

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

СЛІПЧЕНКО ГАЛИНА ДМИТРІВНА

УДК:615.453: 615.454.1:615.322

**НАУКОВЕ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СТВОРЕННЯ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ ТА
ЕКСТРАКТУ ШОЛОМНИЦІ БАЙКАЛЬСЬКОЇ**

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова
фармація

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора фармацевтичних наук

Харків – 2021

Дисертацією є рукопис.

Дисертаційна робота виконана на кафедрі заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України, м. Харків.

Науковий консультант: докторка фармацевтичних наук, професорка
РУБАН ОЛЕНА АНАТОЛІВНА,
Національний фармацевтичний університет,
завідувачка кафедри заводської технології ліків.

Офіційні опоненти: докторка фармацевтичних наук, доцентка
БІЛОУС СВІТЛАНА БОГДАНІВНА,
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького,
завідувачка кафедри технології ліків і біофармації;

докторка фармацевтичних наук, професорка
ДРОЗДОВА АННА ОЛЕКСАНДРІВНА,
Національний університет охорони здоров'я України
імені П. Л. Шупика, м. Київ,
професорка кафедри фармацевтичної технології і біо-
фармації;

докторка фармацевтичних наук, доцентка
ФЕДОРОВСЬКА МАР'ЯНА ІВАНІВНА,
Івано-Франківській національний медичний університет,
завідувачка кафедри організації та економіки фармації
і технології ліків.

Захист відбудеться «14» травня 2021 року о 10⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.02 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

Із дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4).

Автореферат розісланий « » квітня 2021 р.

В. о. вченого секретаря
спеціалізованої вченої ради
докторка фармацевтичних наук, професорка

Л. І. Шульга

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Останнім часом спостерігається розширення діапазону наукових пошуків щодо вивчення властивостей лікарських засобів рослинного походження та наукового обґрунтування доцільності широкого упровадження фітотерапії в клінічну медицину.

Сучасні медицина та фармація розвиваються у напрямку створення безпечних природних препаратів, які за ефективністю не поступаються синтетичним лікарським засобам. За статистикою ВООЗ, близько 80 % населення планети віддають перевагу препаратам природного походження. На сьогодні частка продукції з рослинної сировини у загальному обсязі світового фармацевтичного ринку складає 40–50 %.

Профілактика та лікування порушень вищих психічних функцій, зокрема і пам'яті, є однією з актуальних та пріоритетних медичних та соціальних проблем.

Такі порушення зустрічаються за багатьох захворювань: інсульти, нейротравми, токсичні ураження головного мозку, хвороба Альцгеймера та ін. Актуальною проблемою сьогодення є поширення неврологічних та психіатричних ускладнень (зокрема порушення пам'яті) після захворювання на COVID-19. Тому створення ефективних і безпечних рослинних психотропних препаратів є важливим аспектом.

Перспективним об'єктом для створення нових психотропних засобів є шоломниця байкальська (*Scutellaria baicalensis Georgi*), яка містить багатий комплекс біологічно активних сполук. Основними біологічно активними речовинами рослини є флавоноїди та флавоноїдні глікозиди: байкалін, байкалеїн, скутелярин, ороксилін, вогонін, апігенін та ін.

За даними літератури, флавоноїди шоломниці байкальської виявляють численні фармакологічні ефекти, зокрема ноотропний, седативний, протиалергійний, антиоксидантний, протиапоптозичний, протизапальний, репаративний та ін.

Наявність широкого кола біологічних сполук у шоломниці байкальській, які мають різноманітну фармакологічну активність та добру переносимість, обґрунтовує доцільність створення препаратів із цієї рослини: таблеток та капсул із ноотропною і седативною, емульгелю з антимікробною, протизапальною та репаративною дією.

Питанням створення та дослідження твердих і м'яких лікарських форм на основі рослинної сировини приділялась увага вітчизняних учених: Л. І. Вишневічської, Є. В. Гладуха, В. І. Гриценко, Д. І. Дмитрієвського, М. О. Казарінова, Т. Г. Калинюка, В. С. Кисличенко, Л. І. Кучеренко, В. І. Литвиненка, О. А. Рубан, О. І. Тихонова та ін. Разом з тим комплексні теоретико-прикладні дослідження щодо розробки оригінальних препаратів на основі рослинної сировини шоломниці байкальської (ноотропної та репаративної дії) досі не проводилися. Зазначене вище й обумовило актуальність теми, мету, завдання, структуру та логічну побудову дисертаційної роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану експертної проблемної комісії

«Фармація» МОЗ та НАМН України і є фрагментом науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету (НФаУ) «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (№ державної реєстрації 0114U000945). Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні Вченої ради НФаУ (протокол № 8 від 19.03.2009 р.; скоригована назва теми – протокол № 10 від 28.11.2019 р.).

Мета і завдання дослідження. Метою дисертаційної роботи є наукове та експериментальне обґрунтування методологічних підходів до розробки складу і технології лікарських препаратів у формі таблеток і капсул з ноотропною та седативною дією та у м'якій лікарській формі (емульгелю) з протизапальною, антимікробною та репаративною дією.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

- провести аналіз та узагальнити дані джерел наукової літератури щодо проблеми створення ноотропних та дерматологічних лікарських засобів (ЛЗ);
- розробити методологічні підходи до створення препаратів у формі таблеток і твердих желатинових капсул з ноотропною та седативною дією та емульгелю з антимікробною, протизапальною та репаративною дією на основі лікарської рослинної сировини (ЛРС) – шоломниці байкальської екстракту сухого (СЕШБ) та подрібнених коренів (ПКШБ) – на підставі фізико-хімічних, фармакотехнологічних та фармакологічних досліджень;
- провести маркетинговий та фармакоеконічний аналіз асортименту ноотропних та дерматологічних препаратів з антимікробною, протизапальною та репаративною дією на вітчизняному фармацевтичному ринку;
- теоретично й експериментально обґрунтувати склад оригінального лікарського препарату (ЛП) у формі таблеток на основі шоломниці байкальської екстракту сухого та у формі твердих желатинових капсул з подрібненими шоломниці байкальської коренями на підставі комплексу фізико-хімічних, біофармацевтичних, фармакотехнологічних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень;
- провести структурно-механічні, мікробіологічні та біологічні дослідження з метою вибору та обґрунтування раціонального складу нового ЛЗ у формі емульгелю із шоломниці байкальської екстрактом сухим;
- розробити та експериментально обґрунтувати промислову технологію одержання таблеток і капсул, провести біофармацевтичні дослідження отриманих препаратів та установити показники якості, розробити нормативну документацію на виробництво;
- провести дослідження стабільності таблеток і капсул на основі шоломниці байкальської екстракту сухого та подрібнених коренів з метою визначення виду пакування, термінів та умов зберігання;
- розробити методики аналізу та нормативну документацію для контролю якості запропонованих таблеток і капсул;
- теоретично та експериментально розробити склад і технологію нового

емульгелю із СЕШБ; установити термін його придатності; розробити проєкт методів контролю якості (МКЯ);

- провести апробацію технології розроблених препаратів в умовах промислового виробництва;

- вивчити фармакологічну активність отриманих препаратів.

Об'єкти дослідження: шоломниці байкальської екстракт сухий та подрібнені шоломниці байкальської корені, допоміжні речовини, модельні зразки препаратів та готові препарати на їх основі.

Предмет дослідження: наукове обґрунтування методологічних підходів до створення оригінальних ЛП на основі БАР шоломниці байкальської та їх фармацевтична розробка.

Методи дослідження. Для вирішення поставлених у роботі завдань були застосовані загальноприйняті органолептичні, фізико-хімічні (деривативна термогравіметрія, мікроскопія, метод високоефективної рідинної хроматографії, метод спектрофотометрії), фармакотехнологічні (текучість, кристалографічні характеристики, насипна густина, спресованість, сила виштовхування, втрата в масі при висушуванні, визначення середньої маси, часу розпадання, стійкості до роздавлення, розчинення), біофармацевтичні (визначення біодоступності діючих речовин за допомогою біорелевантних середовищ), мікробіологічні (антимікробна дія), фармакологічні (седативна, антиамнестична, антидепресивна, анксиолітична, протитривожна, антигіпоксична, репаративна, антиексудативна, місцево-подразлива активність), організаційно-економічні та математичні (математичне планування експерименту, статистична обробка результатів) методи досліджень.

