МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ
КАФЕДРА АПТЕЧНОЇ ТА ПРОМИСЛОВОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ

Кваліфікаційна випускна робота

на тему

«Фармацевтична розробка капсул з сухими екстрактами лопуха великого та кульбаби лікарської»

Виконав: здобувачка вищої освіти 3 курсу, Б1Б
напрямку підготовки (спеціальності)
22 Охорона здоров’я
(шифр і назва напрямку підготовки, спеціальності)
226 «Фармація, промислова фармація»
(назва освітньої програми)
Гордієнко І.О.
Керівник к.фарм.н., доцент, Козіко Н.О.
Рецензент : к.фарм.н., доцент, Підченко В.Т.

Київ – 2024

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ……..... 4

ВСТУП.…… 9

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ…… 12

1.1 Перспективи застосування лопуха великого……. 12

1.2 Перспективи застосування кульбаби лікарської 16

Висновки до розділу 1…… 30

РОЗДІЛ 2. ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ МЕТОДОЛОГІЇ ДОСЛІДЖЕНЬ. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ……..……..... 31

2.1 Загальна концепція досліджень……. 31

2.2 Характеристика об’єктів дослідження..…… 33

2.3 Методи дослідження……..... 39

Висновки до розділу 2…… 43

РОЗДІЛ 3. ТЕХНОЛОГІЧНА РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ КАПСУЛ З РОСЛИННИМИ ЕКСТРАКТАМИ 44

3.1 Обґрунтування якісного та кількісного складу допоміжних речовин……

3.2 Фармако-технологічні дослідження мас для капсулювання 445

Висновки до розділу 3……

список Використаних джерел ……

Sumarry

Gordienko I.O. "Pharmaceutical development of capsules with dry extracts of Arctium lappa and dandelion Taraxacum officinale"

Department of Drug Technology

Scientific supervisor: Koziko N.O.

Keywords: capsules, dry extract, hepatoprotective effect.

Introduction. In recent years, the incidence of liver diseases is increasing. Previously, neurological pathologies were a problem mainly of elderly people, however today, young people also meet them. Cases of neurological diseases in people under the age of 40 have tripled, and the reason for this is not only genetic predisposition, as well as the modern pace of life, unhealthy food, constant stress and fatigue, drinking alcohol and smoking - all this affects nervous health every day systems of modern man. According to WHO data, 45% of all diseases in one way or another associated with stress, but many scientists claim that it is twice as much. Permanent experiencing stress is a special feature of today's humanity. However, the psyche is not enough adapted to overloads.

Materials and methods. Hepatology is one of the largest and most complex branches of medicine, as it is closely related is related to other directions, and the symptoms have many similarities with others diseases [4].

Results. The heparbolic system plays a major role in the human body and affects almost everyone processes and functions in any system. Some diseases, it would seem, have nothing to do with neurology, arose as a result of neurological disorders. Hepatology is closely related to such branches such as genetics, physiology, anatomy, neurology, embryology, histology and many others [2]. Cure these diseases without the help of a qualified doctor and appointment specialized medicines are simply impossible, as it is located here focus of the disease. But it also happens the other way around, when some changes in the body lead to liver diseases.

Conclusions. Many hundreds of years of treatment such diseases were and are a priority direction in research. And the creation of new ones drugs for the prevention

and treatment of hyperbolic system sedative effect, is an urgent task of medicine and pharmacy, to which the topic is dedicated our work.

ВСТУП

Актуальність теми. Основні напрямки та тенденції відмічаються при аналізі розвитку фітотерапії - цього перспективного напрямку народної та нетрадиційної медицини за останні десяттиліття це стале зростання. Передусім це перехід від простих емпіричних підходів підбору лікарської рослинної сировини з метою лікування, реабілітації та профілактики хворих до застосування науково обґрунтованих принципів поєднання фітопрепаратів з урахуванням певних особливостей основних патогенетичних механізмів хвороб та стадій патологічних станів, віку хворого, гендерних особливостей, наявності супутніх захворювань, індивідуальних особливостей та протипоказань тощо [7]. На сьогодні доведено чітко виражений негативний вплив факторів навколишнього середовища та на загальний стан та якість життя людини, особливо це стосується мешканців великих мегаполісів з високим рівнем забруднення довкілля шкідливими речовинами, що сприяє розвитку хронічних захворювань, а у клінічному плані - обумовлює виникнення незворотнії процесів, у тому числі коморбідної, яка має рецидивуючий перебіг та нерідко резистентна до стандартної терапії, що проводиться. Виходячи з цього, все більша увага дослідників спрямована на розробку нових сучасних раціональних підходів до захисту життя та покращання здоров'я людини у сучасному світі, чому присвячені багаточисленні програми, які узагальнені у европейських та американських протоколах та низці спеціальних монографічних публікацій [14].

Досліджено, що сучасне життя людини характеризується збільшенням розповсюдження коморбідності та нерідко навіть поліморбідністю внутрішніх хвороб, що особливо стійко виявляється в людей віком більше 45-50 років [11]. Це призводить до введення хворим одночасно великою кількістю препаратів, якщо використовувати стандартні фармакологічні протоколи до лікування. До теперішнього часу усі офіційно затверджені протоколи лікування присвячені лише одній хворобі, але при цьому не враховують коморбідності та особливо поліморбідності.

Тому вважають, що саме перспектива застосування комбінованих фітопрепаратів має найбільш прогресивне значення як в лікуванні, так особливо у медичній реабілітації та профілактики хворих з коморбідною та поліморбідною патологією внутрішніх органів [21]. Це характеризується відносно низькою токсичністю фітозасобів та водночас їх багатофакторною фармакологічною дією, сумацією та навіть взаємним потенціюванням позитивних рис терапевтичного ефекту різних рослин у складі фітозборів, можливістю тривалого введення препаратів з лікарських рослин, у тому числі повторними курсами при відсутності небажаних побічних ефектів.

Практичне значення отриманих результатів. Експериментальні результати отриманих нами досліджень можуть слугувати основою для нових принципів фармацевтичної та технологічної розробки твердих лікарських засобів у капсулах у промислових умовах.

Публікації. Теми випускного кваліфікаційного іспиту були опубліковані в тезах Всеукраїнської наукової конференції молодих вчених фармацевтичного факультету (Харків, 2023).

РОЗДІЛ 1
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.2. Перспективи застосування кульбаби лікарської

Вперше родова латинська назва Taraxacum була звідкрита в стародавніх працях всесвітньо відомих вчених-ботаніків Конрада Геснера і Леонхарда Фукса ще в XVI столітті. На сьогодні є декілька версій її походження. За однією з них, воно походить від староарабського слова «tarachacum» – назва одного з видів цикорію, за іншою версією – від грецького «taraxis» – хвороба очей і «akeomai» – лікувати. Деякі вчені розуміють слово Taraxacum з грецьким «tarassein» – заспокійливий [8]. Українська назва «кульбаба» утворилась від стародавньої форми «кульбава», яка походить від старослов'янського – квітки, здатної до згинання [5]. В Англії її називають «dandelion» – це запозичення із французького «dent de leon», що означає «левиний зуб» [3].

Опис. Taraxacum officinale (кульбаба лікарська) – це квітуча трав'яниста багаторічна рослина роду Taraxacum, сімейства Айстрові (Asteraceae).

Кульбаба (рис. 1.1) іноді досягає в висоту 5-50 см, маючи довгий довгим, прямостоячим, нерозгалуженим, зовні червонувато-коричневим, а всередині білим коренем (20-60 см в довжину і 1-2 см у діаметрі) та наявним молочним соком.

Стебла квіток пластинчасті, круглі,всередині мають пустоту, вгорі і на кінці мають кошики з поодинокими кошиками, довжиною 10-40 см. В середньому кожна рослин має близько 5-10 квіток. Діаметр кошиків становить від 7 до 15 мм і складається з майже 450 жовтих, язичкових квіточок. Усі квітки язичкові, двостатеві, однорідні, з жовтими або оранжево-жовтими віночками.

Це доволі витривала рослина, вона посухостійка та морозостійка. Росте на будь яких ґрунтах починаючи з піщаних дюн, добре дренованих та багатих гумусом лужних або нейтральних ґрунтів до щільних глин. Taraxacum officinale вважається буряном, що зустрічається на будь-яких ділянках, газонах та трав'янистих місцях [2].

