplementation Improves Blood Pressure and Reduces Aortic Root Lesions in an Atherosclerosis-Prone Genetic Mouse Model / R. Soleti et al. *Nutrients*. 2021. Vol. 13, № 4. P. 1181.

52. Chemical Composition, Functional and Anticancer Properties of Carrot / L. Mandrich et al. *Molecules*. 2023. Vol. 28, № 20. P. 7161.

53. Phytochemicals in *Daucus carota* and Their Health Benefits-Review Article / T. Ahmad et al. *Foods*. 2019. Vol. 8, № 9. P. 424.

54. Srinivasan K. Antioxidant potential of spices and their active constituents. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2014. Vol. 54, № 3. P. 352-372.

55. Curcumin as a potential modulator of M1 and M2 macrophages: new insights in atherosclerosis therapy / A. A. Momtazi-Borojeni et al. *Heart Fail Rev*. 2019. Vol. 24, № 3. P. 399-409.

56. Curcumin Represses NLRP3 Inflammasome Activation via TLR4/MyD88/NF- κ B and P2X7R Signaling in PMA-Induced Macrophages / F. Kong et al. *Front Pharmacol*. 2016. Vol. 7. P. 369.

57. Effect of cinnamon water extract on monocyte-to-macrophage differentiation and scavenger receptor activity / H. Kang et al. *BMC Complement Altern Med*. 2014. Vol. 14. P. 90.

58. Lourenço S. C. , Moldão-Martins M., Alves V. D. Antioxidants of Natural Plant Origins: From Sources to Food Industry Applications. *Molecules*. 2019. Vol. 24, № 22. P. 4132.

59. Huang D. Dietary antioxidants and health promotion. *Antioxidants*. 2018. Vol. 7, № 1. P. 9.

60. Поліморбідна патологія: роль антиоксидантів у профілактиці і терапії [Електронний ресурс] / О. І. Шушляпін та ін. 2016. URL: <https://health-ua.com/article/4832-polmorbdna-patologiya-rol-antioksidantv-u-proflaktitc--terap> (дата звернення 15.09.2023). Назва з екрану.

61. Aloe vera (L.) Webb.: Natural Sources of Antioxidants - A Review / M. Heş et al. *Plant Foods Hum Nutr*. 2019. Vol. 74, № 3. P. 255-265.

62. Antioxidant effectiveness of vegetable powders on the lipid and protein oxidative stability of cooked Turkey meat patties: implications for health / G. Duthie et al. *Nutrients*. 2013. Vol. 5, № 4. P. 1241-1252.

63. Embuscado M. E. Spices and herbs: natural sources of antioxidants – a mini review. *J Funct Foods*. 2015. Vol. 18. P. 811–819.

64. Reactive oxygen species: The dual role in physiological and pathological conditions of the human body / S. K. Bardaweel et al. *The Eurasian journal of medicine*. 2018. Vol. 50, №. 3. P 193.

65. Application of nanotechnology to herbal antioxidants as improved phytomedicine: An expanding horizon / Y. Mishra et al. *Biomed Pharmacother*. 2022. Vol. 153. P. 113413.

66. Deepika, Maurya P. K. Health Benefits of Quercetin in Age-Related Diseases. *Molecules*. 2022. Vol. 27, № 8. P. 2498.

67. Viktoriia Verkhovod, Inna Kovalevska, Tetiana Ponomarenko. Prospects for the use of antioxidant therapy in the treatment of atherosclerosis. *The 3rd international scientific and practical internet-conference modern pharmacy: science and practice*. Kutaisi. Georgia 05.09.2023-30.09.2023 . P. 106-110.

68. Antioxidants, their properties, uses in food products and their legal implications / I. D. Thorat et al. *International Journal of Food Studies*. 2013. Vol. 2, № 1.

69. The Use of ROC Analysis for the Qualitative Prediction of Human Oral Bioavailability from Animal Data / A. Olivares-Morales et al. *Pharmaceutical research*. 2014. Vol. 31, №. 3. P. 720-730.

70. Impact of gastrointestinal physiology on drug absorption in special populations – An UNGAP review / C. Stillhart et al. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020. Vol. 147. P. 105280.

71. The Bioavailability of Drugs-The Current State of Knowledge / M. Stielow et al. *Molecules*. 2023. Vol. 28, № 24. P. 8038.

72. Overview of the Manufacturing Methods of Solid Dispersion Technology for Improving the Solubility of Poorly Water-Soluble Drugs and Application to Anticancer Drugs / P. Tran et al. *Pharmaceutics*. 2019. Vol. 11, № 3. P. 132.

73. Strategies for formulating and delivering poorly water-soluble drugs / M. Rodriguez-Aller et al. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 2015. Vol. 30. P. 342–351.

74. Preparation of solid dispersions with respect to the dissolution rate of active substance / M. Slámová et al. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. Vol. 56, Part A. 2020. P. 101518.

75. New Biopolymer Nanoparticles Improve the Solubility of Lipophilic Megestrol Acetate / M. Lachowicz et al. *Molecules*. 2016. Vol. 21, № 2. P. 197.

76. Sabne D. D., Jain A., Moris S. A Comprehensive Review: Enhancing The Solubility & Oral Bioavailability Through Solid Dispersion. *International Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2024, Vol 2, №8. P. 3432-3436.

77. Solid dispersions: an overview of improving solubility / A. Addanki et al. *World Journal of Pharmaceutical and Life Sciences*. 2024, Vol. 10, № 3. P. 73-81.

78. Amorphous Solid Dispersions: Role of the Polymer and Its Importance in Physical Stability and In Vitro Performance / Q. Shi et al. *Pharmaceutics*. 2022. Vol. 14, № 8. P. 1747.

79. Jelić D. Thermal Stability of Amorphous Solid Dispersions. *Molecules*. 2021. Vol. 26, № 1. P. 238.

80. Amorphous solid dispersions: Rational selection of a manufacturing process / Vasconcelos T et al. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2016. Vol. 100. P. 85-101.

81. Xiangyu Ma, R. O. Williams. Characterization of amorphous solid dispersions: An update. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2019. Vol. 50. P. 113-124

82. Jermain S. V., Brough C., Williams R. O. 3rd. Amorphous solid dispersions and nanocrystal technologies for poorly water-soluble drug delivery – An update. *Int J Pharm*. 2018. Vol. 535, № 1-2. P. 379-392.

83. Application of co-processed excipients for developing fast disintegrating tablets: A review / S Jain et al. *Polim Med.* 2023. Vol. 53, № 1. P. 59-68.
84. Elder D. P., Kuentz M., Holm R. Pharmaceutical excipients: Quality, regulatory and biopharmaceutical considerations. *Eur J Pharm Sci.* 2016. Vol. 87. P. 88–99.
85. Adeleye O. A. Relationship between compression pressure, mechanical strength and release properties of tablets. *Polim Med.* 2019. Vol. 49, № 1. P. 27-33.
86. Evolution characteristics of micromechanics provides insights into the microstructure of pharmaceutical tablets fabricated by bimodal mixtures / M Zhao et al. *Sci Rep.* 2023. Vol. 13, № 1. P. 20247.
87. Panche A. N., Diwan A. D., Chandra S. R. Flavonoids: an overview. *J Nutr Sci.* 2016. Vol. 5. P. 47. Published 2016 Dec 29. doi:10.1017/jns.2016.41
88. Computational and spectroscopic analysis of the Quercetin encapsulation in (2HP- β -CD) 2 and (2, 6Me- β -CD) 2 complexes / G. Leonis et al. *Journal of Molecular Structure.* 2023. Vol. 1294. P. 136430.
89. Quercetin: A Potential Polydynamic Drug / N. Georgiou et al. *Molecules.* 2023. Vol. 28, № 24. P. 8141.
90. Quercetin, Inflammation and Immunity / Y. Li et al. *Nutrients.* 2016. Vol. 8, № 3. P. 167.
91. Antiatherogenic Roles of Dietary Flavonoids Chrysin, Quercetin, and Luteolin / A. Basu et al. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2016. Vol. 68, № 1. P. 89-96.
92. Quercetin: Its Main Pharmacological Activity and Potential Application in Clinical Medicine / D. Yang et al. *Oxid Med Cell Longev.* 2020. Vol. 2020. P. 8825387.
93. Dietary fat increases quercetin bioavailability in overweight adults / Y. Guo et al. *Molecular nutrition & food research.* 2013. Vol. 57, №. 5. P. 896-905.
94. Phytochemicals in *Daucus carota* and Their Health Benefits-Review Article / T. Ahmad et al. *Foods.* 2019. Vol. 8, № 9. P. 424.