Обробку експериментальних даних проводили за допомогою методів математичної статистики, згідно з вимогами ДФУ, з використанням прикладних комп'ютерних програм Statistika 6.0 та MS Exel 7.0.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше запропоновано методологічні підходи до створення твердих лікарських форм на основі рослинної сировини ноотропної і седативної дії та м'якої лікарської форми – емульгелю репаративної дії.

Уперше на підставі фізико-хімічних, біофармацевтичних, фармакотехнологічних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень теоретично та експериментально обґрунтовано склад і технологію нових оригінальних твердих ЛП у формі таблеток і капсул та емульгелю із сировини підземної частини шоломниці байкальської.

Методами математичного планування експерименту науково обґрунтовано склад і технологію таблеток із СЕШБ. За допомогою дисперсійного аналізу встановлено взаємозв'язок між фізичними і технологічними характеристиками активних та допоміжних речовин і властивостями таблеток.

Уперше розроблено склад твердих желатинових капсул з ПКШБ. З метою підтвердження біодоступності діючої речовини було проведено вивчення вивільнення суми флавоноїдів із використанням біорелевантних середовищ методом спектрофотометрії. Установлено вплив способу подрібнення сировини на біодоступність отриманого препарату у формі капсул з нативним порошком. Експериментально встановлено критичні параметри при виробництві препарату.

Уперше розроблено склад емульгелю із шоломниці байкальської екстрактом сухим на емульсійній основі з антимікробною, протизапальною та репаративною дією.

Розроблено методики визначення суми флавоноїдів у перерахунку на байкалін у СЕШБ і ПКШБ та в оригінальних препаратах на їх основі. Установлено стабільність розроблених препаратів, терміни та умови їх зберігання.

Уперше встановлено залежність фармакологічної активності від виду використаної сировини (СЕШБ та ПКШБ) та доведено виражену антиамнестичну дію таблеток (на основі СЕШБ) та капсул (ПКШБ), а також антидепресивну, анксиолітичну та седативну дію таблеток, протитривожну та антигіпоксичну дію капсул. Фармакологічними дослідженнями уперше доведено репаративну та протизапальну дію одержаного емульгелю на основі сухого екстракту шоломниці байкальської.

Розроблено проекти технологічних регламентів та МКЯ на оригінальні препарати.

Новизна досліджень захищена патентом на винахід № 121534 від 10.06.2020 р. «Емульгель для лікування II та III фази ранового процесу на основі рослинної сировини» і трьома патентами України на корисну модель (№ 129790 від 12.11.2018 р. «Фармацевтична композиція ноотропної дії»; № 129791 від 12.11.2018 р. «Фармацевтична композиція для поліпшення інтеграційної діяльності головного мозку у формі таблеток»; № 134728 від 10.06.2019 р. «Спосіб фармакологічної корекції патологічних станів, що ґрунтуються на гіпоксії»).

Наукова новизна результатів дисертаційних досліджень підтверджена отриманням свідоцтва Державної служби інтелектуальної власності України про реєстрацію авторського права на методичні рекомендації: «Технологічні підходи до створення капсул на основі нативної рослинної сировини» і «Технологічні підходи до створення таблеток на основі рослинних екстрактів» (№ 83776 від 18.12.2018 р.; № 86845 від 15.03.2019 р.).

Як нововведення зареєстровано «Технологічні підходи до створення таблеток на основі рослинних екстрактів» (Реєстр галузевих нововведень № 440/5/18) і «Технологічні підходи до створення капсул на основі нативної рослинної сировини» (Реєстр галузевих нововведень № 441/5/18).

Практичне значення отриманих результатів. Уперше на підставі проведених фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних, фармакологічних та мікробіологічних досліджень створено і запропоновано для практичної медицини нові оригінальні препарати: таблетки (під умовною назвою «Скутекс») та емульгель на основі СЕШБ та капсули (під умовною назвою «Скутелла») на основі нативної сировини (ПКШБ).

Розроблено проекти нормативної документації на виробництво та контроль якості препаратів. Запропоновано вид упаковки й встановлено термін придатності та умови зберігання. Технології виробництва таблеток СЕШБ і твердих желатинових капсул ПКШБ (шоломниці байкальської подрібнені корені) апробовано у промислових умовах ПАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», м. Київ (акт впровадження від 21.11.2019 р.), технологію емульгелю апробовано в умовах ТОВ «Леда», м. Харків (акт впровадження від

18.06.2020 р.).

Розроблено інформаційний лист № 107-2019, який ухвалено ЕПК «Фармація» МОЗ та НАМН України (протокол № 106 від 26.03.2019 р.) та видано МОЗ України «Методики якісного та кількісного визначення сухого екстракту шоломниці байкальської у складі таблеток «Скутекс».

Інформаційний лист було надіслано до закладів вищої освіти (ЗВО) медичного й фармацевтичного профілів; науково-дослідних установ МОЗ України; науково-дослідних установ НАМН та НАН України; структурних підрозділів із питань ОЗ обласних, Київської міської державних адміністрацій, наукових медичних бібліотек. Загалом інформаційний лист отримали 110 організацій.

Результати наукових досліджень упроваджено в освітній процес: кафедри технології лікарських форм Ташкентського фармацевтичного університету (акт впровадження від 26.12.2013 р.), кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (акт впровадження від 11.01.2018 р.), кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» (акт упровадження від 17.05.2018 р.), кафедри організації та економіки фармації Івано-Франківського національного медичного університету (акт впровадження від 18.10.2018 р.), кафедри технології ліків Одеського національного медичного університету (акт впровадження від 25.10.2018 р.), кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського (акт впровадження від 15.11.2018 р.), кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (акт впровадження від 19.03.2018 р.), кафедри загальної фармації та безпеки ліків ІПКСФ Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 15.01.2021 р.).

За результатами проведених досліджень розроблено методичні рекомендації: «Технологічні підходи до створення капсул на основі нативної рослинної сировини», ухвалені ПК «Фармація» МОЗ і НАМН України (протокол № 104 від 24.10.2018 р.), які знайшли застосування у освітньому процесі кафедри технології ліків Одеського національного медичного університету (акт впровадження від 24.10.2019 р.), у роботі науково-дослідної лабораторії ТОВ «Науково-виробнича фармацевтична компанія «ЕЙМ»» (акт впровадження від 19.12.2019 р.), а також використані у розробці капсул на основі нативної рослинної сировини в ДП «ДНЦЛЗ» (акт впровадження від 12.12.2019 р.); «Технологічні підходи до створення таблеток на основі рослинних екстрактів», ухвалені ПК «Фармація» МОЗ і НАМН України (протокол № 104 від 24.10.2018 р.), які знайшли застосування у освітньому процесі кафедри технології ліків Одеського національного медичного університету (акт впровадження від 18.12.2019 р.), у роботі науково-дослідної лабораторії ТОВ «Науково-виробнича фармацевтична компанія «ЕЙМ»» (акт впровадження від 19.12.2019 р.), а також використані у розробці таблеток на основі рослинних екстрактів у ДП «ДНЦЛЗ» (акт впровадження від 11.12.2019 р.).

Особистий внесок здобувача. У комплексних дослідженнях зі створення нових оригінальних препаратів у формі таблеток, капсул, емульгелю на основі

шоломниці байкальської особисто дисертантом визначено загальну мету досліджень, завдання для її досягнення та шляхи реалізації, проведено планування експерименту, експериментальні дослідження, обробку та узагальнення отриманих результатів для формулювання загальних положень і висновків.

Автором особисто виконано інформаційний пошук, досліджено та узагальнено дані літературних джерел сучасної ситуації в Україні щодо проблеми застосування ноотропних препаратів та дерматологічних засобів антимікробної, протизапальної та репаративної дії. Проаналізовано сучасний стан асортименту ноотропів синтетичного та рослинного походження, досліджено кон'юнктуру ринку ноотропних препаратів, ринковий сегмент ноотропів рослинного походження та вивчено їх конкурентоспроможність. Проаналізовано асортимент дерматологічних препаратів із протизапальною, репаративною та антимікробною дією.

Дисертантом особисто сформульовано напрямок та методологію досліджень з фармацевтичної розробки нових ЛЗ на основі шоломниці байкальської екстракту сухого та подрібнених коренів. Теоретично обґрунтовано та експериментально розроблено склад і технологію нових оригінальних препаратів у формі таблеток і капсул з ноотропною дією та м'якої лікарської форми – емульгелю. Проведено дослідження з вивчення фізико-хімічних, біофармацевтичних, фармакотехнологічних властивостей зразків препаратів. Вивчено стабільність препаратів під час зберігання й встановлено термін їх придатності. Розроблено нормативну документацію на виробництво таблеток, капсул, емульгелю та контроль їх якості. Також автором статистично оброблено, систематизовано та проаналізовано результати фізико-хімічних, біофармацевтичних, фармакотехнологічних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень.