Відповідно до Державної фармакопеї України для застосування у медицині і фармації засосувується коріння, трава та листя. Коріння кульбаби заготовляють восени, коли засихає листя. Їх промивають в холодній воді, сушать при спеціальному тепловому режимі при температурі 40-50 °С.

Хімічний склад кульбаби лікарської налічує велику кількість біологічно активних речовин. Так коріння кульбаби містять гіркі речовини, які за своєю хімічною будовою походять до сесквітерпенів (а саме тараксолід-О-βглюкопіранозид; 11β,13-дигідролактуцин; 4α,11β,13,15-тетрагідроридентин В; глікозид 13-дигідротараксинова; кислота лактокопікрин), і глікозиди виду тараксацин (до 10%) і тараксацерин [16]. Крім того, коріння кульбаби містять тритерпенові сполуки (фарадіол, тараксол, тараксерол, α-амірин, аридіол, андростерол, ін.), стерини (βситостерин, андростерол, гомотраксастерин), флаваноїди (космозин та лютеолін-7-глюкозид), білки (15%), вуглеводи (глюкоза, сахароза (до 20%), інулін (до 40%)), ефірні олії (гліцериди лінолевої, олеїнової, пальмітинової та інших жирних кислот), органічні кислоти, смоли,

слиз тощо. Коріння також містять: золу - 10,58 %; макроелементи (мг/г): Fe – 1,10 Ca – 5,30, Mn – 2,50, K – 11,80,; та мікроелементи (СВА) Zn – 0,83, Cu – 0,71, Cr – 0,24, Mg – 0,19, Mo – 0,70, Co – 0,31, , Al – 0,74, Pb – 0,04, Ba – 0,23, V – 0,42, Se – 1,60, Ni – 0,42, Sr – 0,38, I – 0,05, Br – 0,92. У суцвіттях та листі рослини присутні каротиноїди (тараксантин і флавоксантин), тритерпенові сапоніни (арнідіол і фарадіол), флавоноїди та вітаміни (групи B, C, D, E, K, PP) [9], тирозиназа та сапоніни. Так, 100 грам зеленого листя кульбаби містить 55-60 мг вітаміну С, 7-8 мг вітаміну Е та 6-7 мг каротину.

Корінь кульбаби, що містить гіркі речовини (10%), може стимулювати знижений апетит тим самим позитивно впливати на діяльність шлунково-кишкового тракту. Механізм такої дії обумовлюється здатностю біологенних речовин кульбаби подразнюють смакові рецептори ротової порожнини, тим самим стимулюючи рефлекторне виділення секреції шлункового соку та секрету з інших травних залоз [15]. Крім цього, активні речовини також має жовчогінні, сечогінні і слабку проносну дію. Корінь і траву кульбаби застосовують при захворюваннях печінки, жовчного міхура, жовчнокам’яної хвороби, жовтяниці, гастриті, коліті та при геморої. Одну чайну ложку дрібно нарізаного кореня заварюють як чай. Корінь кульбаби також входить до складу багатьох зборів, які впливають на функцію залоз внутрішньої секреції та обмінні процеси [7].

Кульбаба має у своєму складі бета-каротин, який має антиоксидантні властивості, що дозволяє захищати клітини від ушкодження. Літературні джерела свідчать, що такі каротиноїди, як бета-каротин, відіграють ключову роль в унеможливленні пошкодження клітин. Кошик кульбаби також містить поліфеноли, які є іншим видом антиоксидантів. Кульбаба містить біогенні сполуки, які допомогають знижувати рівень холестерину в крові. Інше дослідження на мишах показало, що споживання кульбаби знижує загальний рівень холестерину та рівень жиру в печінці.

1.2. Перспективи застосування лопуха великого

Поширення. Зростає в хвойних і мішаних лісах Польщі, Карпат, подекуди в північних лісостепах. Широко поширений у Центральній та Північній Європі, Сибіру та на Далекому Сході.

Спосіб заготівлі. Коріння заготовляють восени після плодоношення, після відмирання надземної частини. При заготівлі коренів коріння викопують вручну, а пагони зрізають або вищипують. Зібрані корені сушать під наметом або в сушарці при температурі 35-40°С.

Склад сировини за активними речовинами. Основними діючими речовинами є фенольні глікозиди: метиларбутин (2%), арбутин (4-6%), пірозиди разом з кабойлабутином. Також фенольні та оксикоричні кислоти: о-пірокатехінова , ферулова, кавова, ізохлорогенова та хлорогенова кислоти; флавоноїди (катехін, кемпфероли, гіперозид; іридоїди, дубильні речовини,; тритерпеноїди у вигляді урсолової кислоти; аскорбінова кислота (до 31 мг%).

Застосування. Відвар зазвичай використовують як сечогінний та антисептичний засіб при хворобах нирків.

Сучасний стан одержання рослинних екстрактів та особливості технології твердих лікарських форм на їх основі

В останні роки все більшої популярності у фармакотерапії багатьох захворювань набувають препарати на основі рослинної сировини. За статистикою ВООЗ, до 80 % населення планети віддають перевагу препаратам природного походження, а за оцінками експертів у найближчі десять років частка препаратів, що виготовляються з ЛРС, сягне 60 % у загальних обсягах споживання фармацевтичних засобів [40].

Такий ріст довіри споживачів до лікарських рослин і засобів на їх основі, можна пояснити тим, що при правильному дозуванні вони практично нетоксичні, нешкідливі, відносно доступні та ефективні, а також постійно підвищується якість та безпечність даних лікарських засобів за рахунок впровадження стандартів належної виробничої практики.

Крім того значні ресурси, доступність та можливість культивування, роблять рослинну сировину дуже перспективною при розробці нових ЛЗ рослинного походження [31].

Важливою стадією виробництва ЛЗ на основі рослинної сировини є екстрагування, що зумовлене загальними законами масопередачі та складається з кількох окремих процесів, які тісно переплітаються між собою: дифузії, осмосу, діалізу, розчинення і десорбції речовин.

Екстракція – це процес розділення, в якому БАР витягують із рослинного матеріалу, використовуючи селективні розчинники, які ще називають екстрагентами [32]. Сам процес екстрагування починається з проникнення екстрагента в матеріал, змочування речовин, що знаходяться всередині клітин, потім їх розчинення і десорбції, далі відбувається дифузія крізь отвори клітинної оболонки, а закінчується масопереносом речовин від поверхні матеріалу до розчину [5].

Отриманий таким чином рослинний препарат може бути готовий до використання в якості ЛЗ (настойки, екстракти рідкі, екстракти-концентрати, новогаленові препарати) або може бути напівпродуктом (густі, сухі екстракти) для отримання різних ЛФ, таких як, наприклад, гелі, мазі, таблетки та капсули [9].

При екстрагуванні ЛРС необхідно враховувати деякі параметри: природа та в'язкість екстрагенту, співвідношення екстрагент – сировина, температура, метод та тривалість екстрагування, гідродинамічні умови, здрібненість сировини, її вологість, насипна густина до та після усадки, коефіцієнти набухання та поглинання [4]. Ступінь подрібнення рослинного матеріалу є дуже важливою технологічною операцією для забезпечення процесу екстрагування. Занадто подрібнена сировина заважає процесам масопередачі при екстрагуванні, оскільки у екстракт переходить велика кількість баласних речовин. Крупна ЛРС уповільнює процес екстрагування, а при тривалому настоюванні екстрагуються баластні речовини [20].

Основною метою виробництва екстракційних препаратів є максимальне вилучення БАР з ЛРС. Це можна досягнути при правильному виборі екстрагенту та методу екстрагування [35]. Важливо, щоб використаний метод дозволив отримати максимальну кількість витяжки (екстракту) за короткий час з використанням мінімальної кількості екстрагента, що дозволить зменшити споживання електроенергії та мінімізує витрати [27].

На сьогодні існує багато способів екстрагування рослинної сировини, які націлені на максимальне виснаження матеріалу та отримання витяжки з максимальною кількістю БАР та мінімальними виробничими затратами [33].