95. The content of phenolic compounds and radical scavenging activity varies with carrot origin and root color / M. Leja et al. *Plant Foods for Human Nutrition*. 2013. Vol. 68, № 2. P. 163-170.

96. Carrot (*Daucus carota* L.) peroxidase inactivation, phenolic content and physical changes kinetics due to blanching / E. M. Gonçalves et al. *Journal of Food Engineering*. 2010. Vol. 97, №. 4. P. 574-581.

97. Polyphenols: Extraction methods, antioxidative action, bioavailability and anticarcinogenic effects / E. Brglez Mojzer et al. *Molecules*. 2016. Vol. 21, №. 7. P. 901.

98. Carrot Supplementation Improves Blood Pressure and Reduces Aortic Root Lesions in an Atherosclerosis-Prone Genetic Mouse Model / R. Soleti et al. *Nutrients*. 2021. Vol. 13, № 4. P. 1181.

99. Ковалевська І. В., Верховод В. М. Перспективи створення комбінованого лікарського засобу на основі кверцетину та моркви посівної для лікування атеросклерозу. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів* : матеріали ХХІХ міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів, м. Харків 19-21 квітня 2023 р., Харків: НФаУ, 2023. С. 127-129.

100. Differential pigment accumulation in carrot leaves and roots during two growing periods / F. Perrin et al. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2016. Vol. 64, №. 4. P. 906-912.

101. Про державну реєстрацію (перереєстрацію) лікарських засобів та внесення змін до реєстраційних матеріалів [Електронний ресурс]: Постанова Кабінету Міністрів України від 26 травня 2005 року № 376. Режим доступу: <https://ips.ligazakon.net/document/MOZ19256> (дата звернення: 10.01.2026). Назва з екрану.

102. Кардіопротекторний лікарський засіб: пат. 132583 Україна. № u 201900269; заявл. 10.01.19; опубл. 25.02.19, Бюл. № 4/2019. URL: <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1223529/>

103. Polyvinylpyrrolidone K-30-Based Crosslinked Fast Swelling Nanogels: An Impeccable Approach for Drug's Solubility Improvement / M. U. Minhas et al. *Biomed Res Int*. 2022. Vol. 2022, № 1. P. 5883239.

104. Recent Developments in Chemical Derivatization of Microcrystalline Cellulose (MCC): Pre-Treatments, Functionalization, and Applications / G. Lupidi et al. *Molecules*. 2023. Vol. 28, № 5. P. 2009.

105. Microcrystalline Cellulose Extracted from Native Plants as an Excipient for Solid Dosage Formulations in Drug Delivery / C. Viera-Herrera et al. *Nanomaterials (Basel)*. 2020. Vol. 10, № 5. P. 975.

106. Neusilin [Электронный ресурс] // Fuji Chemical Industries Co., Ltd. Режим доступа: <https://neusilin.jp/> (дата звернення 25.08.2023). Назва з екрану

107. Comparative Study of Powder Carriers Physical and Structural Properties / K. Kostelanská et al. *Pharmaceutics*. 2022. Vol. 14, № 4. P. 818.

108. Allada, R. Hygroscopicity Categorization of Pharmaceutical Solids by Gravimetric Sorption Analysis: A Systematic Approach. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2016. Vol. 10, № 04.

109. Kovalevska, I.V., Ruban, O.A., Grudko, V.O. Study of biopharmaceutical solubility of thioctic acid. *Pharmakeftiki*. 2019. Vol. 31, № 3. P. 157–165.

110. X-ray-Based Spectroscopic Techniques for Characterization of Polymer Nanocomposite Materials at a Molecular Level / D. Son et al. *Polymers (Basel)*. 2020. Vol. 12, № 5. P. 1053.

111. 2018 AHA/ ACC/ AACVPR/ AAPA/ ABC/ ACPM/ ADA/ AGS/ APhA/ ASPC/ NLA/ PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines / S. M. Grundy et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019. Vol. 73, № 24. P. 3168–3209.

112. ESC Scientific Document Group , 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk:

The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) / F. Mach et al. *European Heart Journal*. Vol. 41, № 1. P. 111–188.

113. Catapano A. L., Graham I., De Backer G. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016. Vol. 37. P. 2999-3058.

114. Statin use and mortality in rheumatoid arthritis: a general population-based cohort study / S. R. Schoenfeld et al. *Ann Rheum Dis*. 2016. Vol. 75, № 7. P. 1315-1320.

115. Засоби, що впливають на серцево-судинну систему [Електронний ресурс] // Компендіум. Режим доступу: <https://compendium.com.ua/uk/atc/c/> (дата зведення 10.01.2026). Назва з екрану.

116. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс] // Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України. Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/> (дата зведення 10.01.2026). Назва з екрану.

117. Kovalevska I. V., Verkhovod V. M. Analysis of the assortment of drugs for the treatment of atherosclerosis available on the pharmaceutical market of Ukraine. *Індустрія 4.0: сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі: збірник наукових матеріалів I Міжнародної науково-практичної конференції з нагоди 95-річчя І.М. Перцева*, м. Харків, 16 травня 2024 р., Харків.: НФаУ, 2024. С. 233-235

118. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel / B. A. Ference et al. *European heart journal*. 2017. Vol. 38, №. 32. P. 2459-2472.

119. Established and Emerging Lipid-Lowering Drugs for Primary and Secondary Cardiovascular Prevention / D. T. Michaeli et al. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2023. Vol. 23, № 5. P. 477-495.

120. Statin trials, cardiovascular events, and coronary artery calcification: implications for a trial-based approach to statin therapy in MESA / M. B. Mortensen et al. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2018. Vol. 11, №. 2 P. 221-230.

121. Про затвердження Реєстру лікарських засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, станом на 14 лютого 2023 року [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України від 21.02.2023 № 351 Режим доступу: https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0351282-23__ (дата зведення 15.12.2023)
Назва з екрану.

122. Lipid lowering combination therapy: From prevention to atherosclerosis plaque treatment / L. Masana et al. *Pharmacological research*. 2023. Vol. 190. P. 106738.

123. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes / C. P. Cannon et al. *New England Journal of Medicine*. 2015. Vol. 372, №. 25. P. 2387-2397.

124. Katzmann J. L., Laufs U. Moderne Lipidsenker – ein Mittel gegen das Problem der Unterversorgung? *Inn Med (Heidelb)*. 2022. Vol. 63, № 12. P. 1316-1322.

125. Intensive low-density lipoprotein cholesterol lowering in cardiovascular disease prevention: opportunities and challenges / C. Packard et al. *Heart*. 2021. Vol. 107, №. 17. P. 1369-1375.

126. Panysheva O. Pharmaceutical development of tablets based on cryolyophilized porcine skin. *Pharm Sci Adv*. 2025. Vol. 3. P. 100082.

127. Physicochemical reports of gliclazide-carplex solid dispersions and tablets prepared with directly compressible co-processed excipients / S. Paul et al. *Heliyon*. 2023. Vol. 9, № 12. P. 22899.

128. Influences of Crystal Anisotropy in Pharmaceutical Process Development / E. . Hadjittofis et al. *Pharm Res.* 2018. Vol. 35, № 5. P. 100.

129. Ковалевська І. В., Верховод В. М. Дослідження фармакотехнологічних характеристик кверцетину. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії: матеріали VII Міжнародної науково-практичної інтернетконференції, м. Харків, 24-25 листопада 2022 р., Харків: НФаУ, 2022. С. 348.*

130. Tekade A. R., Yadav J. N. A Review on Solid Dispersion and Carriers Used Therein for Solubility Enhancement of Poorly Water Soluble Drugs. *Adv Pharm Bull.* 2020. Vol. 10, № 3. P. 359-369.

131. A. Ryzhuk, I. Kovalevska, V. Verkhovod, V. Grudko. Improvind the Bioavailability of Quercetin by Means of a Solid Dispersion. *International Conference «Contemporary Pharmacy: Issues, Challenges and Expectations 2025»*, April 10, Kaunas, Lithuanian University of Health Sciences, Faculty of Pharmacy. P. 101

132. Study of physical and chemical properties of solid dispersions of quercetin / I. V. Kovalevska et al. *Asian Journal of Pharmaceutics.* 2017. Vol. 11, № 4. P. 1-5.