Співавторами наукових праць дисертанта захищені такі докторські дисертації: Рубан О. А. «Наукове обґрунтування складу та технології лікарських препаратів протиалергічної дії на основі полісахаридів смородини чорної», Харків, 2009; Казарінов М. О. «Анализ и стандартизация ряда карбонилсодержащих соединений и препаратов на их основе (карденолиды, стероидные гормоны, γ -пироны, лактоны, сложные эфиры), Харків, 1989; Півень О. П. «Теоретичні й організаційні засади підвищення ефективності науково-виробничої діяльності фармацевтичної промисловості», Харків, 2005; Штриголь С. Ю. «Исследование модуляции фармакологических эффектов при различных солевых режимах», Москва, 2000; Литвиненко В. І. «Химия природных флавоноидов и создание препаратов при комплексной переработке растительного сырья», Харків, 1990; Єрьоменко Р. Ф. «Фармакологічне обґрунтування доцільності створення нового коректора білкового обміну на основі екстракту з трави люцерни посівної», Харків, 2016; Пашнєв П. Д. «Создание составов, разработка технологии новых лекарственных препаратов в форме таблеток и гранул с растительными экстрактами и их исследование», Харків, 1992; Куценко С. А. «Наукове обґрунтування складу та технології препаратів для комплексної терапії варикозної хвороби вен», Харків, 2015; та кандидатські дисертації: Грудько В. О. «Синтез, фізико-хімічні властивості і біологічна активність похідних 6-Р-бензтіазоліл-2 амідів малонової кислоти», Харків, 1990; Белей Н. М. «Розробка складу, технології і дослідження кальцій і лецитинвміщуючих таблетованих препаратів», Львів, 2009;

Пашнєва Р. О. «Розробка та дослідження твердих лікарських форм серцево-судинної дії», Харків, 1997; Бовтенко В. А. «Фармацевтична розробка та стандартизація лікарських препаратів із сальбутамолу сульфатом у формі інгаляції під тиском», Харків, 2020; Басакіна І. І. «Розробка складу та технології шипучих таблеток комплексної дії для лікування захворювань органів дихання», Харків, 2012; Бондаренко О. В. «Розробка та стандартизація промислових технологій виробництва твердих лікарських форм на основі валеріани лікарської, м'яти перцевої та лимонної», Харків, 2008; Столетов Ю. В. «Гіполіпідемічна активність похідних полісахариду хітину», Харків, 2000; Матвійчук А. В. «Фармакологическая активность оксамоильных производных сульфаниламида», Москва, 1996; Кудіна О. В. «Фармакологічне вивчення препарату «Ліпін» у якості гравідопротектора», Харків, 2009; Таран А. В. «Фармакологическая активность производных фенилантраниловой и галоидбензойной кислот», Харків, 1995.

Апробація результатів дисертації. Основні результати досліджень за темою дисертації доповідались та обговорювались на: VI, VII, VIII Національних з'їздах фармацевтів України (Харків, 2005, 2010, 2015); Всеукраїнському конгресі «Сьогодення та майбутнє фармації» (Харків, 2008); Першій науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, 2008); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Фармацевтична технологія. Історія розвитку та погляд у майбутнє» (Харків, 2008); II Міжнародній науково-практичній конференції «Современная медицина и фармацевтика: анализ и перспективы развития» (Москва, 2012); III науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, 2012); IV науково-практичній конференції «Биологически активные вещества: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения» (Новий Світ, Крим, 2013); науково-практичній конференції «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации» (Ташкент, 2013); Міжнародних науково-практичних Internet-конференціях «Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики» (Харків, 2013, 2014); I Міжнародній науково-практичній Internet-конференції «Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин» (Харків, 2014); IX річній науково-практичній конференції молодих учених і студентів ТГМУ ім. Абуалі ібні Сіно з міжнародною участю «Достижения и перспективы развития медицинской науки» (Душанбе, 2014); IV науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології» (Харків, 2014); V Міжрегіональній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Современная фармация: проблемы и перспективы развития» (Владикавказ, 2015); V, VI науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки та логістики» (Харків, 2017, 2018); IV Міжнародній науково-практичній Internet-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2019); II науково-практичній Internet-конференції «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, 2019).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 59 науко-

вих праць, а саме: 25 статей у наукових виданнях (з них 18 – у вітчизняних фахових виданнях; 7 – у закордонних виданнях, з яких 2 цитуються наукометричною базою даних Scopus), 2 методичні рекомендації, 1 патент України на винахід, 3 патенти України на корисну модель, 2 авторських свідоцтва, 1 інформаційний лист, 5 статей в інших виданнях, 20 тез доповідей.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 454 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, 6 розділів експериментальної частини, загальних висновків, списку використаних джерел і додатків. Обсяг основного тексту – 302 сторінки друкованого тексту. Робота ілюстрована 88 таблицями та 73 рисунками. Список використаних джерел містить 454 найменування, з них 280 кирилицею та 174 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** обґрунтовано вибір теми, сформульовано мету та основні завдання дисертаційного дослідження, визначено наукову новизну та практичну значущість отриманих результатів, наведено структуру роботи.

У **розділі 1 «Сучасний стан питання щодо створення фітопрепаратів з ноотропною, седативною та репаративною дією»** висвітлено важливість широкого вибору ЛЗ для лікування пацієнтів із «хворобами цивілізації», що і є підставою для створення препаратів з ноотропною та седативною дією. Не менш важливим завданням є створення вискоєфективних ранозагоювальних препаратів. Перспективним напрямом сучасної фармацевтики вважається застосування в медичній практиці оригінальних рослинних препаратів, які за якістю і терапевтичною ефективністю зіставні із синтетичними ЛЗ. За даними літератури встановлено перспективність створення твердих лікарських форм на основі шоломниці байкальської для розширення арсеналу ноотропних препаратів із седативним ефектом та створення емульгелю для лікування ран. Проведено аналіз сучасного стану виробництва твердих лікарських форм – таблеток і твердих капсул. Досліджено асортимент допоміжних речовин, які використовуються у виробництві таблеток на основі рослинних екстрактів: наповнювачів, зв'язувальних, розпушувальних та антифрикційних речовин, пластифікаторів, барвників, консервантів та перспективність використання методів грануляції. Вивчено чинники, які впливають на якість отриманих таблеток. Розглянуто перебіг ранового процесу та доведено доцільність створення м'якого ЛЗ на рослинній основі для місцевого лікування II та III фаз ранового процесу.

У **розділі 2 «Обґрунтування загальної концепції і методів досліджень. Об'єкти та методи досліджень»** обґрунтовано методологічний підхід, який відображає сутність роботи і полягає у виконанні низки наукових завдань з метою створення нових препаратів із ноотропною та седативною дією у формі таблеток і твердих желатинових капсул на основі рослинної сировини та м'якої лікарської форми – емульгелю з антимікробною, протизапальною та репаративною дією (рис. 1). Проведено фізико-хімічні, технологічні та біофармацевтичні дослідження діючих речовин з метою прогнозування добору допоміжних речовин й обґрунтування раціональної технології твердих та м'якої лікарських форм, оптимізації вмісту допоміжних речовин, встановлення критеріїв якості, розробки спе-