Методи екстрагування класифікують на статичні та динамічні. У статичних способах сировину періодично заливають екстрагентом і настоюють з перемішуванням чи без перемішування (мацерація, дробна мацерація, перколяція, реперколяція, циркуляційна екстракція). У динамічних передбачається постійна зміна екстрагенту або екстрагенту та сировини (безперервне протинапрамлене екстрагування).

Останнім часом технологія РП інтенсивно розвивається, розробляються нові методи, що потребують використання сучасного обладнання.

При екстракції надкритичною рідиною як екстрагент широко використовується вуглекислий газ, який є нетоксичним, негорючим, хімічно індиферентним [28]. При створенні надкритичного стану температура вуглекислого газу становить 31,1°С, а тиск 73,8 бар, такі умови покращують коефіцієнти дифузії, а також розчинювальну здатність [10]. Перевагами даного

методу є можливість здійснювати екстрагування РС, що містить термолабільні речовини, оскільки екстракція проходить при температурі навколишнього середовища [14]. Головним недоліком методу є значні витрати на придбання спеціального обладнання.

Метод двохфазного екстрагування рослинної сировини системами незмішуваних розчинників різної полярності дозволяє використати як екстрагент однорідні суміші з двох, а інколи і більшої кількості розчинників. Таке поєднання дозволяє підвищити селективність екстрагента, а отже, позитивно вплинути на масопередачу. Цей метод відрізняється найбільшою роздільною здатністю [74].

Екстрагування із застосуванням ультразвуку прискорює процес екстрагування із сировини та забезпечує більш повне вилучення діючих речовин. На корпусі екстрактора-перколятора із зовнішнього його боку закріплюють джерело ультразвуку. Ультразвукові хвилі, що виникають, створюють знакозмінний тиск, кавітацію і звуковий вітер. У результаті швидше відбувається набухання матеріалу і розчинення вмісту клітини, збільшується швидкість обтікання частинок сировини, у пограничному дифузійному шарі. Внаслідок кавітації відбувається руйнування клітинних структур, що прискорює процес переходу діючих речовин в екстрагент за рахунок їх вимивання [25]. Як екстрагент використовують переважно спирто-водні суміші з високою концентрацією етанолу. Для багатьох видів сировини оптимальна інтенсивність ультразвуку знаходиться в інтервалі 1,5-2,3*104 Вт/м2 [26].

Для інтенсифікації екстрагування з рослинної сировини, крім механічних та гідравлічних методів, відомі електроімпульсні, магнітоімпульсні, лазерні (оптикоімпульсні), вакуумні, СО2 методи, які мають свої переваги та недоліки [22].

При використанні мікрохвильової енергії при екстракції рослинної сировини, структура клітин змінюється, завдяки чому за короткий час отримують високий вихід БАР, оскільки градієнти концентрації та температури працюють в одному напрямку [8]. Частота електромагнітні випромінювання

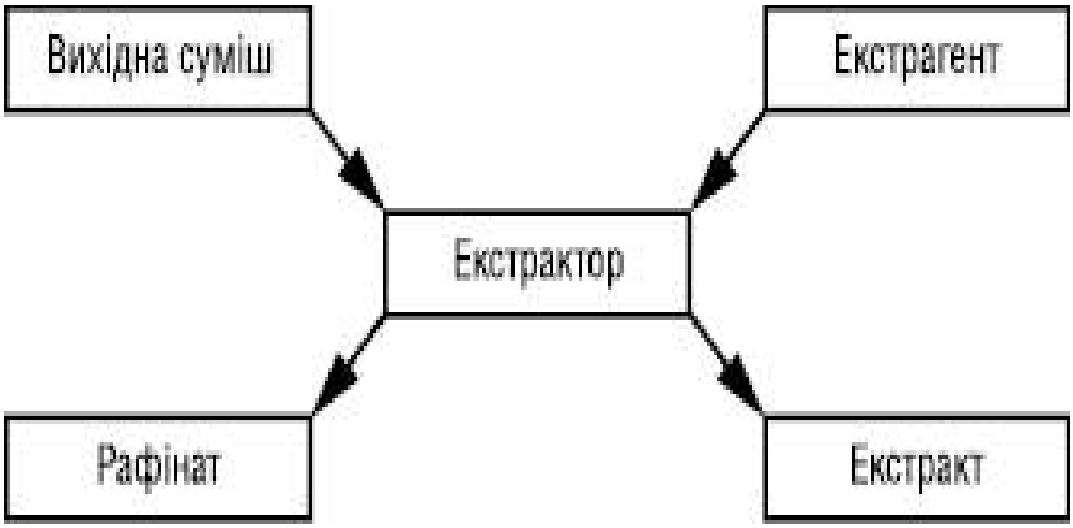
становить від 0,3 до 300 ГГц. Найбільш важливим параметром в даному методі є тип екстрагента, тому що він впливає на поглинання мікрохвильової енергії визначену коефіцієнтом потужності розсіювання [18]. Екстрагент повинен бути спорідненим до цільової сполуки та здатним поглинати мікрохвильову енергію [11].

В процесі одержання екстракційних препаратів найбільш важливою стадією є стадія екстрагування, на якій формується якісний та кількісний склад біологічно активних речовин (БАР). На теперішній час у фармацевтичній промисловості застосовуються методи перколяції, реперколяції, циркуляційного екстрагування, мацерації, ремацерації, протитечійного екстрагування з перемішуванням. Значної популярності зараз набувають технічно складні методи ультразвукової, мікрохвильової, над- та докритичної CO2-екстракції. Кожен з названих методів мають суттєві недоліки: тривалість процесу, енергоємність, не повне виснаження сировини, висока вартість обладнання, що у сукупності впливають на собівартість продукту. Так, класична перколяція, що полягає у проціджуванні екстрагенту скрізь рослинний матеріал, включає три послідовних стадії: намочування сировини (4-5 год.) , настоювання (24-48 год.) та безпосередньо перколяцію. Більш статична модифікація екстракційних методів – мацерація та її різновиди, до сьогодні є основними застосовуваними методами у процесі виготовлення рослинних препаратів (екстрактів, настойок) та лікарських засобів на їх основі. Але зазначені методи екстрагування є недостатньо ефективними –при їх застосуванні спостерігається неповнота переносу активних компонентів з сировини та тривалість стадії одержання витягу. Основним важливим фактором ефективності екстрагування та рушійної сили процесу є різниця концентрацій БАР у рослинній сировині та у екстрагенті: чим вона більша, тим інтенсивніше речовини дифундують з 61 сировини в розчинник. З цим фактором пов’язана довга тривалість як мацераційних, так і класичних перколяційних процесів, для інтенсифікації яких застосовують перекачування витягів з одного перколятора у інший та/або заливання свіжих порцій екстрагенту. Як альтернативний метод

екстрагування може бути застосування фільтраційної екстракції. Принцип цього методу виділення БАР з рослинної сировини базується на підтримці постійної різниці концентрацій БАР у екстрагенті та екстрагованій сировині, що забезпечується безперервною подачею свіжих порцій екстрагенту у екстракційне середовище та рівномірним його проходженням скрізь шар екстрагованої сировини. Таким чином, метод фільтраційної екстракції здатен забезпечувати максимальне і направлене вилучення БАР з сировини у поєднанні з високою швидкістю процесу. Крім того, умовою ефективного використання даного методу екстрагування є належна підготовка вихідної сировини, яка передбачає руйнування клітинних структур для додаткової інтенсифікації процесу. Процес екстрагування за цим методом включає такі послідовні етапи: завантаження ЛРС; подачу екстрагента з верхньої частини екстрактора у шар сировини; видалення повітря з екстракційного середовища під тиском екстрагенту та утворення «дзеркала»; власне екстракцію з поступовим проходженням екстрагенту крізь шар сировини та фільтрувального матеріалу, вихід рідкого екстракту через нижню частину екстрактора та його збір у приймальній ємності. Використання методу фільтраційної екстракції дозволяє здійснювати упарювання рідкого витягу паралельно екстрагуванню, так як безперервність подачі екстрагенту забезпечує постійну наявність рідкого витягу. Цей фактор дозволяє суттєво скоротити загальний час виробничого процесу та зменшити кількість вихідного екстрагенту. Отже, порівнюючи літературні відомості щодо ефективності технологічного процесу із застосуванням вищенаведених методів виділення БАР з рослинної сировини, очевидним є перевага у застосуванні методу фільтраційної екстракції.