133. Verkhovod V.M., Kovalevska I.V., Vaschenko O.V. Determination of equilibrium moisture content of quercetin solid dispersions. *Хімія, біотехнологія, екологія та освіта: Збірник матеріалів IX Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції, м. Полтава, 15-16 травня 2025 року, Полтава, 2025. С. 132-134*

134. Determination of the effect of the solid dispersion carrier on quercetin solubility / V.M. Verkhovod et al. *Funct. Mater.* 2025. Vol. 32, № 4. P. 672-684.

135. Рижук А.М., Верховод В.М., Ковалевська І.В. Покращення біодоступності кверцетину, шляхом створення твердих дисперсій. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів: матеріали XXXI міжнародної*

науково-практичної конференції молодих вчених та студентів, м. Харків 23-25 квітня 2025 р. Харків: НФаУ. С. 125-126

136. Kovalevska I., Verkhovod V. Investigation of pharmacotechnological and physicochemical characteristics of dense carrot extract and its tablet mixtures with auxiliary substances. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy*. 2023. Vol. 4. P. 106–111.

137. Kovalevska I. V., Verkhovod V. M. Choice of the method of introducing thick extract of carrot to the composition of a solid medicinal form. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів*: матеріали X наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої пам'яті зав. каф. управління та економіки фармації з технологією ліків, д-ра фарм. наук, проф. Т.А. Грошового, м. Тернопіль 17 – 18 жовтня 2024 р. ТНМУ, 2024. С. 208

138. Kovalevska I. V., Verkhovod V. M. Selection of a carrier for the extract of daucus carota root based on pharmacotechnological characteristics. *Проблеми та досягнення сучасної біотехнології*: матеріали V міжнародної наук.-практ. конф., м. Харків 28 березня 2025 р., Харків : НФаУ, 2025. С. 47-48

139. Effect of colloidal silicon dioxide and moisture on powder flow properties: Predicting in-process performance using image-based analysis / D. Blanco et al. *Int J Pharm*. 2021. Vol. 597. P. 120344.

140. Deranieh R. M., Joshi A. S., Greenberg M. L. Thin-layer chromatography of phospholipids. *Methods Mol Biol*. 2013. Vol. 1033:21-27.

141. Juszczak A. M., Zovko-Končić M., Tomczyk M. Recent Trends in the Application of Chromatographic Techniques in the Analysis of Luteolin and Its Derivatives. *Biomolecules*. 2019. Vol. 9, № 11. P. 731.

142. Review of Thin-Layer Chromatography Tandem with Surface-Enhanced Raman Spectroscopy for Detection of Analytes in Mixture Samples / M. Zhang et al. *Biosensors (Basel)*. 2022. Vol. 12, № 11. P. 937.

143. Santiago M., Strobel S. Thin layer chromatography. *Methods Enzymol.* 2013. Vol. 533. P. 303-324.
144. Giraldo J. F. R., Marin J. E. G. Application of Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) for protozoan analysis: A systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2025. Vol. 51. P. 104441
145. Applications of Fourier Transform-Infrared spectroscopy in microbial cell biology and environmental microbiology: advances, challenges, and future perspectives / A. Kassem et al. *Frontiers in microbiology.* 2023. Vol. 14. P. 1304081.
146. Fourier transform infrared spectroscopy: unlocking fundamentals and prospects for bacterial strain typing / Â. Novais et al. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases.* 2019. Vol. 38, №. 3. P. 427-448.
147. Microbiological quality of non-sterile pharmaceutical products / M. Ratajczak et al. *Saudi Pharm J.* 2015. Vol. 23, № 3. P. 303-307.
148. Screening study of the antihyperglycemic action of new solid quercetin dispersions / O. Ruban et al. *ScienceRise: Pharmaceutical Science.* 2021. Vol 6, № 34. P. 37–42.
149. Influence of a new combined production based on dense carrot root extract and quercetin on the morphological and proliferative properties of 1929 line fibroblasts in cell culture / T. Kononenko et al. *ScienceRise: Pharmaceutical Science.* 2024. Vol. 6, № 52. P. 103–110.
150. Owens A. P., Byrnes J. R., Mackman N. Hyperlipidemia, tissue factor, coagulation, and simvastatin. *Trends in Cardiovascular Medicine.* 2014. Vol. 24, № 3. P. 95–98.
151. Zhang Y, Zhang Z, Yan H. Simvastatin inhibits ischemia/reperfusion injury-induced apoptosis of retinal cells via downregulation of the tumor necrosis factor- α /nuclear factor- κ B pathway. *Int J Mol Med.* 2015. Vol. 36, № 2. P. 399-405.
152. Therapeutic Uses of *Daucus carota*: A Review / M.B. Shakheel et al. *International Journal of PharmaAnd Chemical Research.* 2017. Vol. 3, № 2. P. 138–143.

ДОДАТКИ

Додаток А

Систематизація гіполіпідемічних препаратів за групами, механізмом дії та підгрупами відповідно до АТС-класифікації

Клас	Група препаратів	Механізм дії	Підгрупа
C10A A	Інгібітори ГМГ КоА-редуктази (статины)	Препарати цієї групи блокують фермент ГМГ КоА-редуктазу, який відповідає за внутрішньоклітинний синтез ХС. Зниження ХС у печінці сприяє відновленню функціональної активності рецепторів гепатоцитів до ЛПНЩ, ЛПДНЩ та ТГ, що забезпечує їхнє активне зменшення в крові. Окрім основного гіполіпідемічного ефекту, статини характеризуються ліпідонезалежними властивостями. Вони сприяють покращенню функції ендотелію, зменшенню процесів судинного запалення, проліферації гладком'язових клітин судинної стінки, а також знижують агрегацію тромбоцитів і підвищують фібринолітичну активність крові	C10AA01 Симвастатин C10AA05 Аторвастатин C10AA07 Розувастатин C10AA08 Пітавастатин
C10A B	Фібрати	Фібрати впливають на нуклеарні α -рецептори проліфераторів пероксисом (PPAR- α). Ця підгрупа рецепторів контролює низку клітинних функцій, зокрема ліпідний метаболізм, окиснення жирних кислот, обмін глюкози, процеси адипогенезу та клітинної диференціації. Активація PPAR- α регулює експресію генів, які відповідають за синтез аполіпопротеїну А-1 (АпоА-1) – транспортного білка, що бере участь у процесі АпоА-1 залежного видалення ХС з організму. Крім того, PPAR- α чинить вплив на атерогенез на рівні судинної стінки. Фібрати сприяють підвищенню катаболізму ліпідних часток, збагачених тригліцеридами, завдяки активації ферменту протеїнкінази, який каталізує гідроліз хіломікронів та ЛПДНЩ. Як наслідок, спостерігається збільшення фібринолітичної активності крові, зниження концентрації фібриногену та зменшення агрегації тромбоцитів	C10AB05 Фенофібрат

C10A C	Секвестранти жовчних кислот	Секвестранти жовчних кислот у тонкому кишечнику зв'язують ХС, тригліцериди та жовчні кислоти (ЖК). Це призводить до зменшення надходження екзогенного ХС в організм та посиленої стимуляції метаболізму ендогенного ХС. Крім того, вони здатні активувати синтез нових ЖК з ендогенного ХС. Таким чином, застосування препаратів цієї групи сприяє зменшенню загальної концентрації ХС в організмі та має виражений гіполіпідемічний ефект	C10AC01 Колестирамін
C10A X	Інші гіполіпідемічні препарати	Омега-3-тригліцериди характеризуються здатністю знижувати рівень загального ХС, ТГ та ЛПДНЩ, одночасно підвищуючи концентрацію ЛПВЩ. Крім гіполіпідемічного ефекту, вони проявляють протизапальні, антитромботичні, мембраностабілізуючі та гіпотензивні властивості. Езетиміб локалізується на щітковій стінці ентероцитів тонкої кишки та пригнічує абсорбцію ХС, що зменшує надходження інтестинального ХС до печінки, тим самим сприяє зниженню його концентрації у крові. Олія насіння гарбуза містить фосфатидилхолін, який активує фермент лецитин-холестеринацетилтрансферазу. Це забезпечує перетворенню вільного ХС на ефіри ХС, які не беруть участь у розвитку атеросклерозу. Крім того, фосфатидилхолін входить до складу ЛНВЩ, сприяючи прискоренню транспорту ХС до мембран ендотелію та тромбоцитів, запобігаючи їх агрегації. Ненасичені жирні кислоти, що містяться в олії, гальмують абсорбцію ХС та полегшують екскрецію ЖК. Додатково препарат покращує функціональний стан жовчовивідних шляхів, змінює хімічний склад жовчі, чинить помірну жовчогінну дію та зменшує запальні процеси епітелії жовчовидільної системи	C10AX06 Омега-3-тригліцериди, включаючи інші ефіри та кислоти C10AX09 Езетиміб C10AX19 Інші препарати