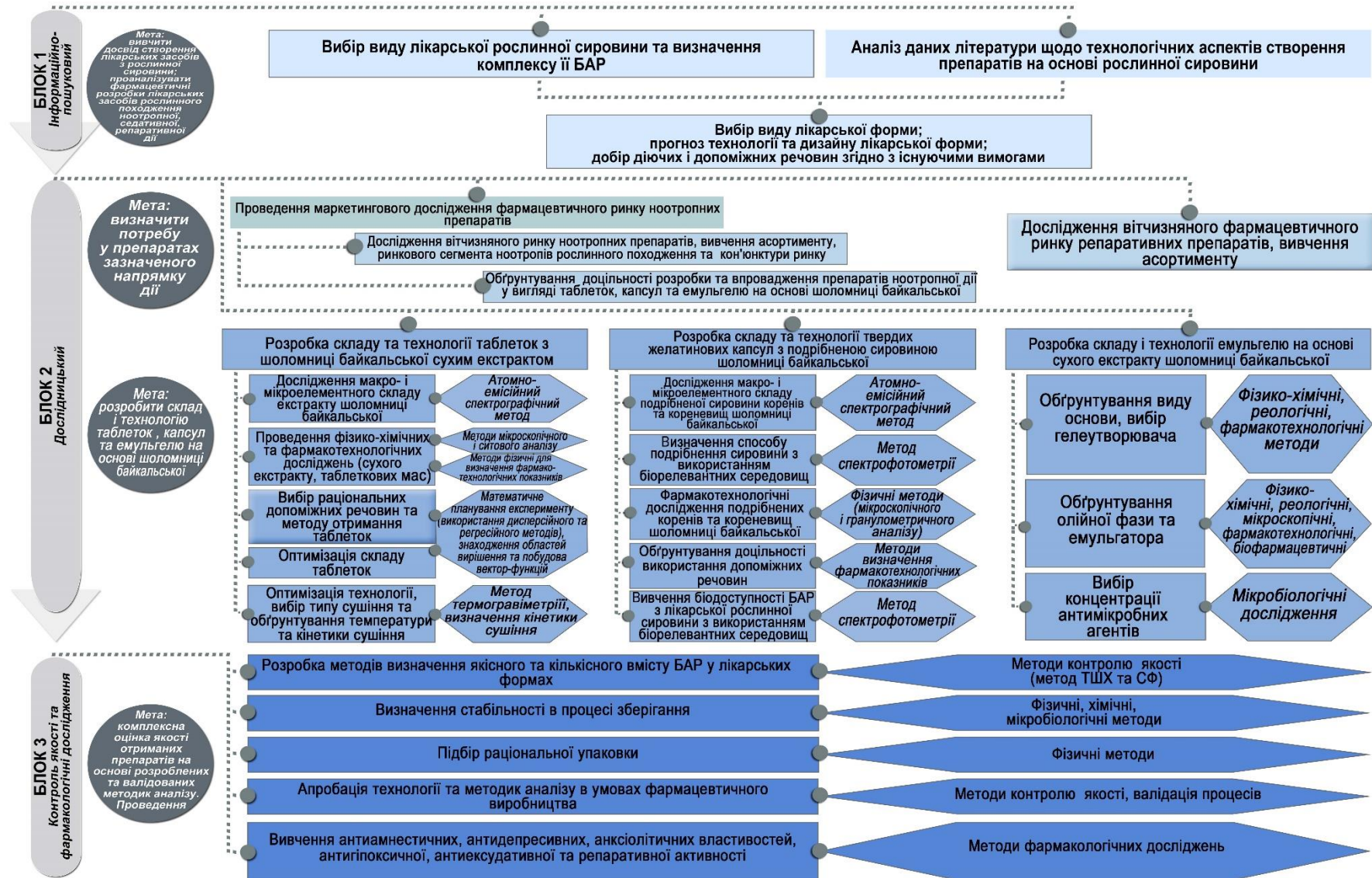


Рис.1 Методологія створення лікарських препаратів на основі рослинної сировини шоломниці байкальської

цифікації та методів контролю якості продуктів. Для вирішення поставлених у роботі завдань були застосовані фізико-хімічні, фармакотехнологічні, біофармацевтичні, мікробіологічні, фармакологічні та інші методи досліджень.

У розділі 3 «Маркетингові дослідження ноотропних препаратів» представлено результати проведених маркетингових досліджень вітчизняного ринку фармацевтичних препаратів ноотропної дії, які показали, що частка ЛЗ вітчизняного виробництва становить 42,6 %, а іноземного виробництва – 57,4 %.

Визначено їх розподіл за АТС – класифікацією, механізмами дії, лікарськими формами та країнами-виробниками. Показано, що на фармацевтичному ринку України асортимент ноотропів досить широкий – 209 найменувань, проте якісний аналіз асортименту свідчить про те, що це препарати на основі 13 субстанцій. Більшість ноотропних препаратів синтетичного походження (91,4 %), з яких переважають холінергічні ноотропи та засоби для поліпшення мозкового кровообігу. В результаті дослідження кон'юнктури ринку ноотропних препаратів встановлено, що найбільшим попитом користуються препарати груп вінпоцетину та мекікару, ринок не монополізований, тобто нормальний для конкуренції.

Дослідження ринкового сегмента ноотропів рослинного походження показали, що ця група ЛЗ представлена лише 22 торговими найменуваннями з різних груп за АТС – класифікацією, більшість з них (65 %) іноземного походження. Вітчизняні ноотропи рослинного походження здебільшого виробляються у вигляді рідких лікарських форм – настоек та екстрактів, які мають низку недоліків, їх кількість незначна (35 %). Тому цей напрямок є перспективним в аспекті поповнення асортименту новими препаратами зазначеної дії. Враховуючи, що на фармацевтичному ринку з шоломниці байкальської є лише один препарат, коефіцієнт ринкової концентрації й монополізації в цьому сегменті відповідно складає 100% і 10000, що свідчить про повну монополізацію і низьку конкуренцію. Для визначення конкурентних можливостей препаратів ноотропної дії на основі шоломниці байкальської було використано метод SWOT-аналізу, який дозволив установити сильні (ефективність, мінімум побічних ефектів, зручність та конкурентоспроможна ціна) та слабкі (сировинна база, нормативна документація на сировину) сторони, а також можливості (споживчі уподобання, низька конкуренція, відсутність аналогів та прямих конкурентів) та загрози (нестабільність економіки, зміна споживчих переваг, проблеми з постачанням сировини, нові препарати закордонних фірм) під час виведення препарату на ринок. Розраховано вартість лікування препаратами із шоломниці байкальської (таблетками і капсулами) та обґрунтовано доцільність організації їх виробництва.

У розділі 4 «Розробка складу і технології таблеток на основі шоломниці байкальської екстракту сухого» представлено результати дослідження зі створення твердого лікарського препарату на основі СЕШБ у формі таблеток. На першому етапі досліджень були встановлені фізико-хімічні та фармакотехнологічні властивості СЕШБ (табл. 1).

Аналіз фармакотехнологічних властивостей досліджуваної субстанції показав, що СЕШБ має незадовільні значення текучості, про що свідчить також кут природного укосу, та дрібнодисперсності частинок порошку, про що свідчить показник стисливості та коефіцієнт Гауснера. Пресованість, тобто

Технологічні властивості шоломниці байкальської екстракту сухого

Показник	Одиниця вимірювання	Значення
Вологовміст	%	5,2 ± 0,1
Насипна густина V_0 після усадки V_{1250}	г/мл	0,16 ± 0,01 0,21 ± 0,01
Текучість	с/100 г	400 ± 32,1
Кут природного укосу	град.	46,0 ± 1,0
Пресованість	Н	35 ± 5,0
Коефіцієнт Гауснера		1,31 ± 0,02
Показник стисливості	%	31,25 ± 1,2
Час розпадання запресовки у воді	с	2500 ± 25
Сила виштовхування таблетки із матриці	МПа	12,0 ± 0,75

здатність до деформації екстракту при мінімальному робочому тиску таблеткового преса, також незадовільна, що вимагає її корекції за рахунок введення зв'язувальних речовин та грануляції.

Для вибору допоміжних речовин використано метод математичного планування експерименту. Було відібрано 25 речовин, які згрупували в п'ять груп по п'ять факторів згідно з їх здатністю впливати на технологічні властивості сумішей для гранулювання. Кожен фактор вивчався на п'яти рівнях (табл. 2).

Таблиця 2

Допоміжні речовини, що вивчалися у розробці таблеток

Фактори	Позачення рівнів факторів
А – зв'язувальні речовини	a ₁ – розчин МЦ 1 % a ₂ – вода a ₃ – водний розчин ПВП 5 % a ₄ – водний розчин ПВП 16 % a ₅ – водний розчин ПВП 10 %
В – формують речовини	b ₁ – ПВП b ₂ – гранулак 200 b ₃ – таблетоза 80 b ₄ – гранулак 200 з МКЦ b ₅ – Ludipress
С – розпушувальні речовини	c ₁ – натрію крохмаль гліколят c ₂ – натрію кроскармелоза c ₃ – крохмаль кукурудзяний c ₄ – крохмаль картопляний із натрію кроскармелозою c ₅ – Plasdon S630
Д – змащувальні речовини	d ₁ – натрію лаурилсульфат d ₂ – магнію стеарат d ₃ – кислота стеаринова d ₄ – ПЕГ 4000 d ₅ – кальцію стеарат
Е – ковзні речовини	e ₁ – Vitocel e ₂ – арбоцель-300 e ₃ – тальк e ₄ – аеросил e ₅ – арбоцель-80

Відгуками служили: насипна густина, текучість таблеткової маси, зовнішній вигляд таблеток, стійкість до роздавлювання, стираність, розпадання, середня маса й однорідність маси, які оцінювали за загальноприйнятими методиками. Досліди було реалізовано у двох повторюваностях. Отримані дані підлягали дисперсійному аналізу, після чого на наступному етапі для значущих факторів були проведені множинні порівняння отриманих результатів за допомогою критерію Дункана і відібрані кращі з них. Для вибору оптимального складу був використаний узагальнений показник – функція бажаності. Для подальших досліджень було відібрано: 16 % водний розчин ПВП як зв'язувальна речовина, суміш гранулаку 200 із МКЦ як наповнювач, натрію кроскармелоза та крохмаль кукурудзяний як розпушувальні речовини, кальцію стеарат як змащувальна речовина і тальк та аеросил як ковзні речовини.