Метод екстрагування прискоренням екстрагента використовується для термічно стійких речовин [12]. Цей метод проводять при підвищених температурах (від 50 до 200°С) і значеннях тиску між 10 та 15 МПа, що підтримує екстрагент у рідкому стані. Такі умови як правило, підвищують дифузію екстрагента та прискорюють процес вилучення БАР.

Екстракція гарячою водою призводить до зниження експлуатаційних витрат, оскільки вода є дешевшим екстрагентом, порівнюючи із органічним розчинником. З нею також порівняно легше працювати і вона становить відносно меншу екологічну небезпеку [3].



Вибір методу екстракції залежить від природи (стабільність, розчинність тощо) та кількості матеріалу, що планується вилучати. Для великих об’ємів слід враховувати можливість екстрагування у великих масштабах. Метод екстракції повинен дозволити максимально виснажити сировину. Він повинен бути швидким, простим, економічним, екологічним і відтворюваним.

Також проводили дослідження фармацевтичного ринку імпортних лікарських засобів в залежності від країни-виробника (рис. 3.2).

Фітопрепарати з відповідними властивостями поставляються на український ринок виробниками із 6 країн. Аналіз Державного реєстру лікарських засобів дозволив встановити частку кожної країни–виробника в асортименті продукції. Лідерами серед ЛЗ закордонного виробництва є Німеччина (50 %; 13 ТН) та Австрія (19 %; 5 ТН). Інші країни мають низький рівень імпорту препаратів, і в цілому займають близько 31 % українського фармацевтичного ринку.

Рис. 3.2 Розподіл закордонних виробників лікарських засобів

Наступним етапом маркетингової товарної політики є аналіз лікарських засобів за лікарською формою (рис.3.3).

Вітчизняні препарати представлені на фармацевтичному ринку України у вигляді сиропів і трав'яних зборів (23 АП), таблеток (7 АП), розчинів (4 АП), капсул та порошків (2 АП), пастилок, крапель, рідких екстрактів, настоянки (1 АП).

Імпортні фармацевтичні препарати представлені на українському фармацевтичному ринку у формі сиропу (13 АП), капсул (6 АП), розчинів та льодяників (3 АП), крапель (2 АП) і таблеток (1 АП).

В медичній практиці більшість фітопрепаратів запропоновані у вигляді рідкої лікарської форми: настойок, екстрактів та водних витяжок. Як відомо, рідкі ЛФ часто є нестабільними (водні витяжки), а спиртові настойки та екстракти є не придатними для деяких категорій хворих. Тому актуальною проблемою сучасної фармації є отримання ефективних, стабільних лікарських форм рослинного походження у таблетованій лікарській формі [8], яка на

сьогоднішній час є досить популярною. На фармацевтичному ринку понад три чверті від загального обсягу готових лікарських засобів складають таблетки [6].

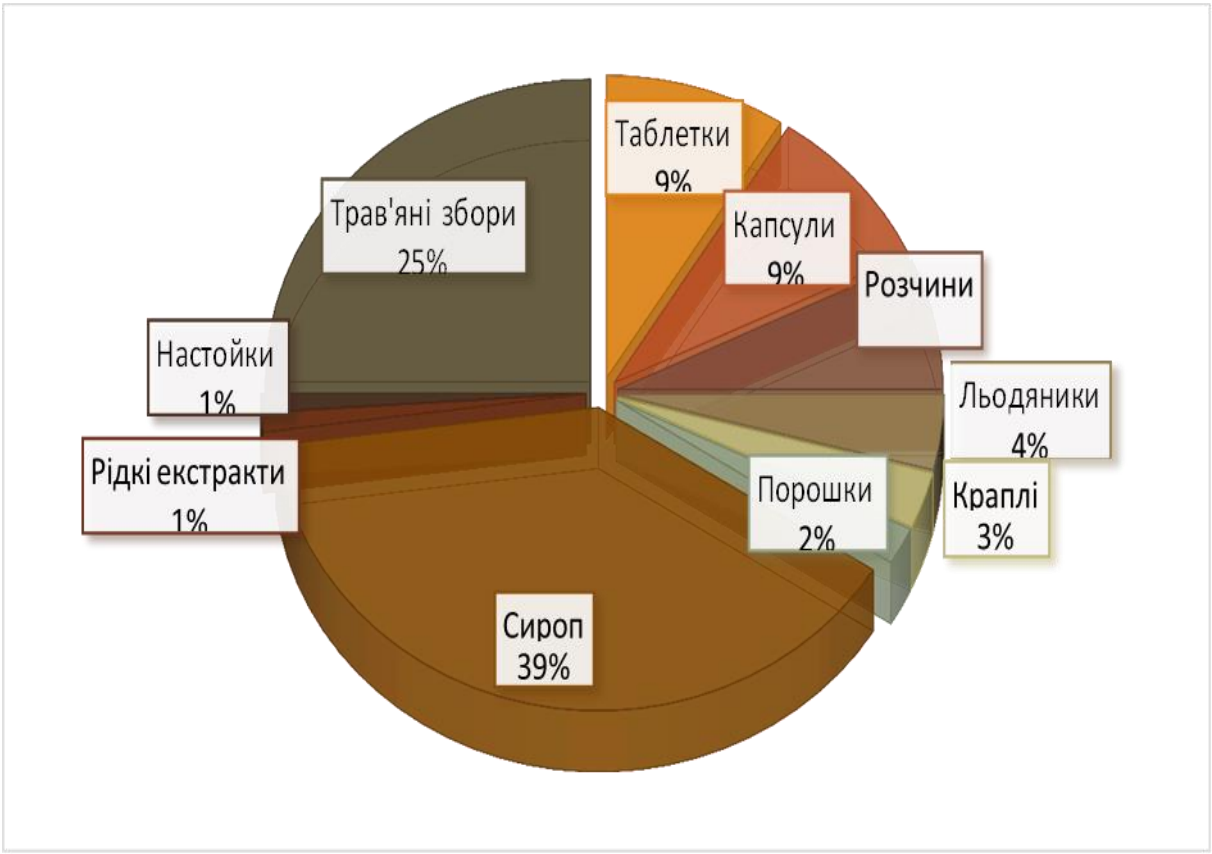


Рис. 3.3 Розподіл відхаркувальних препаратів за формою випуску

Залежно від кількості інгредієнтів препарати поділяють на монокомпонентні, двокомпонентні та комбіновані. Серед зареєстрованих фітопрепаратів з відхаркувальними властивостями 65 % (56 ТН) асортименту складається з монопрепаратів, частка двокомпонентних та багатокомпонентних препаратів однакова і дорівнює по 17,5 % (15 ТН) (рис. 3.4).