C10B A	Комбінації різних гіполіпідемічних засобів	<p>Механізм дії полягає у збільшенні кількості печінкових рецепторів до ЛПНЩ на поверхні клітин, що сприяє інтенсивнішому захопленню та катаболізму ЛПНЩ. Це, у свою чергу, призводить до пригнічення синтезу ЛПДНЩ та зменшення їхньої загальної концентрації у крові.</p> <p>Езетиміб діє шляхом локалізації на щітковій стінці ентероцитів токої кишки, де він пригнічує абсорбцію ХС, зменшуючи надходження інтестинального ХС у печінку. У поєднанні зі статинами, які знижують синтез ХС у печінці, ці механізми забезпечують додаткове та більш виражене зниження рівня ХС в організмі</p>	C10BA06 Розувастатин та езетиміб
C10B X	Гіполіпідемічні засоби в поєднанні з іншими лікарськими засобами	<p>Амлодипін належить до дигідропіридинових антагоністів кальцію. Його дія полягає у пригніченні трансмембранного потоку іонів кальцію в гладких м'язах судин та міокарда, що забезпечує вазодилатацію та антигіпертензивний ефект. Аторвастатин та розувастатин є селективними конкурентними інгібіторами ГМГ КоА-редуктази – ферменту, який визначає швидкість перетворення 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензиму А у меловат, попередника стеролів. Пригнічення цього процесу сприяє зниженню синтезу ХС та нормалізації ліпідного профілю. Ацетилсаліцилова кислота чинить антитромботичний ефект, який блокує синтез тромбоксану А₂ у тромбоцитах, що запобігає їх агрегації та знижує ризик тромбоутворення.</p> <p>Раміприл та периндоприл проявляють гіпотензивні властивості завдяки інгібуванню ферменту дипептидил-карбоксипептидази І, який каталізує перетворення ангіотензину І в ангіотензин ІІ – потужну судинозвужувальну речовину. Одночасно він перешкоджає розпаду брадикініну, активного вазодилатора. Зниження утворення ангіотензину ІІ та збереження брадикініну з утворенням неактивного гептапептиду, забезпечуючи розширенню судин і зниженню артеріального тиску.</p> <p>Індапамід діє як тiazидоподібний діуретик, інгібує реабсорбцію натрію у кортикальному сегменті нефрону, що супроводжується зниженням об'єму циркулюючої крові та проявом антигіпертензивної дії</p>	C10BX03 Аторвастатин і амлодипін C10B X05 Розувастатин та ацетилсаліцилова кислота C10BX06 Аторвастатин, ацетилсаліцилова кислота та раміприл C10B X10 Розувастатин та валсартан C10B X13 Розувастатин, периндоприл та індапамід

Додаток Б

Порівняльний аналіз препаратів за діючою речовиною, формою випуску, ціною політикою, їх переваги та недоліки

Група	Діюча речовина	Форма випуску (таблетки, мг)	Ціна упаковки, грн			Переваги	Недоліки
			Мінімальна	Середня	Максимальна		
С10А А	С10АА01 Симвастатин	10№30	16,12	19,09	25,35	Знижує розвиток ССЗ, таких як інфаркт міокарда та інсульт, низька вартість	Біль у м'язах, головний біль, діарея
		20№28	33,35	34,60	500,00		
		20№30	26,95	37,90	53,00		
		40№28	52,54	66,30	750,00		
		40№30	62,08	67,15	73,40		
	С10АА05 Аторвастатин	10№28	101,00	111,10	122,82	Зниження ризику розвитку ССЗ (інфаркт міокарда, інсульт, коронарна хвороба серця), зниження ризику загальної смертності на 9–10%, зниження артеріального тиску (АТ), прийом 1 раз на день	Біль у м'язах, головний біль, діарея, порушення ШКТ, зниження ефективності лікування при тривалому застосуванні, висока вартість.
		10№30	219,14	257,00	286,71		
		20№28	128,73	135,53	141,70		
		20№30	119,25	251,97	325,75		
		30№30	124,60	276,32	303,22		
		40№30	198,40	515,93	766,51		
		80№28	342,13	355,99	425,69		
		80№30	389,20	404,60	1209,99		

Продовж. додат Б

C10AA07 Розувастатин	5№28	273,24	308,51	324,00	Зниження ризику розвитку ССЗ, тривалий ефект препарату дозволяє застосовувати його 1 раз на день, ефективний та безпечний препарат	Біль у м'язах, головний біль, діарея, порушення ШКТ, зниження ефективності лікування при тривалому застосуванні, висока вартість.
	5№30	77,70	108,76	160,47		
	10№28	119,53	137,90	616,30		
	10№30	97,70	118,30	204,91		
	10№90	333,30	350,25	370,86		
	15№30	91,90	139,99	149,10		
	15№90	258,65	333,68	447,30		
	20№28	163,83	355,70	873,84		
	20№30	117,58	331,92	503,90		
	20№90	503,90	642,88	803,61		
	30№30	203,10	460,28	534,36		
	40№28	1050,34	1144,60	1180,10		
	40№30	259,90	410,29	435,81		

Продовж. додат Б

C10AA08 Пітавастатин	1№30	431,97	507,77	612,99	Зниження ризику розвитку ССЗ (інфаркт міокарда, інсульт, коронарна хвороба серця) на 30–40 %, покращення стану ендотелію, володіє гарною гіполіпідемічною дією, має менше недоліків у порівнянні з іншими представниками даної групи, тривалий ефект препарату дозволяє застосовувати його 1 раз на день	Зниження ефективності лікування при тривалому застосуванні, недостатньо вивчений препарат висока вартість.
	2№30	673,90	759,35	842,20		
	2№100	1500,71	1616,78	1785,45		
	4№30	877,80	937,35	1084,20		

Продовж. додат Б

C10A B	C10AB05 Фенофібрат	145№20	487,36	521,50	548,80	Зниження ризику ССЗ у пацієнтів з гіпертригліцеридемією, знижує АТ, даний препарат можна комбінувати з іншими препаратами даної групи	Шкірні висипи, біль у м'язах, головний біль, діарея, порушення ШКТ, зниження ефективності лікування при тривалому застосуванні, висока вартість, менш ефективний у порівнянні із інгібіторами ГМГ КоА-редуктази
C10A C	C10AC01 Колестирамін	4000№30	890,50	960,00	1012,50	Знижує ризик розвитку ССЗ, можна застосовувати пацієнтам, які страждають ожирінням, цукровим діабетом та мають хронічні захворювання, можна застосовувати вагітним жінкам та жінкам, які годують груддю	Нудота, запор, діарея, зменшує всмоктування жиророзчинних вітамінів, неможливість застосування для пацієнтів, які мають захворювання ШКТ

Продовж. додат Б

C10A X	C10AX06 Омега-3-тригліцериди, включаючи інші ефіри та кислоти	1000№28	1162,74	1334,90	1424,80	Зниження ризику розвитку ССЗ (ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда, аритмії), знижує рівень ТГ у крові	Розлад ШКТ, запаморочення
		1000№60	283,39	305,49	416,94		
	C10AX09 Езетиміб	10№30	303,90	310,72	335,30	Зниження ризику розвитку ССЗ, можна застосовувати в комбінації із статинами	Висока вартість, має меншу ефективність, ніж статини
	C10AX19 Інші препарати	100№1	53,84	55,91	69,10	Знижує рівень холестерину у крові, знижують ризик розвитку атеросклерозу та інших ССЗ	Чутливість до препарату
C10B A	C10BA06 Розувастатин та езетиміб	10/10№30	483,11	490,32	563,22	Зниження ризику розвитку ССЗ, прийом 1 раз на день	Нудота, біль у м'язах, головний біль
		20/10№30	675,00	698,05	760,99		