Досліджено вплив вмісту допоміжних речовин на властивості маси для таблетування (плинність, стійкість до роздавлювання, стираність та розпадання) та виготовлених таблеток. Для цього використано метод випадкового балансу, на основі якого було сплановано склад 16-ти серій із різним вмістом допоміжних речовин і середньою масою, які були кількісними факторами (табл. 3).

Таблиця 3

Кількісні фактори, які вивчалися при розробці оптимального складу і технології таблеток

Фактори	Рівень фактора	
	нижній «←»	верхній «→»
x ₁ – середня маса таблеток, г	0,3200	0,3250
x ₂ – маса натрію кроскармелози, г	0,0100	0,0200
x ₃ – маса целюлози мікрористалічної, г	0,0020	0,0120
x ₄ – маса гранулаку 200, г	0,1500	0,2000
x ₅ – маса полівінілпіролідону, г	0,0100	0,0200
x ₆ – маса аеросилу, г	0,0010	0,0100
x ₇ – маса тальку, г	0,0005	0,0100
x ₈ – маса кальцію стеарату, г	–	0,0032

Необхідно було визначити, як кількісні фактори впливають на фармако-технологічні властивості порошкових сумішей для таблетування, а також на основні показники таблеток з СЕШБ. План експерименту та результати досліджень таблеток СЕШБ наведено в табл. 4.

На основі статистичної обробки отриманих результатів будували медіани, довжини яких вказують на величину впливу досліджуваного фактора на вивчений показник, а напрямок орієнтування медіани показує, в який бік спрямований цей вплив.

На підставі аналізу результатів статистичної обробки даних із вивчення впливу кількісних факторів на властивості маси для таблетування і на основні показники таблеток СЕШБ (y_1, y_2, y_3, y_4) можна зробити такі узагальнення:

– при збільшенні вмісту натрію кроскармелози (x_2) у складі таблеток, покращувалися текучість маси, розпадання таблеток і стійкість їх до роздавлювання,

План експерименту та результати досліджень таблеток

№ серії	x ₁	x ₂	x ₃	x ₄	x ₅	x ₆	x ₇	x ₈	y ₁	y ₂	y ₃	y ₄
1	+	-	-	+	-	-	+	+	3,75	68	0,68	19
2	+	-	+	-	-	+	-	-	4,50	65	0,47	13
3	-	+	-	-	-	+	+	-	3,80	64	0,92	3
4	+	+	+	+	+	+	+	+	3,60	72	0,24	31
5	+	+	-	-	+	-	-	-	4,60	61	0,53	12
6	-	+	+	+	-	-	-	+	3,85	74	0,26	8
7	+	-	+	+	+	-	-	-	3,90	71	0,15	38
8	-	-	-	-	+	+	+	+	3,95	62	0,43	36
9	-	-	+	-	+	-	+	-	4,00	65	0,34	40
10	-	-	-	+	+	+	-	+	3,92	70	0,46	37
11	-	+	+	-	-	-	+	+	4,10	68	0,51	4
12	-	-	+	+	-	+	+	-	3,50	73	0,36	16
13	+	-	-	-	-	-	-	+	4,70	63	0,87	11
14	+	+	+	-	+	+	-	+	4,20	70	0,21	21
15	+	+	-	+	-	+	-	-	3,82	67	0,74	6
16	-	+	-	+	+	-	+	-	3,70	69	0,52	26

Примітки: y₁ – текучість маси для таблетування, г/с; y₂ – стійкість до роздавлювання, Н; y₃ – стираність, %; y₄ – розпадання, хв

але погіршувалася стираність;

– зростання вмісту мікрокристалічної целюлози (x₃) у складі таблеток покращувало стійкість таблеток до роздавлювання і стираності, при цьому погіршувалася текучість маси для таблетування і розпадання;

– зі збільшенням маси лактози моногідрату марки гранулак 200 (x₄) у таблетках СЕШБ покращувалися їх показники і властивості маси для таблетування;

– при зростанні вмісту ПВП (x₅) у складі таблеток покращувалися показники їх міцності, але спостерігалася суттєве погіршення текучості маси для таблетування і процесу розпадання (вводили на нижньому рівні);

– при збільшенні кількості аеросилу у складі таблеток СЕШБ (x₆) не спостерігалася різкого покращання або погіршення показників маси для таблетування (вводили на нижньому рівні);

– зростання вмісту тальку (x₇) у складі таблеток шоломниці екстракту викликало погіршення стійкості таблеток СЕШБ до роздавлювання, але покращувало текучість маси для таблетування;

– при збільшенні маси кальцію стеарату (x₈) у складі таблеток покращувалися значення y₂ і y₃, тому було вирішено ввести цю речовину на верхньому рівні.

Під час вивчення в попередньому експерименті впливу кількісних факторів на деякі показники встановлено, що зміна їх у бік зростання покращувала не всі фармакотехнологічні властивості порошкових мас для таблетування і показники якості таблеток СЕШБ, тому додатково проведено оптимізацію складу і технології таблеток. Із цією метою вивчено три кількісних фактори на п'яти рівнях із використанням симетричного ротатабельного композиційного уніформ-

плану другого порядку (табл. 5).

Таблиця 5

Кількісні фармацевтичні фактори, які вивчалися при оптимізації складу таблеток

Фактор	Рівень фактора				
	нижня «зіркова» точка «-α»	нижній рівень «-1»	основ- ний рівень «0»	верх- ній рівень «+1»	верхня «зіркова» точка «+α»
x ₁ – маса целюлози мікрокристалічної марки МКЦ 102, г	0,0026	0,003	0,005	0,007	0,0074
x ₂ – маса лактози моногідрату гранулаку 200, г	0,099	0,100	0,150	0,200	0,210
x ₃ – маса натрію кроскармелози, г	0,010	0,012	0,022	0,032	0,034

Отримані результати піддавали статистичній обробці, яка дозволила не лише виявити значущі коефіцієнти, але й установити наявність (або відсутність) взаємодії між факторами, які вивчаються. У результаті отримали рівняння для кожного показника, на основі яких побудували однофакторні залежності. На основі симетричного композиційного ротатабельного плану 2-го порядку отримали теоретично обґрунтований склад таблеток СЕШБ, який був підтверджений експериментально, г:

Шоломниці байкальської екстракт сухий	0,0500
Натрію кроскармелоза	0,0120
Целюлоза мікрокристалічна	0,0032
Гранулак 200	0,1940
Полівінілпіролідон	0,0100
Аеросил	0,0010
Тальк	0,0006
Кальцію стеарат	0,0032
Крохмаль кукурудзяний	0,0460
Маса таблетки	0,3200

Одним з основних технологічних факторів у разі використання методу вологого гранулювання є температурний режим виробництва препарату. З метою визначення оптимальної технології виготовлення таблеток нами проведені термогравіметричні дослідження діючих компонентів, що входять до складу: екстракту сухого (рис. 2), таблеткової маси (рис. 3) та допоміжних речовин, які дозволили установити, що термічні ефекти екстракту і таблеткової маси мають подібний характер, це свідчить про відсутність хімічної взаємодії між компонентами у складі таблеток. У результаті встановлено температуру сушіння гранул – $(55 \pm 5)^{\circ}\text{C}$.

Для дослідження кінетики сушіння масу висушували за допомогою поличкової сушарки та сушарки псевдозрідженого шару «Glatt» HP 10. Вивчення кінетики сушіння особливо важливе у виробництві твердих лікарських форм на рослинній основі, коли необхідно забезпечити мінімальний вплив температури

впродовж сушіння й отримати якісний готовий продукт. Вивчено кінетику сушіння грануляту в різних типах сушарок та досліджено вплив режимів сушіння на важливі технологічні параметри процесу таблетування (табл. 6).