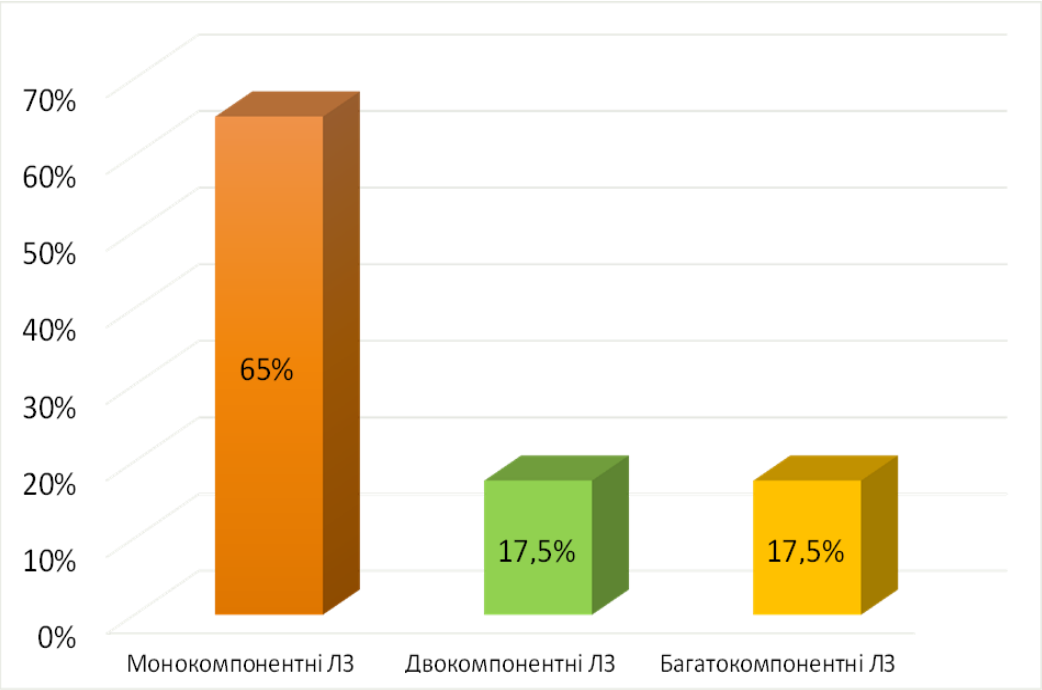


Рис. 3.4 Розподіл лікарських засобів за компонентним складом

Встановлено, що ліки вітчизняного виробництва переважають (70 %) на фармацевтичному ринку України. Лідерами серед українських виробників є Фармацевтична фабрика "Віола" (23 %), ПАТ "Ліктрави" (20 %) та ТОВ "Тернофарм" (17 %). Серед країн-імпортерів фітопрепаратів Німеччина посідає перше місце (50 %). За лікарською формою переважають сиропи (39 %), трав'яні збори (25 %), таблетки і капсули (9 %).

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.

2.1. Вибір загальної концепції досліджень

Створення ЛП складається з ключових етапів, які включають теоретичні, експериментальні, біофармацевтичні і фармакологічні дослідження, які в результаті мають забезпечувати отримання сучасних, якісних, ефективних і безпечних ЛЗ.

Теоретичний етап або розробка «на столі» включає маркетингові дослідження, теоретичний аналіз даних спеціальної літератури щодо проблеми та об'єктів дослідження, визначення завдань досліджень на основі патентного пошуку, вивчення попиту і пропозицій конкурентних препаратів на фармацевтичному ринку. За результатами вищевказаного аналізу формується техніко-економічне обґрунтування щодо доцільності розробки. Також на цьому етапі проводиться вибір референтного ЛЗ. В якості референтного препарату має бути обрано ЛЗ, який є, насамперед, оригінальним (інноваційним) з доведеними ефективністю, безпекою та якістю [13]. Результатом теоретичного етапу є цільовий профіль ЛП, який включає набір показників якості, який має бути досягнутий для забезпечення необхідної якості ЛП, враховуючи його безпеку та ефективність.

Експериментальний етап проводиться в рамках фармацевтичної розробки препарату, в процесі якої потрібно враховувати основні стадії, адже її метою є не тільки створення ефективного та безпечного препарату та методів його контролю, а й організація відповідних умов виробничого процесу, що забезпечували б його відтворюваність. Під час фармацевтичної розробки комбінованого препарату проводять дослідження: фармако-технологічних та фізико-хімічних показників АФІ 1 та АФІ 2, включаючи сумісність компонентів препарату, ДР, первинного пакування. Вибір оптимального складу ЛЗ та розробка технології дають можливість встановити інтервал допустимих значень

параметрів процесу та складових рецептури, дотримання яких гарантує відповідність кінцевого продукту вимогам специфікації [5].

2.2. Характиристика об’єктів дослідження

Фармацевтична розробка передбачає створення оптимального складу та технології препарату, який має бути стабільним, ефективним, безпечним. Процес створення ЛЗ є складним і супроводжується великою кількістю досліджень. В рамках виконання даної роботи для досягнення поставленої мети використовували наступні методи дослідження: фармако-технологічні, фізико-хімічні, статистичні.

2.3. Методи досліджень

Фізичні та фармакотехнологічні методи досліджень. Контроль розроблених зразків гелевих основ та їх порівняння проводили відповідно до рекомендованих методик, наведених у Державній фармакопеї у статті «М’які лікарські засоби для нашкірного застосування». Для більш докладного дослідження використали деякі додаткові методики, зазначені в Державному стандарті України. У розроблених зразках гелевих основ проводили контроль наступних показників: опис, однорідність, реологічні параметри, колоїдна- і термостабільність, pH.

Опис. Проводився моніторинг органолептичних властивостей зразків гелевих основ, таких як колір, запах та в'язкість. Для цього зразки гелевих основ (товщиною 2-4 мм) досліджуваного лікарського засобу наносили на невеликі предметні скельця та досліджували за допомогою забарвлення. Колір, запах і в'язкість досліджуваних зразків гелевих основ повинні відповідати встановленим вимогам і не повинні мати ознак нестабільності, таких як розшарування, зміна кольору, кристалізація твердих речовин, потіння, неприємний запах або мікробне забруднення.

Насипну густину визначали шляхом вільного висипання досліджуваної речовини в градуйований скляний циліндр на приладі для визначення насипної густини SV, фірми «Erweka» (Німеччина) за стандартними методиками. Для

встановлення густини після усадки проводили 10, 500 та 1250 зіскоків циліндра і фіксували відповідні об’єми з точністю до найближчої позначки [71].

Критерієм оцінки текучості маси для таблетування є індекс Карра, що розраховується за формулою:

Критерієм оцінки текучості маси для таблетування є індекс Карра, що розраховується за формулою:

$$\text{Індекс Карра} = \frac{\text{густина після усадки} - \text{густина насипна}}{\text{густина після усадки}} \times 100\% \quad (2.1)$$

Отримане значення індексу Карра в межах від 12 до 16 відповідає оцінці текучості «добра», від 18 до 21 – «середня» текучість, від 23 до 35 – «погана» текучість [183].

Текучість та кут природного укосу визначали на приладі для визначення текучості порошків GTB, фірми «Erweka», Німеччина. Текучість встановлюється як швидкість течії через насадку. Для визначення кута природного укосу порошок поміщали у лійку приладу при закритій заслонці. Після включення приладу, автоматично відкривається заслонка. Після повного висипання порошку прилад за допомогою лазера вимірює кут, що утворився між конусом та площиною поверхні. Результат відображається на екрані приладу [7].

При оцінці процесу компактування використовували візуальний контроль за 5-бальною шкалою, де 5 балів – відсутність налипання на ролики, наявність рівномірної смужки та сипучого грануляту; 4 бали – наявність незначного налипання на ролики (тонкий шар), можлива часткова нерівномірність смужки, гранулят сипучій; 3 бали – наявність налипання на ролики, смужка формується нерівномірно, гранулят пильний; 2 бали – значне налипання на ролики, смужка руйнується, гранулятпильний; 1 бал – налипання на ролики, компактор заклинило. Пресування характеризує датність частинок порошку до

стиснення з утворенням стійкого міцного пресованого продукту.

Для оцінки процесу пресування використовували комплексний показник, який враховував рівномірність заповнення матриці, здатність підлипати, силу виштовхування. Оцінку процесу пресування здійснювали за 5-баловою шкалою, використовуючи наступні критерії: 5 балів (заповнення матриці рівномірне, підлипання на пуансонах відсутнє, прес працює в автоматичному режимі), 4 бали (заповнення матриці нерівномірне, підлипання на пуансонах відсутнє, прес працює в автоматичному режимі), 3 бали (маса пресується в автоматичному режимах, потребується додатково зворушувати масу), 2 бали (маса пресується тільки в ручному режимі, нерівномірне заповнення матриці, часткове залипання пуансонів), 1 бал (масу не вдалось спресувати в ручному і автоматичному режимах пресу, залипання пуансонів).

Визначення розміру часток методом мікроскопії проводили за наступною методикою: певну кількість АФІ нанести на предметне скло і переглянути під мікроскопом площу, відповідну 100 мкг речовини. Спочатку зразок переглянути при малому збільшенні (×50), відмічаючи частки з максимальним розміром більше 25 мкм та зробити фото. Потім здійснити аналогічне вимірювання цих часток при більшому збільшенні (від ×200 до ×500). Провести не менше 3-х паралельних визначень, розраховуючи їх середнє значення.

Визначення розміру часток методом лазерної дифракції здійснювали за допомогою приладу Mastersizer 3000 фірми «Malvern», Англія. Проводили відповідну пробопідготовку зразка, використовуючи кювету для рідинного або сухого диспергування. Випробування проводили при підібраних параметрах. Вимірювали фоновий сигнал, після чого додавали випробовуваний зразок. Вимірювання повторювали 3 рази, використовують середнє значення. Результати виводяться на екран комп’ютера, під’єднаного до приладу, у вигляді числових таблиць та графіків з інформацією про розподіл часток за розмірами зі значеннями Dv(10), Dv(50) та Dv(90).