Продовж. додат Б

С10В Х	С10ВХ03 Аторвастатин і амлодипін	5/10№30	308,80	436,11	490,11	Зниження ризику розвитку ССЗ, знижує АТ	Головний біль, запаморочення, збліднення шкіри, нудота, блювання, регулярне застосування
	С10В Х05 Розувастатин та ацетилсаліцилова кислота	10/100№30	170,70	180,43	206,91	Зниження ризику розвитку ССЗ, профілактика тромбоеMBOLічних ускладнень	Кровотечі, міалгія, гепатотоксичність
		20/100№30	240,29	270,04	298,11		
	С10ВХ06 Аторвастатин, ацетилсаліцилова кислота та раміприл	20/100/2,5№28	413,68	448,03	480,70	Зниження ризику розвитку ССЗ, зниження рівня холестерин,	Кровотечі, біль у м'язах
		20/100/5№28	480,54	530,44	566,40		
		20/100/10№28	463,56	538,90	608,50		
	С10В Х10 Розувастатин та валсартан	10/80№30	146,11	163,41	194,91	Зниження ризику розвитку ССЗ, можна застосовувати у комбінації з іншими препаратами	Кровотечі, головний біль, диспепсія, неможливість використання при захворюваннях ШКТ
		20/80№30	193,43	211,33	224,78		
		10/160№30	164,39	183,56	217,77		
		20/160№30	219,00	247,54	271,15		
	С10В Х13 Розувастатин, периндоприл та індапамід	20/4/1,25№30	198,49	242,10	273,75	Зниження ризику розвитку ССЗ, зниження рівня холестерину	Головний біль, запаморочення, розлади ШКТ, висока вартість препарату
		10/8/2,5№30	209,41	222,79	255,43		
		20/8/2,5№30	206,16	233,09	265,53		
		10/4/1,25№30	195,04	228,37	266,80		

Додаток В

Список публікацій здобувача

Наукові статті

1. Kovalevska I., Verkhovod V. Investigation of pharmacotechnological and physicochemical characteristics of dense carrot extract and its tablet mixtures with auxiliary substances. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy*. 2023. Vol. 4. P. 106–111. DOI: 10.32782/2522-9680-2023-4-106 (Особистий внесок: збір та аналіз літератури, анотації, висновки, резюме).

2. Influence of a new combined production based on dense carrot root extract and quercetin on the morphological and proliferative properties of 1929 line fibroblasts in cell culture / T. Kononenko, V. Ustichenko, G. Bozhok, V. Chikitkina, R. Yeromenko, I. Kovalevska, V. Verkhovod. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2024. Vol. 6, № 52. P. 103–110. DOI: <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.319401> (*Scopus Q3*) (Особистий внесок: виготовлення зразків комбінованого препарату на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину).

3. Determination of the effect of the solid dispersion carrier on quercetin solubility / V.M. Verkhovod, I.V. Kovalevska, T.Ye. Kolisnyk, V.O. Grudko, O.V. Vashchenko, O.A. Ruban, O.V. Kutova. *Funct. Mater.* 2025. Vol. 32, № 4. P. 672–684. DOI: <https://doi.org/10.15407/fm32.04.672> (*Scopus Q4*) (Особистий внесок: збір та аналіз літератури, обробка одержаних даних, написання статті).

Тези доповідей

5. Viktoriia Verkhovod, Inna Kovalevska, Tetiana Ponomarenko. Prospects for the use of antioxidant therapy in the treatment of atherosclerosis. *The 3rd international scientific and practical internet-conference modern pharmacy: science and practice*. Kutaisi. Georgia 05.09.2023-30.09.2023 – p. 106-110 (Особистий внесок: збір та аналіз літератури, обробка одержаних даних, написання статті).

6. Ковалевська І. В., Верховод В. М. Перспективи використання моркви дикої та моркви посівної при створенні лікарських засобів. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології*: матеріали II Міжнародної науково-практичної конференції (м. Харків, 13 жовтня 2022 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2022.– С 144-145.

7. Ковалевська І. В., Верховод В. М. Дослідження фармакотехнологічних характеристик кверцетину. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матеріали VII Міжнародної науково-практичної інтернетконференції (м. Харків, 24-25 листопада 2022 р.). – Х. : Вид-во НФаУ, 2022. – С. 348.

8. Ковалевська І. В., Верховод В. М. Перспективи створення комбінованого лікарського засобу на основі кверцетину та моркви посівної для лікування атеросклерозу. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів*: матеріали XXIX міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів (19-21 квітня 2023 р., м. Харків). – Харків: НФаУ, 2023. – С. 127-129.

9. Kovalevska I. V., Verkhovod V. M. Analysis of the assortment of drugs for the treatment of atherosclerosis available on the pharmaceutical market of Ukraine. *Індустрія 4.0 :сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі*: збірник наукових матеріалів I Міжнародної науково-практичної конференції з нагоди 95-річчя І.М. Перцева (м. Харків, 16 травня 2024 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2024.- С. 280 (Серія «Наука»). – С. 233-235.

10. Kovalevska I. V., Verkhovod V. M. Choice of the method of introducing thick extract of carrot to the composition of a solid medicinal form. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів*: матеріали X наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої пам'яті зав. каф. управління та економіки фармації з технологією ліків, д-ра

фарм. наук, проф. Т.А. Грошового (17 – 18 жовтня 2024 р.). – Тернопіль : ТНМУ, 2024. – 261 с. – С. 208.

11. A. Ryzhuk, I. Kovalevska, V. Verkhovod, V. Grudko. Improving the Bioavailability of Quercetin by Means of a Solid Dispersion. *Contemporary Pharmacy: Issues, Challenges and Expectations 2025*, April 10, Kaunas, Lithuanian University of Health Sciences, Faculty of Pharmacy. p. 101.

12. Kovalevska I. V., Verkhovod V. M. Selection of a carrier for the extract of daucus carota root based on pharmacotechnological characteristics. *Проблеми та досягнення сучасної біотехнології: матеріали V міжнародної наук.-практ. конф.* (28 березня 2025 р., м. Харків). – Електрон. дані. – Х. : НФаУ, 2025. – 452 с – С. 47-48.

13. Рижук А.М., Верховод В.М., Ковалевська І.В. Покращення біодоступності кверцетину, шляхом створення твердих дисперсій. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів: матеріали XXXI міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів* (23-25 квітня 2025 р., м. Харків). – Харків: НФаУ, 2024. – 515 с. – С. 125-126.

14. Yavorska V.S., Verkhovod V.M., Kovalevska I.V. Study of elemental composition of thick extract of sowing carrot. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів: матеріали XXXI міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів* (23-25 квітня 2025 р., м. Харків). – Харків: НФаУ, 2024. – 515 с. – С. 149-150.

15. Verkhovod V.M., Kovalevska I.V., Vaschenko O.V. Determination of equilibrium moisture content of quercetin solid dispersions. *Хімія, біотехнологія, екологія та освіта: Збірник матеріалів IX Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції* (м. Полтава, 15-16 травня 2025 року). – Полтава, 2025. – 348 с. – С. 132-134.

Продовж. додат. В

Апробація результатів дисертації

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. The 3rd international scientific and practical internet-conference modern pharmacy: science and practice. (Kutaisi. Georgia 05.09.2023-30.09.2023, форма участі – публікація тез).

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

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

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

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

6. X наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої пам'яті зав. каф. управління та економіки фармації з технологією ліків, д-ра фарм. наук, проф. Т.А. Грошового «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (17 – 18 жовтня 2024 р., м. Тернопіль, форма участі – публікація тез).

7. International Conference «Contemporary Pharmacy: Issues, Challenges and Expectations» (April 10, 2025, Kaunas, Lithuanian University of Health Sciences, Faculty of Pharmacy, форма участі – публікація тез).

8. V міжнародна наук.-практ. конф. «Проблеми та досягнення сучасної біотехнології» (28 березня 2025 р., м. Харків, форма участі – публікація тез)

9. XXXI міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (23-25 квітня 2025 р., м. Харків, форма участі – публікація тез).

10. IX Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Хімія, біотехнологія, екологія та освіта» (м. Полтава, 15-16 травня 2025 року, форма участі – публікація тез).