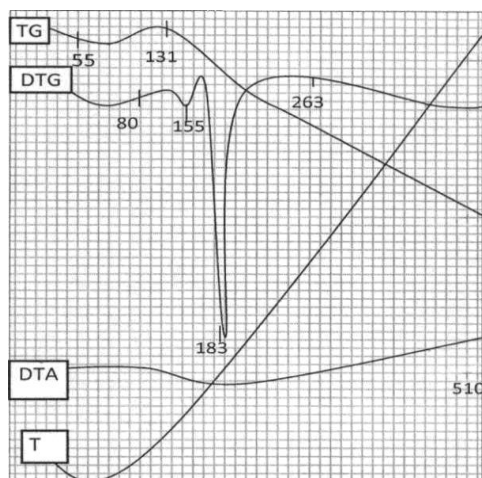


Рис. 2 Дериватограма шоломниці байкальської екстракту сухого

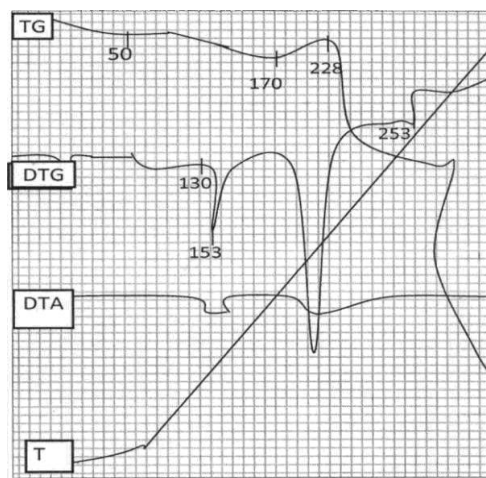


Рис. 3 Дериватограма таблеткової маси

Таблиця 6

Характеристика гранул, отриманих у сушарках різного типу

Показники	Одиниці вимірювання	Гранули, отримані в сушарках	
		полічкового типу	псевдозрідженого шару «Glatt»
Текучість гранул	с/100 г зразка	15,7 ± 1,75	21,18 ± 1,28
Стійкість таблеток до роздавлювання	Н	75 ± 2,3	70 ± 1,8
Стираність таблеток	%	0,24 ± 0,01	0,47 ± 0,012

Як видно з наведених у табл. 6 даних, гранули, висушені в сушарках обох типів, мають хорошу текучість, а таблетки за стійкістю до роздавлювання і міцністю на стирання відповідають вимогам ДФУ. Текучість знижується незначно – з 15,7 до 21,18 с у сушарці з псевдозрідженим шаром, що не впливає на точність дозування при таблетуванні, але час сушіння вологого грануляту скорочується майже в 10 разів.

Процес сушіння гранул у псевдозрідженому шарі супроводжується зміною фракційного складу грануляту за рахунок інтенсивної стираності гранул, тому на наступному етапі вивчали стираність гранул у псевдозрідженому шарі. Гранули сушили за температури 55–60 °С і швидкості повітря від 1,5 до 3,5 м³/хв. Отримані гранули розподіляли на фракції крізь набір сит з діаметром отворів 0,063; 0,1; 0,2; 0,25; 0,315; 0,5; 0,8; 1,0; 2,0 мм, визначаючи середній розмір гранул через кожні 5 хв протягом 25 хв. Отримані результати досліджень свідчать, що стирання змінює фракційний склад грануляту (рис. 4).

Із плином часу змінюється середній розмір гранул (через 25 хв зменшується з 0,65 до 0,45 мм). Однак такі зміни не впливають на основні технологічні параметри таблеткової маси, отриманої з використанням такого грануляту.

Також проведені дослідження з вивчення вмісту в таблетковій масі фракції розміром менше 0,1 мм (рис. 5), з плином часу швидкість стирання зменшується,

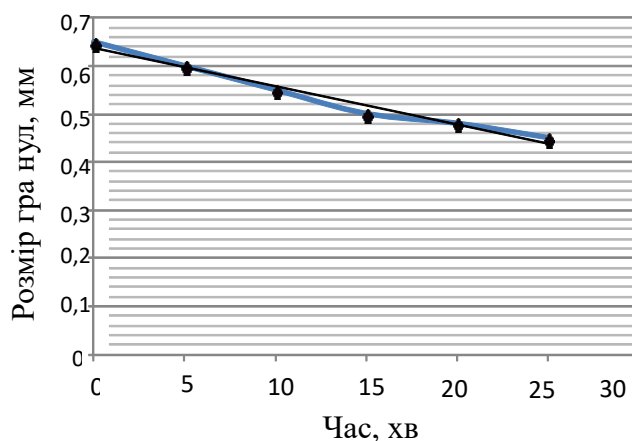


Рис. 4 Залежність середнього розміру гранул у сушарці псевдозрідженого шару від часу

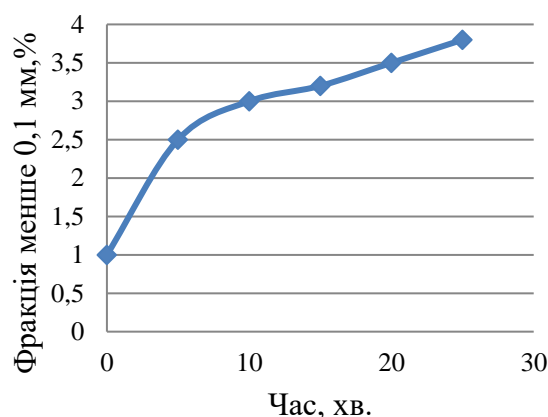


Рис. 5 Швидкість утворення пилової фракції в процесі сушіння

кількість дрібної фракції ($< 0,1$ мм) також зменшується. Це пояснюється тим, що на початку процесу псевдозрідження руйнуються найбільші і не дуже міцні частинки, що мають неправильну форму з виступаючими кутами, при цьому вони поступово округлюються. Сферична форма частинок дає менше можливостей для стирання, ніж неправильна. Утворені в шарі дрібні частинки на початку процесу псевдозрідження зменшують стирання, оскільки пом'якшують зіткнення більших частинок, виступаючи амортизаторами у зіткненні. Істотний вплив на інтенсивність стирання чинить швидкість повітря, що продувається у разі псевдозрідження.

Зі збільшенням швидкості повітря, що продувається, зростає інтенсивність перемішування частинок і кількість їх взаємодій, що призводить до стирання гранул. Сушіння проводили при швидкості повітря від 1,5 до 3,0 м³/хв. Отримані дані зображено на рис. 6.

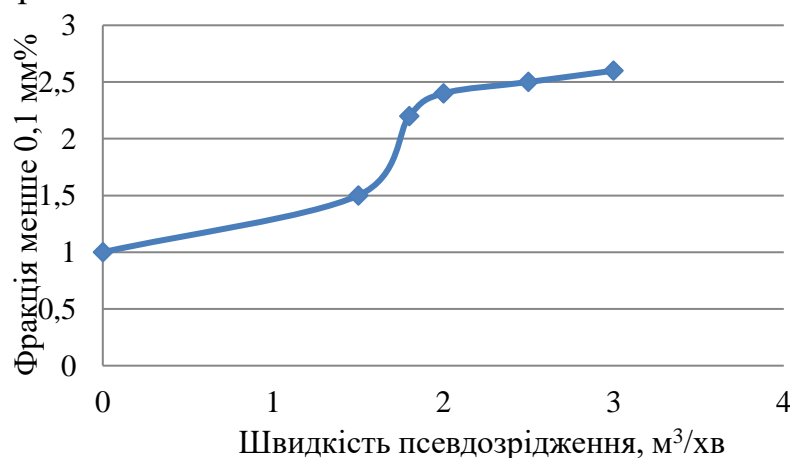


Рис. 6 Залежність утворення фракції пилу від швидкості псевдозрідження

Для запобігання значному стиранню гранул доцільно проводити сушіння в більш м'яких умовах псевдозрідження. Слід зазначити, що зниження швидкості

псевдозрідження буде призводити до збільшення часу сушіння. Результати дослідження (рис. 6) показали, що для досягнення 3 % залишкової вологості при зміні швидкості псевдозрідження з 1,8 до 1,5 м³/хв час сушіння збільшується з 10 до 15 хв і сприяє утворенню меншої кількості пилової фракції та однорідних гранул.