Кут природного укосу Оцінку сипкості також проводять шляхом замірювання кута природного укосу. Це опосередкована величина, що характеризує сипкість гранул. Його визначають за допомогою приладу ВП – 12 А та кутоміру. З цією метою брали наважку mн = 100,0 г з точністю 0,01 г і засипали у лійку приладу. Вмикали прилад і через 20 с відкривали заслінку, даючи можливість висипатись гранулам. Після цього підводили кутомір і за його шкалою визначали кут, що утворився між конусом та площиною поверхні. За результатами 3-х повторювань дослідів розрахуємо середнє значення кута природного укосу. Для грануляту, що характеризується дуже доброю сипкістю, кут природного укосу повинен відповідати значенням 20-30о , а для зразків з незадовільною сипкістю – 50 – 70о (таблиця 2.1). Таблиця 2.1 Залежність плинності від кута природного укосу Плинність Кут природного укосу Дуже добра 18-30 Добра 31-35 25 Продовження таблиці 2.1 Задовільна 36-40 Допустима 41-45 Незадовільна 46 – 55 Погана 56-65 Дуже погана >66 2.3.5 Насипний об’єм та насипна густина Згідно методики ДФУ [2-4]. Випробування дозволяє визначити за даних умов насипний об’єм та насипну густину матеріалу порошків або гранул, здатність до усадки, а також об’єм і густину після усадки [1,5]. Прилад складається із струшуючого вузлу, що забезпечує 250 + 15 підскоків циліндра за хвилину з висоти (3 + 0,2) мм; та підставки для градуйовального циліндра місткістю 250 мл (ціна поділки - 2мл) з утримачем. Для визначення здатності грануляту до усадки у сухий циліндр поміщали без ущільнення 30 мл випробуваного матеріалу. Далі закріпляли циліндр на підставці і фіксували насипний об’єм до усадки V0. Проводили 10, 100, 250, 1250 підскоків циліндра і фіксували об’єм V10, V100, V250, V1250, з точністю до найближньої позначки. Визначили : 1) Об’єми; а) насипний об’єм - об’єм до усадки V0мл; b) об’єм після усадки V1250мл; 2) Здатність до усадки; Різниця об’ємів V10, V100, V250, V1250 3) Густина; 26 Насипна густина - густина до усадки м/V0,г/мл. Густина після усадки м/ V1250 , г/мл.

Висновки до розділу 2

1. Проведена порівнялна характеристика сучасних гелеутворювачів. Визначено гелеутворювач з найкращими реологічними властивостями з метою подальшої фармацевтичної розробки.

2. Визначено основні фармакопейні методики, що доводять якість та стабільність обраної гелевої основи.

РОЗДІЛ 3
РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ КАПСУЛ

3.1. Обгрунтування складу маси для капсулювання

Історія фармації налічує століття праць із пошуку лікарських речовин, вивчення і вдосконалення технологічних прийомів через виготовлення різних лікарських форм та розроблення методик контролю якості одержаного продукту. Серед існуючого різноманіття лікарських форм особливої уваги заслуговують капсули, оскільки саме інкапсуляція лікарських засобів залишається популярним способом введення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ). Із точки зору практичності застосування, тверді желатинові капсули зручніші у порівнянні з таблетками і порошками за рахунок поєднання можливості варіювання складу препарату і точності дозування [1–3, 6]. Незважаючи на наявність великої кількості статей, присвячених розробленню лікарських засобів у такій лікарській формі, аналізу методологічних аспектів розроблення капсул не здійснювали.

В якості об’єктів дослідження слугували суміш сухих екстрактів взяті у співвідношенні 1:1), гранули отримані з використанням 3% і 7% крохмального картопляного клейстеру та 3% і 5% розчину полівінілпіролідону (ПВП). Гранули готували методом вологого гранулювання. Фракційний склад та середній розмір гранул визначали за допомогою стандартного набору сит з діаметром отворів 2,0; 1,0; 0,5 та 0,25 мм. Визначення щільності гранул до (ρ0) та після усадки (ρус) проводили за допомогою лабораторного пристрою для визначення насипної щільності (Pharma Test PTF PT-TD200, Німеччина). Плинність гранул визначали з використання лабораторного пристрою ВП-12 А (маріупольський завод технологічного обладнання, Україна) [1].

Першим етапом наших досліджень було вивчення технологічних властивостей ЛРС, а саме, фракційного складу, плинності та насипної густини. Результати проведеного аналізу наведені в табл. 1-2.

Результати проведеного аналізу наведені в табл. 1-2.

Таблиця 1

Фракційний склад лікарської рослинної сировини до та після подрібнення

Показник	Розмір частинок, мм				
	>2,0	2,0-1,0	1,0-0,5	0,5-0,25	<0,25
До подрібнення					
Суміш екстрактів до подрібнення, г	13,0	36,0	25,0	5,0	12,0
%	14,3	39,6	27,5	5,5	13,1
Після подрібнення					
Суміш екстрактів після подрібнення, г	-	-	-	66,0	34,0
%	-	-	-	66,0	34,0

Примітка: n=5; P=0,95.

Одержані результати дослідження фракційного складу свідчать, що за розміром часток ЛРС є неоднорідною. Більшу частину не переробленої лікарської рослинної сировини складають частини за розміром від 0,5 до 2,0 мм, їх відсотковий вміст складає 67%, що є незадовільним і вимагає застосування операції з її додаткового подрібнення. Подрібнення дозволило скорегувати даний параметр у бік його поліпшення (табл. 1).

Включення до технологічного процесу операції подрібнення також дозволило покращити плинність ЛРС та покращити значення насипного об’єму до та після усадки (табл. 2). Однак показники насипної густини до та після усадки лікарської рослинної сировини після проведення подрібнення значно різняться між собою, що може призвести до неоднорідності маси під час заповнення капсул та свідчить про необхідність застосування грануляції.

Для створення гранул ми застосовували метод вологої грануляції. Склад модельних композицій мас для інкапсулювання наведено в таблиці 3. В якості зволожувачів були використані 3% і 7% крохмальний картопляний клейстер та 3% і 5% розчин полівінілпіролідону. Мікрокристалічна целюлоза та лактоза були введені до кладу гранул для забезпечення їх механічної міцності та покращення розпадаємості.

Таблиця.2

Таблиця.2

Технологічні властивості суміші екстрактів

Показник	Насипний об'єм до усадкиV0, $см^3$	Насипний об'єм після усадки Vус, $см^3$	Насипна густина до усадки ρ0, $г/см^3$	Насипна густина після усадки ρус, $г/см^3$	Коефіцієнт Гауснера	Індекс Карра С, %
До подрібнення	39,0±0,1	35,0±0,1	0,21±0,1	0,25±0,1	1,16	13
Після подрібнення	28,5±0,1	25,5±0,1	0,41±0,1	0,48±0,1	1,07	6,25

Таблиця 3

Склад модельних композицій мас для інкапсулювання

Інгредієнт №	1	2	3	4	5	6	7	8
Суміш екстрактів, %	80	80	80	80	80	80	80	80
Цукровий сироп	-	-	-	-	-	-	6	-
Мікрокристалічна целюлоза	7	9	9	9	7	9	7	7
Лактоза	5	5	7	7	5	5	7	7

Крохмальний клейстер 3 %	8	-	-	-	-	-	-	-
Крохмальний клейстер 7 %	-	-	-	4	8	6	-	6
Р-н ПВП 3 %	-	-	4	-	-	-	-	-
Р-н ПВП 5%	-	6	-	-	-	-	-	-

Отримані гранули після їх висушування піддавали аналізу контролю за фізико- хімічними та технологічними показниками. Органолептичний аналіз гранул показав, що вони являють собою дрібні частки, продовгуватої форми, солом'яно-зеленого кольору, зі специфічним запахом та смаком.

Дослідження фракційного складу гранул проводили за допомогою ситового аналізу.

Отримані дані наведені в таблиці 4.