Додаток Г

Форма В8



МІНЕКОНОМІКИ
 НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
 ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
 «УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ ОФІС
 ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ»
 (УКРНОІВІ)

вул. Дмитра Гоголя, 1, м. Київ, 01601, тел: +380 44 209-27-06, +380 67 501-05-95
 e-mail: office@nipo.gov.ua, https://www.nipo.gov.ua, код згідно з ЄДРПОУ 44673629

16.03.2026 № 4902/ЗУ/26

Адреса для листування
 Національний фармацевтичний
 університет, вул. Григорія Сковороди, 53,
 м. Харків, 61002

Стосується заявки № u 2025 05626
 / при листуванні просимо посилатися на цей № /

Висновок експертизи

(21) Реєстраційний номер заявки **u 2025 05626**

(22) Дата подання **17.11.2025**

(71) Заявник(и)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Керуючись Законом України «Про охорону прав на винаходи і корисні моделі» (далі – Закон), Правилами складання, подання та проведення експертизи заявки на винахід і заявки на корисну модель, затвердженими наказом Міністерства економіки України від 09.09.2024 № 23301, що зареєстрований в Міністерстві юстиції 18.09.2024 за № 1411/42756 (далі – Правила), УКРНОІВІ проведено експертизу заявки № u202505626 на корисну модель.

За результатами формальної експертизи заявки корисної моделі з формулою, наданою заявником у заявці, встановлено, що:

- заявлена корисна модель відповідно до вимог частини першої статті 6 Закону не суперечить публічному порядку, загальноновизнаним принципам моралі (пункти 1, 2 глави 1 розділу II Правил);
- заявлений об'єкт належить до об'єктів, яким надається правова охорона відповідно до частини другої статті 6 Закону (пункт 3 глави 1 розділу II Правил), не належить до об'єктів, на які відповідно до частини третьої статті 6 Закону не поширюється правова охорона (пункт 4 глави 1 розділу II Правил), і до об'єктів, які

Для доступу до цього документа з ідентифікатором 0925120326 необхідно:

1. Перейти за посиланням <https://sis.nipo.gov.ua>.
2. Обрати пункт меню «Сервіси – Отримати оригінал документу».
3. Вказати ідентифікатор документа та натиснути кнопку «Завантажити».

Продовж. додат. Г

u202505626

відповідно до частини третьої статті 6 Закону (пункт 5 глави 1 розділу II Правил) не визнаються корисними моделями у значенні статті 1 Закону;

- заявка відповідає формальним вимогам статті 12 Закону та розділу III Правил, у тому числі вимозі єдиності корисної моделі відповідно до частини четвертої статті 12 Закону та глави 3 розділу II Правил;

- збір за подання заявки відповідає вимогам Закону та Порядку сплати зборів за дії, пов'язані з охороною прав на об'єкти інтелектуальної власності, затвердженому постановою Кабінету Міністрів України від 23 грудня 2004 року № 1716 із змінами;

Бібліографічні дані та формула корисної моделі, що додаються до цього висновку експертизи, є його невід'ємною частиною.

Додаток до висновку: на 1 арк.

Провідний експерт відділу експертизи національних заявок у
технічних галузях
Телефон

494-05-43



Тетяна
НАТАЛЬЧУК

(21) Реєстраційний номер заявки **u 2025 05626**

(22) Дата подання **17.11.2025**

(71) Заявник(и)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

(72) Повне ім'я винахідника(ів)

**Верховод Вікторія Миколаївна, Ковалевська Інна В'ячеславівна, Чікіткіна
Валентина Василівна, Кононенко Надія Миколаївна**

(73) Власник(и) патенту

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,
вул. Григорія Сковороди, 53, м. Харків, 61002, UA**

(51) МПК

A01N 1/126 (2025.01)

A61K 8/34 (2006.01)

A61K 47/58 (2017.01)

A61K 47/38 (2006.01)

B01J 20/283 (2006.01)

(54) Назва корисної моделі

**СПОСІБ ОТРИМАННЯ ТВЕРДИХ ДИСПЕРСІЙ КВЕРЦЕТИНУ З
ПОЛІВІНІЛПІРОЛІДОНОМ К-30**

(57) Формула корисної моделі

Спосіб отримання твердих дисперсій кверцетину з полівінілпіролідоном К-30 (ПВП К-30), що виконується наступним чином: наважку кверцетину змішують зі спиртом етиловим 96 %, окремо полівінілпіролідон К-30 диспергують у воді очищеній, підігрітій до 40 °С зі швидкістю 350 об/хв протягом 30 хв, після повного набухання ПВП К-30 додають до суспензії кверцетину при швидкості якірної мішалки 350 об/хв і перемішують протягом 10 хв, висушують до залишкової вологи 19 % та додають мікрокристалічну целюлозу-102 при постійному перемішуванні до отримання однорідної маси у лабораторному змішувачі 20 хв при 350 об/хв, після завершення перемішування отримують гранули за допомогою лабораторного гранулятора шляхом продавлювання крізь сито з діаметром 1,0 мм, потім висушують в сушильній шафі за температури 40 °С при вакуумуванні до глибини вакууму -1 бар, після висихання зразок подрібнюють та калібрують та опудрюють аеросилом, при наступному співвідношенні компонентів, г:

кверцетин	1,0-3,0
спирт етиловий 96 %	5,0-15,0
полівінілпіролідон К-30	1,0-3,0
вода очищена	5,0-15,0
мікрокристалічна целюлоза-102	1,0-5,0
аеросил	0,1-1,0.

Продовж. додат. Г



МІНЕКОНОМІКИ
 НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
 ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
 «УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ ОФІС
 ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ»
 (УКРНОІВІ)

вул. Дмитра Голосенка, 1, м. Київ, 01601, тел.: +380 44 209-27-06, +380 67 501-05-95
 e-mail: office@nipo.gov.ua, https://www.nipo.gov.ua, код згідно з ЄДРПОУ 44673629



16.03.2026 № 4910/ЗУ/26

Стосується заявки № и 2025 05626
 / при листуванні просимо посилатися на цей № /

Адреса для листування
 Національний фармацевтичний
 університет, вул. Григорія Сковороди, 53,
 м. Харків, 61002

Рішення
від «16» березня 2026 р.

(21) Реєстраційний номер заявки и 2025 05626

(22) Дата подання 17.11.2025

(71) Заявник(и)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Керуючись Законом України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі", Правилами складання, подання та проведення експертизи заявки на винахід і заявки на корисну модель, затвердженими наказом Міністерства економіки України від 09.09.2024 № 23301, що зареєстрований в Міністерстві юстиції 18.09.2024 за № 1411/42756, УКРНОІВІ на підставі висновку експертизи від 16.03.2026 № 4902/ЗУ/26 прийнято рішення про державну реєстрацію корисної моделі "СПОСІБ ОТРИМАННЯ ТВЕРДИХ ДИСПЕРСІЙ КВЕРЦЕТИНУ З ПОЛІВІНІЛПІРОЛІДОНОМ К-30".

Це рішення може бути оскаржене в судовому порядку або до Апеляційної палати протягом двох місяців з дати одержання цього рішення чи копій затребуваних матеріалів.

Виконувач обов'язків директора

Igor ПАРЕНЧУК

Тетяна НАТАЛЬЧУК
 494-05-43

Для доступу до цього документа з ідентифікатором 4211160326 необхідно:

1. Перейти за посиланням <https://sis.nipo.gov.ua>.
2. Обрати пункт меню «Сервіси – Отримати оригінал документу».
3. Вказати ідентифікатор документа та натиснути кнопку «Завантажити».