Вивчено вплив питомого тиску пресування на фармакотехнологічні показники якості таблеток. Проведені дослідження дозволили встановити суттєву залежність якості досліджуваних таблеток від прикладеного тиску пресування та обрати оптимальні режими таблетування. Установлено, що питомий тиск пресування від 120 до 250 МПа забезпечує одержання якісних таблеток, що відповідають вимогам ДФУ за такими показниками, як висота таблеток, стійкість до роздавлення, стираність та розпадання.

Визначено параметри стандартизації таблеток, розроблено методики якісного та кількісного визначення діючої речовини. Установлено, що якісне визначення субстанції в таблетках слід проводити методом ТШХ (тонкошарова хроматографія). Також у проєкті МКЯ передбачена ідентифікація суми флавоноїдів за УФ-спектром поглинання. Кількісне визначення суми флавоноїдів запропоновано проводити спектрофотометричним методом у перерахунку на байкалін. Проведено валідацію методики кількісного визначення суми флавоноїдів у перерахунку на байкалін за довжини хвилі 279 нм. Визначено терміни придатності, умови зберігання та вид упаковки для таблеток – 2 роки за температури зберігання 15–25 °С у контурній чарунковій упаковці. Вивчено критичні параметри виробництва таблеток під час проведення валідації. Технологічну схему виробництва наведено на рис. 7.

У розділі 5 «Обґрунтування складу і технології капсул на основі подрібнених шоломниці байкальської коренів» викладено результати досліджень зі створення капсул з нативною рослинною сировиною – ПКШБ (табл. 7).

Таблиця 7

Результати досліджень фракційного складу подрібненої сировини шоломниці байкальської коренів %, n = 5

Розмір отворів сита, мм	Метод вальцювання	Подрібнення за допомогою молоткової дробарки
1,00	0,35 ± 0,06	23,5 ± 3,5
0,75	10,3 ± 1,0	32 ± 2,15
0,50	48,23 ± 4,1	26 ± 1,12
0,20	36 ± 6,0	15 ± 0,85
Менше 0,20	5,12 ± 0,5	3,5 ± 0,21

Досліджено кристалографічні властивості подрібненого порошку ЛРС та встановлено відмінність форми та розміру частинок від способу подрібнення. Вивчено основні технологічні показники порошоків різних фракцій подрібнених шоломниці байкальської коренів та показано залежність між фракційним складом і такими показниками, як насипна густина, кут природного укусу, текучість

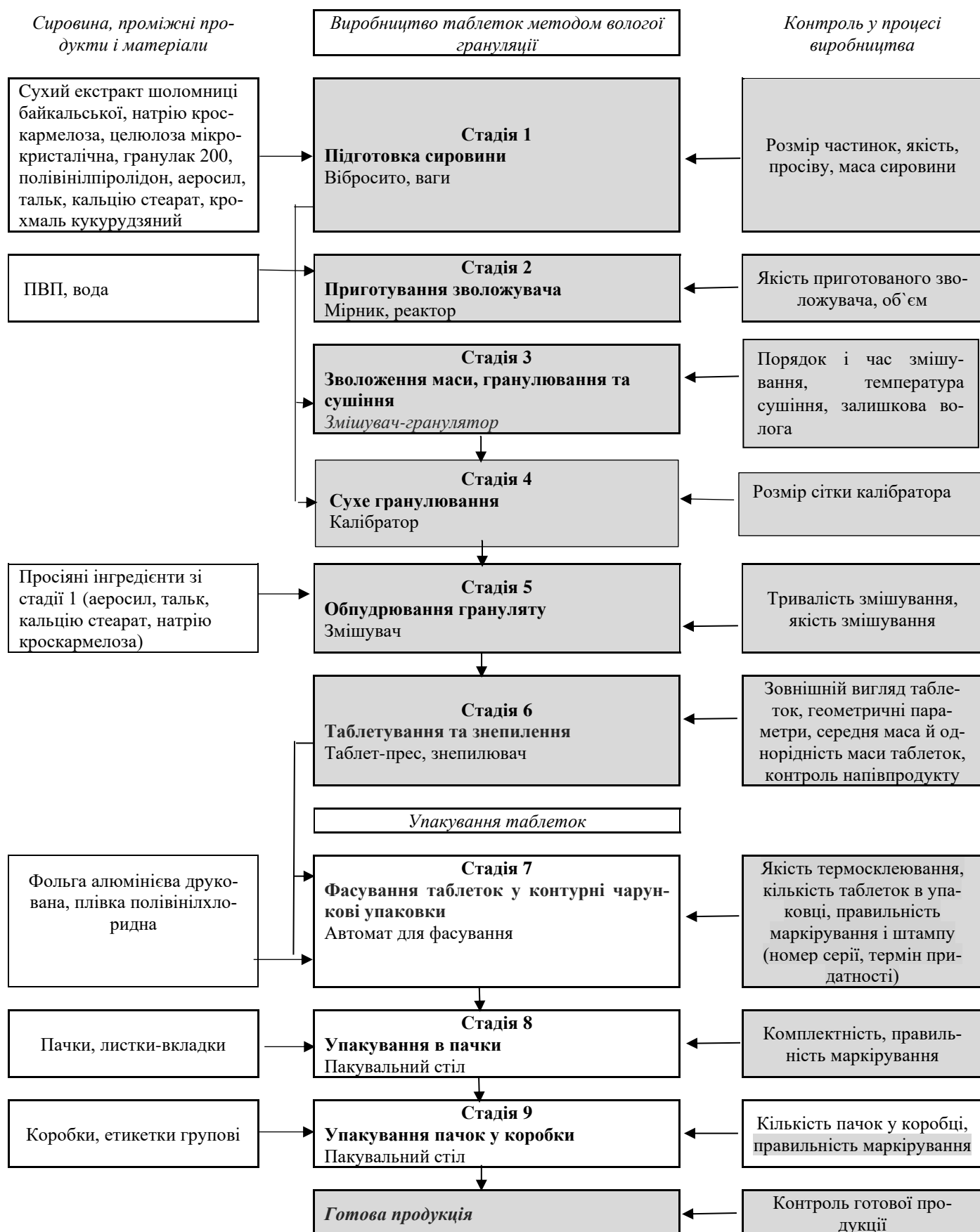


Рис. 7 Технологічна схема процесу виробництва таблеток СЕШБ

Запропоновано використання біорелевантних середовищ для визначення біодоступності БАР із ЛРС шоломниці байкальської, які максимально наближені до внутрішніх рідин людського організму за хімічним складом і фізико-хімічними властивостями, такими як рН, осмолярність, буферна ємність, поверхневий натяг.

Вивчено адсорбційні спектри розчинів байкаліну в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти і біорелевантних середовищах FaSSIF і FeSSIF із рН 6,5 і 6,8 для розробки методики визначення його концентрації для моделювання вивільнення БАР із ЛРС *in vivo* (рис. 8).

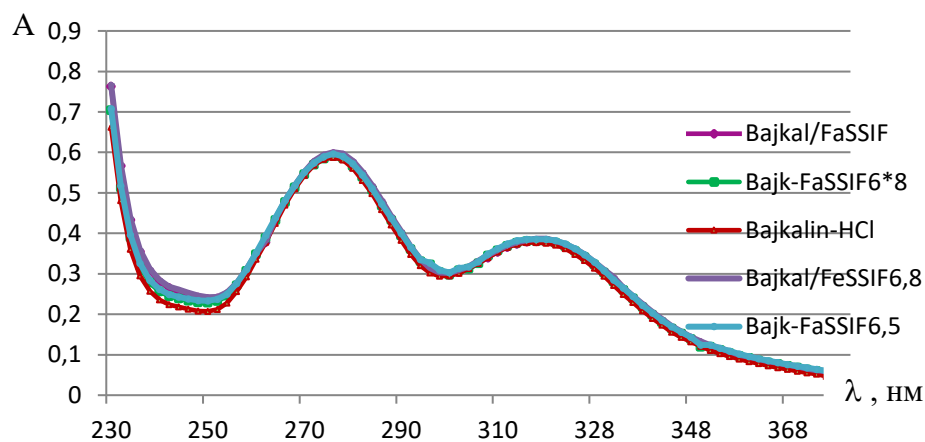


Рис. 8 Адсорбційні спектри розчинів байкаліну в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти і біорелевантних середовищах FaSSIF з рН 6,5 і FaSSIF з рН 6,8

Вивчено вплив співекстрактивних речовин на сумарний спектр екстрактів шоломниці байкальської порошку коренів. Установлено, що біорелевантні середовища FaSSIF і FeSSIF із рН 6,5 і 6,8 не мають максимумів поглинання в ближньому ультрафіолеті і не спотворюватимуть результати кількісного визначення флавоноїдів в екстрактах при 317 нм (рис. 9).