Таблиця 4

Фракційний склад гранул

№	>2	2,0-1,0	1,0-0,5	0,5-0,25	>0,25
1	2,5	27	65,2	5,3	-
2	15	12	70	3	-
3	5	14	77,5	3,5	-
4	17,3	10,2	67,2	5,3	-
5	8	10	68	14	-
6	1	3	94,4	1,6	-
7	2	8	86	4	-
8	5	8	79	8	-

Примітка: n=5; P=0,95.

Аналізуючи дані наведені в табл. 4 можемо зазначити, що у всіх досліджених фракціях розмір часток від 1,0 до 0,5 є найбільш представленим. Щодо часток розміром >2, то гранули №6 володіють найменшим їх вмістом, що позитивно впливає на технологічні показники. За отриманими даними можемо

зробити висновок, що гранули №6 є найбільш однорідними за фракційним складом.

Результати аналізу технологічних параметрів експериментальних мас наведені в таблиці 5.

Таблиця 5

Реологічні властивості грануляту

№ з/п	Насипна густина до усадки, (г/мл)	Насипна густина після усадки, (г/мл)	Індекс Карра (ІС)	Коефіцієнт Гауснера (Hr)	Час розпадання, хв
1	0,23± 0,1	0,25± 0,1	20,9	1,13	6,20
2	0,17± 0,1	0,19± 0,1	12	1,13	6,11
3	0,15± 0,1	0,17± 0,1	11	1,12	5,03
4	0,33± 0,1	0,37± 0,1	12	1,13	4,60
5	0,15± 0,1	0,17± 0,1	12	1,13	5,67
6	0,14± 0,1	0,15± 0,1	6	1,08	4,05
7	0,12± 0,1	0,13± 0,1	11	1,11	6,09
8	0,13± 0,1	0,14± 0,1	11	1,11	4,53

Примітка: n=5; P=0,95.

Для характеристики плинності досліджуваного матеріалу ми розрахували коефіцієнт Гауснера (HR) і показник стислості (показник Карра (ІС)) (ДФУ п. 2.9.36). Отримані дані свідчать, що плинність всіх зразків характеризується як добра та відмінна, проте найкращі результати продемонстрував зразок №6. Час розпадання гранул змінювався в межах 4,05-6,2 хв і повністю задовольняв вимоги ДФУ для всіх зразків, а найкращу розпадаємість показав зразок №6. Таким чином можна зробити висновок, що за отриманими даними найкращими технологічними властивостями володіє зразок №6, який і був нами обраний для подальших досліджень.

Таблиця 6

Вибір розміру оболонки капсул

Номер капсули	Вміст гранул, г
000	0,65
00	0,55
0	0,41
1	0,32
2	0,27
3	0,18
4	0,11

Завершальним етапом наших досліджень був вибір розміру оболонки капсул (табл.6). Серед запропонованих зразків нами були обрані капсули №00, так як вони забезпечують дозування на рівні 0,55 г на одну капсулу.

Висновки.

На підставі результатів фізико-хімічних, фармако-технологічних досліджень експериментально обґрунтовано склад і технологію отримання капсул з рослинними екстрактами.

Обрано оптимальний зволожувач 7% крохмальний картопляний клейстер та обґрунтовано вибір розміру капсул №00, що забезпечує дозування на рівні 0,55 г на одну капсулу.

Доведено відповідність розроблений капсул вимогам ДФУ.

Список літератури

1. Vally M, Irhuma MOE Management of Cough: a practical approach. South African Family Practice. 2016. Vol 58. №4. P.35-39.

2. Birring S.S, Kavanagh J, Lai K, Chang A. B. Adult and pediatric cough guidelines. Ready for overhaul? Pulm Pharmacol Ther. 2015. № 35. P. 137- 114.

3. Zbigniew D., Agnieszka M., Katarzyna K., Henryk M., Przemysław B. Rekomendacje postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w kaszlu u dzieci dla lekarzy POZ. Lekarz POZ. 2016. №2. P. 305-321.

4. Lorna Marie West. Causes of cough. Journal of the Malta College of Pharmacy Practice. 2010. №16. P. 23-26. URL: https://core.ac.uk/download/pdf/83019866.pdf.

5. Сабадаш В.Є. , Барна О.М., Погребняк О.О., Вишнивецький І.І., Корост Я.В., Новицька А.В., Горобець Н.М., Швець Є.М. Мистецтво лікування. 2017. № 1/2. С. 18-23.

6. Яковенко В.К. Науково-теоретичне обґрунтування підходів до управління якістю при розробці та виробництві рослинних лікарських засобів 15.00.03 – стандартизація та організація виробництва лікарських засобів Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук Харків 2015 с. 41.

7. Т. А. Шостак, Т. Г. Калинюк, Н. І. Гудзь Особливості фармацевтичної розробки рослинних препаратів (Огляд літератури) Фітотерапія. Часопис, №4,2014, С. 77-82.

8. Вишневська Л. І. Технологічні дослідження лікарської рослинної сировини та її композицій у створенні нових препаратів / Л. І. Вишневська // Вісн. фармац. – 2008. – No 4. – С. 33-38.

9. Sharifi N., Mahernia Sh., Amanlou M. Comparison of different methods in quercetin extraction from leaves of Raphanus sativus L.Pharmaceutical Sciences. 2017. N23. P. 59-65.

10. Azwanida N.N. A review on the extraction methods use in medicinal plants, principle, strength and limitation.Med aromat plants. 2015. V.4, N3. 6 p.URL: https://www.omicsonline.org/open-access/a-review-on-the-extraction-methods- use-in-medicinal-plants-principle-strength-and-limitation-2167-0412-1000196. php?aid=58448.

11. WHO guidelines on good herbal processing practices(GHPP) for herbalmedicines. Traditional and Complementary Medicine, Service Delivery and Safety Department, World Health Organization, Geneva, Switzerland. 2016. 57 p.

12. Онишків О. І. Розробка складу та технології таблеток на ос-нові фітоекстракту кори осики: автореф. дис.... канд. фарм. наук: спец. 15:00:01 – Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація / О. І. Оношків. – Львів, 2013. – 20 с.

13. Чубка М. Б. Розробка і стандартизація капсул «Уролесан»: ав-тореф. дис.... канд. фарм. наук: спец. 15:00:03. – Стандартизація і ор-ганізація виробництва лікарських засобів / М. Б. Чубка. – Х., 2012. – 21 с.

14. Ковальов В. В. Розробка складу та технології м’якої лікарської форми з екстрактом хлорофіліпту: автореф. дис. канд. фарм. наук: спец. 15:00:01 – Технологія ліків, організація фармацевтичної справи / В. В. Ковальов. – Х., 2009. – 23 с.

15. Стрілець ОП, Трутаєв ІВ, Стрельникова ЛС. Розробка технології та фармако-технологічні дослідження нових комбінованих антигіпертензивних таблеток «Бісопамід». Annals of Mechnikov Institute. 2013;(3):24-7.

16. Слободенюк ММ, Байгуш ЮМ. Дослідження асортименту та доступності блокаторів бета-адренорецепторів на роздрібному сегменті вітчизняного ринку. Соціальна фармація в охороні здоров’я. 2016;2(1):13-21.

17. Сятиня МЛ, Попович ВП, Негода ТС. Дослідження асортименту антигіпертензивних лікарських препаратів на фармацевтичному ринку України. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2011;XXIV(4):108-11.

18. Компендіум – лікарські препарати. АТС-класифікація [Інтернет]. Morion 1999-2018. [цитовано 2016 Січ 20]. Доступно на:http://compendium.com.ua/atc.

19. Полуйчак НЮ, Демчук МБ, Юр'єва ОО, Грошовий ТА. Дослідження асортименту антигіпертензивних препаратів, що представлені на фармацевтичних ринках України та Польщі. Фармацевтичний часопис. 2015;(3):34-9.

20. Мищенко ОЯ, Адонкина ВЮ. Антигипертензивные препараты на фармацевтическом рынке Украины: анализ экономической доступности и потребления. Раціональна фармакотерапія. 2015;1(34):27-31.

21. Бильченко АВ. Новые европейские рекомендации ESH/ESC 2013 по лечению артериальной гипертензии. Здоров'я України. Тематичний номер «Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія». 2013;3(28):10-1.

22. Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України. Державний реєстр лікарських засобів України [Інтернет]. Київ: Видавнича служба МОЗ України; 2010-2018 [цитовано 2010-2018]. Доступно на:

http://www.drlz.kiev.ua/.

23. Свіщенко ЄП, Багрій АЕ, Єна ЛМ, Коваленко ВМ, Коваль СМ, Мелліна ІМ та ін. Рекомендації Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії: посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. 4-е вид. Київ: ПП ВМБ;

2008:80 с.

24. Базилевич А. Я. Аналіз призначення лікарями–терапевтами гіпотензивних препаратів на амбулаторно-поліклінічному етапі. Запорізький медичний журнал. 2015;5(92):78-81.

25. Тащук ВК, Шилов МВ, Іванчук ПР. Динаміка показників добового моніторування артеріального тиску та оцінка діастолічної функції лівого

шлуночка серця при застосуванні амлодипіну в лікуванні гіпертонічної хвороби. Буковинський медичний вісник. 2011;15(2(58)):82-4.

26. Camafort-Bablowski M. Choosing an antihypertensive combination with a more efficient central blood pressure reduction. Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 2010;8(11):1523-5.

27. Bramlage P, Wolf WP, Fronk EM, Stuhr T, Erdlenbruch W, Wasem J, et al. Improving quality of life in hypertension management using a fixed-dose combination of olmesartan and amlodipine in primary care. Expert Opin Pharmacother. 2010;11(17):2779-90.

28. Moen MD. Telmisartan/Amlodipine: single-pill combination in hypertension. Am. J. Cardiovasc. Drugs. 2010;6(10):401-12.

29. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. J.A.M.A. 2002;Vol.288:2981-97.

30. Wright JT Jr, Harris-Haywood S, Pressel S, Barzilay J, Baimbridge C, Bareis CJ, et al. Clinical outcomes by race in hypertensive patients with and without the metabolic syndrome: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Arch Intern Med. 2010;168(2):207-17.

38. Jorgensen B, Simonsen S, Endresen K, Forfang K, Vatne K, Hansen J, et al. Restenosis and clinical outcome in patients treated with amlodipine after angioplasty: results from the Coronary AngioPlasty Amlodipine REStenosis Study (CA-PARES). J Am Coll Cardiol. 2012;35(3):592-9.

39. Zanchetti A, Julius S, Kjeldsen S, McInnes GT, Hua T, Weber M, et al. Outcomes in subgroups of hypertensive patients treated with regimens based on valsartan and amlodipine: An analysis of findings from the VALUE trial. J Hypertens. 2016;24(11):2163-8.

40. Collier DJ, Poulter NR, Dahlöf B, Sever PS, Wedel H, Buch J, et al. Impact o amlodipine-based therapy among older and younger patients in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). J Hypertens. 2011; 29(3): 583-91.

41. Морозова ТЕ, Захарова ВЛ. Место амлодипина в кардиологической практике. Лечащий врач. 2008;(2):14-7.

42. Koh KK, Han SH, Ahn JY, Chung WJ, Lee Y, Shin EK. Amlodipine improves endothelial function and metabolic parameters in patients with hypertension. Int J Cardiol. 2009;133(1):23-31.

43. Michel MC, Foster C, Brunner HR, Liu L. A systematic comparison of the properties of clinically used angiotensin II type 1 receptor antagonists. Pharmacol. Rev. 2013;65(2):809-48.

44. Таратухін ЕО. Антагонисти рецепторів ангиотензина. Кардиоваскулярная терапія та профилактика. 2013;12(3):55–7.

45. Юр'єва ОО. Дослідження асортименту допоміжних речовин та визначення типу технології при виготовленні комбінованого твердого лікарського засобу з валсартаном. Фармаком. 2016;4:40-3.

46. Скибчик ВА, Бабляк СД. Азіатсько-тихоокеанський досвід ведення пацієнтів із артеріальною гіпертензією: позиціонування валсартану. Артеріальна гіпертензія. 2012;6(26):47-51.

47. NAVIGATOR Study Group. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. N Engl J Med. 2010;366:1477-90.

48. Іванов В.П. Клінічна ефективність валсартану (Вазар) і його фіксованих комбінацій з гідрохлортіазидом (Вазар Н) у пацієнтів із вперше виявленою артеріальною гіпертензією в умовах амбулаторної практики (українське популяційне дослідження). Здоров’я України. 2012;15-16:12-4.

49. Ролік С. М. Розробка складу, технології та дослідження комбінованого стоматологічного гелю: автореф. дис... канд. фарм. наук: спец. 15:00:01 – Технологія ліків, організація фармацевтичної справи / С. М. Ролік. – Львів. – 2009. – 22 с.

50. Баранова І. І. Теоретичне та експериментальне обґрунтування застосування сучасних гелеутворювачів природного та синтетичного походження у технології м’яких лікувально-косметичних засобів: авто- реф.

дис.... доктора фарм. наук: спец. 15.00.01 – Технологія ліків, органі- зація фармацевтичної справи та судова фармація / Баранова І. І. – Х., 2011. – 43 с.

51. Farjadmand F., Khanavi M., Eftekhari M. et al. The effect of extraction method on the major constituents and biological effects of Trachyspermum ammi. L. fruits. Research Journal of Pharmacognosy. 2018. N5. P. 55-61.

52. Nur Aqilah Kamarudin, Masturah Markom, Jalifah Latip. Effects of solvents and extraction methods on herbal plants Phyllanthus niruri, Orthosiphon stamineus and Labisia pumila.Indian Journal of Science and Technology. 2016.

53. V.9. 5 p.URL:http://www.indjst.org/index.php/ indjst/article/viewFile/95235/ 70220 Wrona O., Rafin ska K., Mozen ′ski C., Buszewski B.Supercritical fluid extraction of bioactive compounds from plant materials. Journal of AOAC international. 2017. V.100, N6. P. 1624-1635.

54.Гойко І.Ю. Перспективи розроблення фітоекстрактів з лікарської рослинної сировини антиоксидантної дії / Гойко І.Ю. //Лікарське рослинництво: від досвіду минулого до новітніх технологій: матеріали третьої Міжнародної науково–практичної інтернет–конференції. – Полтава, 15–16 травня 2014 р. – Полтава, 2014. - С. 102-105

55. Шалата В.Я., Сур С.В. Вивчення технологічних властивостей багатокомпонентної лікарської рослинної сировини. Запорожский медицинский журнал. 2012. N 2. С. 111-115.

56. Xun Yan, Jatinder Rana, Amitabh Chandra et al. Medicinal herb extraction strategy –a solvent selection and extraction method study. 5p.

57. Azmin S.N.H.M., Yunus N.A., Mustaffa A.A., Wan S.R. Alwi, ChuaL.S.A framework for solvent selection based on herbal extraction process design. Journal of Engineering Science and Technology. 2015. P. 25-34.

58. Kashif Ameer, Hafiz Muhammad Shahbaz, Joong-Ho Kwon. Green extraction methods for polyphenols from plant matrices and their by products: a review.Comprehensive reviews in food science and food safety. 2017. V.16. P. 295-315

59. Łęska B., Michalak I., Roj E. et al. Supercritical fluid applications.Zizović. 2016. 182 p

60. Rahmana PutraN., Hazim Abdul Aziz A., Nian YianL. et al. Optimization of supercriticalcarbon dioxide and co-solvent ethanol extraction ofwasted peanut skin using response surface methodology. 2018. 6 p. URL: https://doi.org/10.1051 /matecconf/ 201815602005

61. Gandhi K., Arora S., Kumar A. Industrial applications of supercritical fluid extraction: A review. International Journal of Chemical Studies. 2017. N 5.P. 336-340.

62. Bernardo-Gil M.G., Roque R., Roseiro L.B. et al. Supercritical extraction of carob kibbles (Ceratonia siliqua L.). The Journal Supercritical Fluids. 2011. N59. P. 36-42.

63. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 1-е вид., 4 допов. – Х., 2011. – 540 с.

64. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – 724 с.

65. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во
66. «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 723 с.

66. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Укр. науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 1. – 1126 с.

67. Джордж С. Всеобщее управление качеством: стратегии и технологии, применяемые сегодня в самых успешных компаниях (TQM) / С. Джордж, А. Ваймерских. – СПб. : Виктория плюс, 2002. – 256 с.