Додаток Д

Форма В4



МІНЕКОНОМІКИ
 НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
 ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
 «УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ ОФІС
 ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ»
 (УКРНОІВІ)

вул. Дмитра Годзенка, 1, м. Київ, 01601, тел.: +380 44 209-27-06, +380 67 501-05-95
 e-mail: office@nipo.gov.ua, https://www.nipo.gov.ua, код згідно з ЄДРПОУ 44673629



21.11.2025 № 24360/ЗА/25

Стосується заявки № а 2025 05631
 / при листуванні просимо посилається на цей № /

Адреса для листування
 Національний фармацевтичний
 університет, вул. Григорія Сковороди, 53,
 м. Харків, 61002

Повідомлення про встановлення дати подання заявки на винахід (корисну модель)

(21) Реєстраційний номер заявки а 2025 05631

(71) Заявник(и)
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

(54) Назва винаходу
**ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ТВЕРДОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ НА
 ОСНОВІ КВЕРЦЕТИНУ ТА МОРКВИ ПОСІВНОЇ КОРЕНЕПЛОДІВ
 ЕКСТРАКТУ ГУСТОГО ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АТЕРОСКЛЕРОЗУ**

Матеріали заявки відповідають вимогам статті 13 Закону України «Про охорону прав на винаходи і корисні моделі» (далі – Закон) щодо встановлення дати подання заявки на дату одержання Державною організацією «Український національний офіс інтелектуальної власності та інновацій»:

- матеріалів заявки
Дата подання заявки 17.11.2025

Провідний експерт сектору встановлення дати подання
 заявок

Людмила
 ЯВОРСЬКА

Телефон 494-05-98

Експерт 1 категорії

Валерія ПОЛЩУК

Додаток Е

Bio

MINISTRY OF HEALTH
OF UKRAINE

NATIONAL UNIVERSITY
OF PHARMACY

DEPARTMENT OF
BIOTECHNOLOGY

CERTIFICATE
of participation
№124

This is to certify that

Verkhovod V. M.

participated in the V International Scientific and Practical
Conference

**«PROBLEMS AND ACHIEVEMENTS OF
MODERN BIOTECHNOLOGY»**

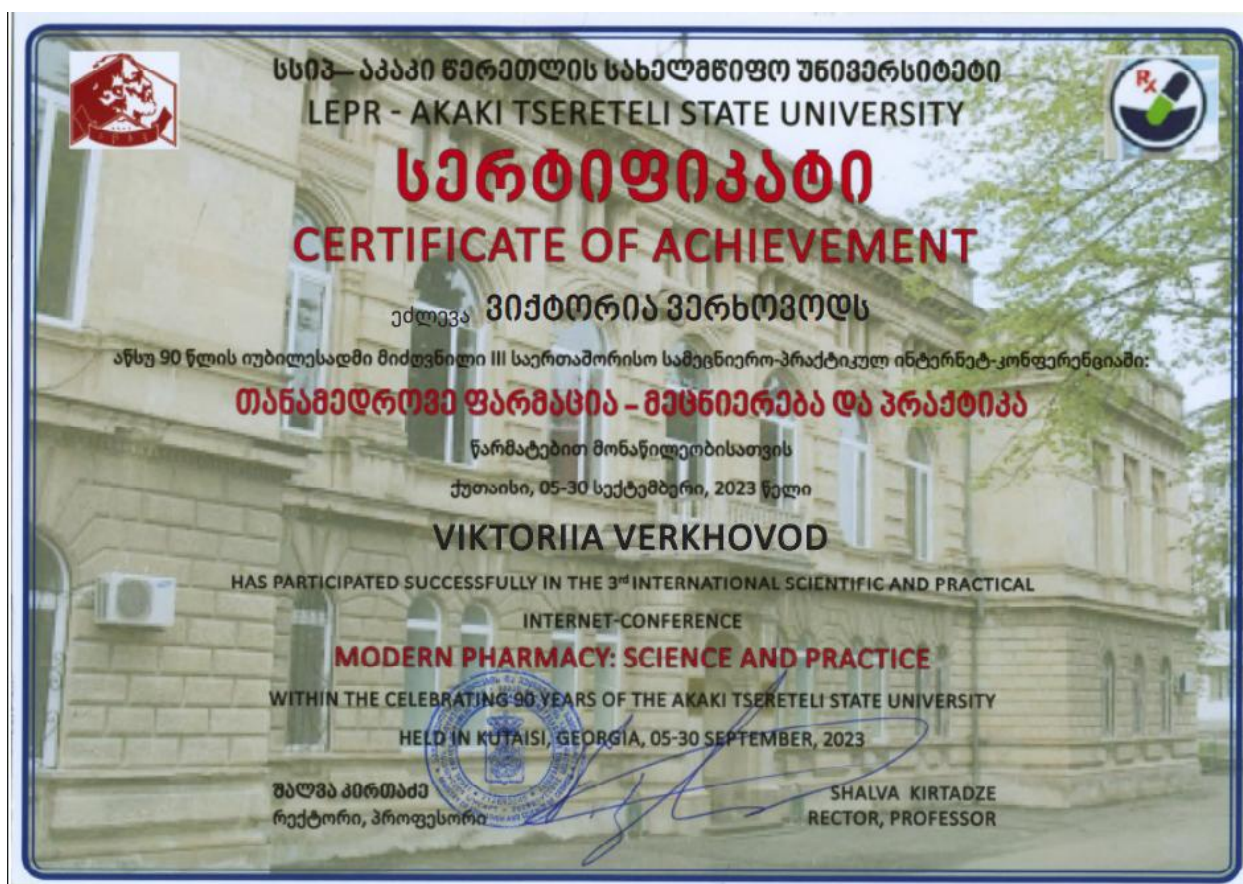
(duration - 8 hours)
March, 28, 2025, Kharkiv, Ukraine

Acting rector of the NUPh
prof.  Alla KOTVITSKA

Vice-Rector for Research
and Development, prof.  Inna VLADIMIROVA

Head of the Department
of Biotechnology, prof.  Natalia KHOKHLENKOVA

Додаток Ж



Додаток К



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ



СЕРТИФІКАТ УЧАСНИКА

Цим засвідчується, що

Верховод В.М.
Науковий керівник: Ковалевська І.В.

брав(ла) участь у роботі
XXIX Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»

В.о. ректора
Національного фармацевтичного
університету



Алла Котвицька Алла КОТВИЦЬКА

19-21 квітня 2023 р, м. Харків

Додаток Л

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ТНМУ

СЕРТИФІКАТ

2024- 0048

Учасника X науково-практичної конференції з міжнародною участю
«Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів»,
присвяченої пам'яті завідувача кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків,
доктора фармацевтичних наук, професора Тараса Андрійовича Грошового

Верховод Вікторія

Ректор  Михайло КОРДА

Тернопіль, 17-18 жовтня 2024 року

Додаток М



Додаток Н



Міністерство освіти і науки України

СЕРТИФІКАТ

СС00493014/003363-25

засвідчує, що

Верховод Вікторія Миколаївна

взяв (-ла) участь

IX Міжнародна науково-практична інтернет-конференція

«Хімія, біотехнологія, екологія та освіта»,

яка відбулася 15-16 травня 2025 року. Обсяг - 8 години.

Ректор

16.05.2025 р.



М. Полтава

Олександр ГАЛИЧ

Додаток П

Міністерство охорони здоров'я України
 Ministry of Health of Ukraine
 Національний фармацевтичний університет
 National University of Pharmacy
 Кафедра заводської технології ліків
 Industrial Technology of Drugs department
 Кафедра технології ліків
 Technology of Drugs department



СЕРТИФІКАТ

CERTIFICATE

№ 75

Цим засвідчується, що
 This is to certify that

Верховод В. М.

брав(ла) участь у роботі VII Міжнародної
 науково-практичної Інтернет-конференції
 participated in the VII International scientific and
 practical Internet conference

ТЕХНОЛОГІЧНІ ТА БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ РІЗНОЇ НАПРАВЛЕНОСТІ ДІЇ

TECHNOLOGICAL AND BIOPHARMACEUTICAL ASPECTS OF THE
 CREATION OF DRUGS OF DIFFERENT DIRECTIONS OF ACTION

24-25 листопада 2022 року, м. Харків
 November 24-25, 2022, Kharkiv

Ректор НаФаУ,
 проф.
 Rector of
 prof.



Алла КОТВИЦЬКА

Alla KOTVITSKA



Додаток Р



Додаток С



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ДИПЛОМ І СТУПЕНЯ

нагороджується

Вікторія ВЕРХОВОД

у секційному засіданні студентського наукового
товариства кафедри
промислової технології ліків та
косметичних засобів

VI Всеукраїнська науково-практична конференція з
міжнародною участю

«YOUTH PHARMACY SCIENCE»

Ректор закладу
вищої освіти



(Signature)
Олександр КУХТЕНКО

10-11 грудня 2025 р. м. Харків



Додаток Т



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ГРАМОТА

нагороджується

Вікторія ВЕРХОВОД

Учасник конкурсу
«Академічна
доброчесність – запорука якості освіти і науки».
У номінації «Есе»

Проректор закладу
вищої освіти
з науково-педагогічної
роботи
Наталя ПОЛОВКО



21 жовтня 2025 р. м. Харків



Додаток У



Додаток Ф

ЗАТВЕРДЖУЮ


Перший проректор
Національного фармацевтичного
університету
з науково-педагогічної роботи
Національного фармацевтичного
університету

Олена РУБАН
2026

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** розробка складу та технології таблеток з моркви посівної коренеплодів екстрактом густим та кверцетином.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** Національний фармацевтичний університет, 61002, м. Харків, вул. Григорія Сковороди, 53. Виконавці: д.фарм.н., проф. Ковалевська І. В., асп. Верховод В. М.
3. **Джерела інформації:**
 1. Kovalevska I., Verkhovod V. (2023). Investigation of pharmacotechnological and physicochemical characteristics of dense carrot extract and its tablet mixtures with auxiliary substances. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy-Journal*, 4, 106–111.
 2. Kononenko, T., Ustichenko, V., Bozhok, G., Chikitkina, V., Yeromenko, R., Kovalevska, I., Verkhovod, V. (2024). Influence of a new combined production based on dense carrot root extract and quercetin on the morphological and proliferative properties of 1929 line fibroblasts in cell culture. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 6 (52), 103–110.
 3. Determination of the effect of the solid dispersion carrier on quercetin solubility. V.M. Verkhovod, I.V. Kovalevska, T.Ye. Kolisnyk, V.O. Grudko, O.V. Vashchenko, O.A. Ruban, O.V. Kutova. *Funct. Mater.* 2025; 32 (4): 672-684.
4. **Впроваджено:** у навчальний процес кафедри промислової технології ліків та косметичних засобів Національного фармацевтичного університету при вивченні теми з промислової технології лікарських засобів: «Тверді лікарські засоби».
5. **Термін впровадження:** 2025 р.
6. **Ефективність впровадження:** використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати наукових досліджень включено в навчальний процес кафедри.
7. **Зауваження:** немає
Обговорено та затверджено на засіданні кафедри промислової технології ліків та косметичних засобів Національного фармацевтичного університету (протокол № 6 від 14.01.2026).

Відповідальний за впровадження:
Завідувачка кафедри ПТЛ та КЗ НФаУ
д.фарм.н., професорка

 Галина СЛІПЧЕНКО

Додаток Х

ЗАТВЕРДЖУЮ
 А. С. Проректор
 з наукової роботи та інновацій
 Національного медичного
 Університету імені О. О. Богомольця
 д.мед.н., проф. Кобиляк Н.М.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Розробка складу та технології таблеток з моркви посівної кореняплодів з екстрактом густиим та кверцетином.
2. Установа, її адреса, виконавці: Національний фармацевтичний університет, 61002, м. Харків, вул. Григорія Сковороди, 53. Виконавці: д.фарм.н., проф. Ковалевська І. В., асп. Верховод В. М.
3. Джерела інформації:
 - 3.1. Kovalevska I., Verkhovod V. (2023). Investigation of pharmacotechnological and physicochemical characteristics of dense carrot extract and its tablet mixtures with auxiliary substances. *Fitoterapia. Chasopyz – Phytotherapy. Journal*, 4, 106–111.
 - 3.2. Kolonenko, T., Ustichenko, V., Bozhok, G., Chaikitkina, V., Yeromenko, R., Kovalevska, I., Verkhovod, V. (2024). Influence of a new combined production based on dense carrot root extract and quercetin on the morphological and proliferative properties of 1929 line fibroblasts in cell culture. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 6 (52), 103–110.
 - 3.3. Determination of the effect of the solid dispersion carrier on quercetin solubility. V.M. Verkhovod, I.V. Kovalevska, T.Ye. Kolistyuk, V.O. Grudko, O.V. Vashchenko, O.A. Ruban, O.V. Kutova. *Funct. Mater.* 2025; 32 (4): 672-684.
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: 2025 – 2026 н.р.
6. Ефективність впровадження: використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у 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,
 д.фарм.н., професорка



Жанна ПОЛОВА

Додаток Ц

«ЗАТВЕРДЖЕНО»

Директор ПРАТ «Хімфармзавод
«Червона зірка», д.біол.н.
І.В. ТРУТАЄВ
18.08.2026 р.

АКТ
АПРОБАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЇ
В УМОВАХ ПРОМИСЛОВОГО ВИРОБНИЦТВА

Даний акт складено про те, що в умовах ПРАТ «Хімфармзавод «Червона зірка» (м. Харків, Україна) було опрацьовано технологію виготовлення твердої дисперсії кверцетину. Перевірено відтворюваність параметрів технологічного процесу виробництва форми кверцетину з підвищеною розчинністю, яку розроблено співробітниками Національного фармацевтичного університету у рамках ініціативної наукової теми «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (№ державної реєстрації НДР: 0114U000945).


Директор з виробництва
ПРАТ «Хімфармзавод «Червона зірка» *І.В. Трутаєв* - Ганна КРОПИВКА

Завідувачка кафедри ПТЛ та КЗ НФаУ,
д.фарм.н., професорка *Г.С. Сліпченко* Галина СЛІПЧЕНКО

Додаток Ш

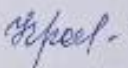
«ЗАТВЕРДЖЕНО»


Директор ІПРАТ «Хімфармзавод
«Червона зірка», д.біол.н.

 **І.В. ТРУТАЄВ**
2026 р.

АКТ
АПРОБАЦІ ТЕХНОЛОГІЇ
В УМОВАХ ПРОМИСЛОВОГО ВИРОБНИЦТВА

Даний акт складено про те, що в умовах ІПРАТ «Хімфармзавод «Червона зірка» (м. Харків, Україна) було опрацьовано технологію виробництва таблеток з моркви посівної коренеплодів екстрактом густим та кверцетином. Перевірено відтворюваність параметрів технологічного процесу виробництва лікарського засобу, який розроблено співробітниками Національного фармацевтичного університету у рамках ініціативної наукової теми «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (№ державної реєстрації НДР: 0114U000945).

Директор з виробництва
ІПРАТ «Хімфармзавод «Червона зірка»  **Ганна КРОПИВКА**

Завідувачка кафедри ПТЛІ та КЗ НФаУ,
д.фарм.н., професорка  **Галина СЛИПЧЕНКО**

Додаток Ш

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор закладу вищої освіти
науково-педагогічної роботи
та післядипломної освіти
Вінницького національного медичного
університету ім. М. І. Пирогова

Олександр НАЗАРЧУК

2026

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** розробка складу та технології таблеток з моркви посівної коренеплодів екстрактом густим та кверцетином.

2. **Установа, її адреса, виконавці:** Національний фармацевтичний університет, 61002, м. Харків, вул. Григорія Сковороди, 53. Виконавці: д.фарм.н., проф. Ковалевська І. В., асп. Верховод В. М.

3. **Джерела інформації:**

1. Kovalevska I., Verkhovod V. (2023). Investigation of pharmacotechnological and physicochemical characteristics of dense carrot extract and its tablet mixtures with auxiliary substances. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 4, 106–111.

2. Kononenko, T., Ustichenko, V., Bozhok, G., Chikitkina, V., Yeromenko, R., Kovalevska, I., Verkhovod, V. (2024). Influence of a new combined production based on dense carrot root extract and quercetin on the morphological and proliferative properties of 1929 line fibroblasts in cell culture. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 6 (52), 103–110.

3. Determination of the effect of the solid dispersion carrier on quercetin solubility. V.M. Verkhovod, I.V. Kovalevska, T.Ye. Kolisnyk, V.O. Grudko, O.V. Vashchenko, O.A. Ruban, O.V. Kutova. *Funct. Mater.* 2025; 32 (4): 672-684.

4. **Впроваджено:** у навчальний процес кафедри фармації Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова при вивченні теми з технології ліків: промислової технології ліків: «Тверді лікарські засоби»

5. **Термін впровадження:** 2025 р.

6. **Ефективність впровадження:** використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати наукових досліджень включено в навчальний процес кафедри.

7. **Зауваження: немає**

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фармації Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (протокол № 8 від 18.02.2026).

Відповідальний за впровадження:

професор ЗВО кафедри фармації
Вінницького національного медичного
Університету ім. М. І. Пирогова

ВІДДІЛ
КАДРІВ

Лідис
28 вересня
2025 року

відділу кадрів
Вінницького національного
медичного університету
ім. М. І. Пирогова

Олена КРИВОВ'ЯЗ