В усіх спектрах у діапазоні від 230 до 430 нм також присутні дві смуги: інтенсивна смуга поглинання ароматичних сполук з максимумом у ділянці 274–276 нм і дещо менш інтенсивна, але ширша смуга з максимумом у ділянці 315–318 нм. Ця смуга стає менш виразною за рахунок наявності в розчині суми сполук близької будови, але є достатньо широкою і може бути використана для вимірювання оптичної густини при кількісному визначенні. В результаті проведеного експерименту для розробки спектрофотометричної методики кількісного визначення концентрації розчинів, отриманих при визначенні розчинності діючих речовин порошку шоломниці байкальської як аналітичну смугу поглинання обрано смугу в ближній ультрафіолетовій ділянці з максимумом 317 нм, що характеризується достатньою інтенсивністю і специфічністю.

Визначено межі підпорядкування світлопоглинання розчинів байкаліну в 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти та біорелевантних середовищах FaSSIF і FeSSIF із рН 6,5 та рН 6,8 закону Бугера-Ламберта-Бера (рис. 10). Установлено, що залежність носить лінійний характер і підпорядковується закону Бугера-Ламберта-Бера в діапазоні досліджених концентрацій від 0,4 до $3,6\text{--}4,0 \cdot 10^{-3}\%$.

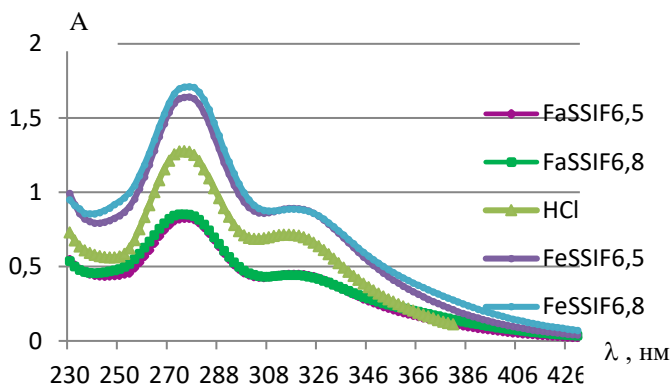


Рис. 9 Адсорбційні спектри розчинів, отриманих під час екстрагування порошку шоломниці байкальської коренів 0,1 М розчином хлористоводневої кислоти і біорелевантними середовищами FaSSIF і FeSSIF з pH 6,5 з pH 6,8

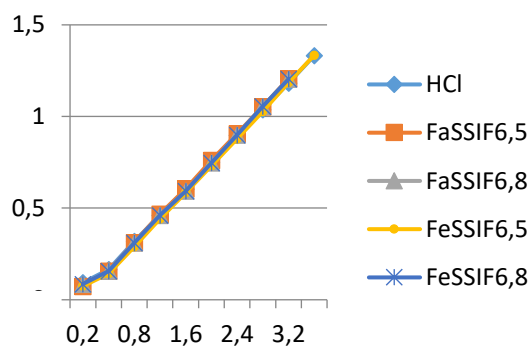


Рис. 10 Градувальні графіки розчинів байкаліну в різних середовищах розчинення

Дослідження проведено на зразках порошку подрібнених коренів шоломниці байкальської, отриманих двома способами. Установлено, що подрібнення ЛРС методом вальцювання забезпечує більш високу біодоступність діючих речовин (табл. 8).

Таблиця 8

Визначення біодоступності зразків порошку ЛРС подрібненої різними способами

Середовище розчинення	0,1 М хлористоводнева кислота	FaSSIF із pH 6,5	FaSSIF із pH 6,8	FeSSIF із pH 6,5	FeSSIF із pH 6,8
Вміст суми флавоноїдів, %					
Зразок 1 (вальцювання)	15,76 ± 0,021	19,74 ± 0,012	19,60 ± 0,031	20,98 ± 0,012	19,36 ± 0,014
Зразок 2 (молоткова дробарка)	11,80 ± 0,032	9,76 ± 0,021	13,26 ± 0,021	14,97 ± 0,022	9,98 ± 0,023

У розчин переходить від 15,76 до 20,98 % кількості суми флавоноїдів шоломниці байкальської коренів. Одержані результати дозволили обрати раціональний спосіб подрібнення – вальцювання.

Отримані дані свідчать про перспективність застосування препаратів з нативним порошком кореня шоломниці байкальської без екстрагування діючих речовин. Вивчено насипну густину, текучість, кут природного укусу, стисливість та їх залежність від фракційного складу порошку (табл. 9).

Проведені дослідження дозволили визначити оптимальний фракційний склад подрібненої сировини, який для використання у капсульованій лікарській формі ПКШБ має бути у межах 0,5–0,2 мм.

Досліджено кінетику вологопоглинання подрібненого порошку та вплив вологи на текучість і насипну густину (рис. 11).

Результати досліджень технологічних властивостей подрібненої сировини шоломниці байкальської коренів, n = 5

Досліджувані параметри	Одиниці вимірювання	Розмір частинок за фракціями, мм		
		1,0-0,75	0,75-0,5	0,5-0,20
Насипна густина	г/мл	0,44 ± 0,005	0,453 ± 0,007	0,47 ± 0,009
Насипна густина після усадки (m/V ₁₂₅₀)	г/мл	0,47 ± 0,010	0,50 ± 0,010	0,53 ± 0,010
Кут природного укосу	град.	42,5 ± 1,0	40,6 ± 0,08	38,0 ± 0,06
Текучість	с/100 г зразка	192,3 ± 0,9	56,18 ± 1,02	33,3 ± 1,11
Коефіцієнт Гауснера		1,45 ± 0,03	1,41 ± 0,01	1,31 ± 0,02
Показник стисливості	%	13,1 ± 0,1	12,2 ± 0,2	11,3 ± 0,5

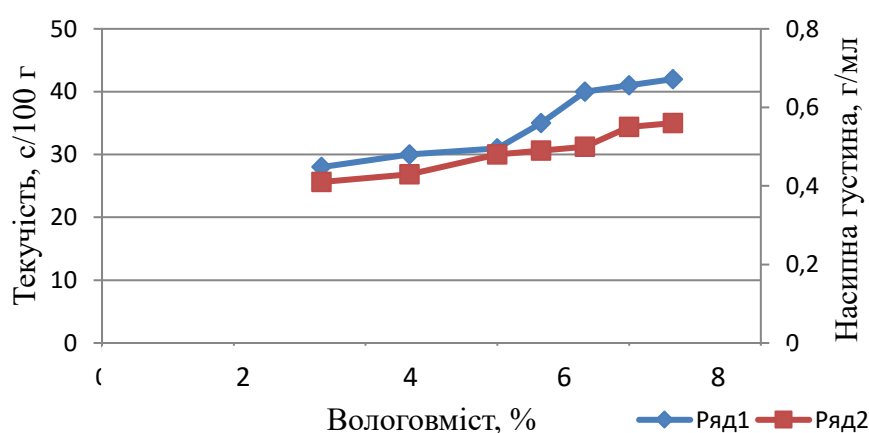


Рис. 11 Залежність текучості та насипної густини порошку подрібнених коренів та кореневищ шоломниці байкальської від вмісту вологи: 1 – насипна густина; 2 – текучість

Проведені дослідження з визначення впливу вологи на технологічні показники фракції порошку шоломниці байкальської подрібнених коренів показали, що з підвищенням вмісту вологи у досліджуваних зразках порошку плинність та насипна густина змінюються незначно. Установлено, що при розробці капсульованої лікарської форми нема необхідності в уведенні до складу препарату вологорегуляторів, що прогнозує створення нового ЛП з нативної рослинної сировини з мінімальною кількістю допоміжних речовин. Обрано вид та концентрацію ковзної речовини і визначено розмір капсул.

Склад на одну капсулу (під умовною назвою «Скутелла»), г:

Подрібнених шоломниці байкальської коренів 0,297

Допоміжних речовин:

Кальцію стеарату 0,003

Розроблено технологію отримання твердих желатинових капсул із ПКШБ. Доведено, що вивільнення флавоноїдів із капсул відбувається на рівні 26,5 % (табл.10).

Вивільнення флавоноїдів із капсул ПКШБ

Середовище розчинення	0,1 М хлористоводнева кислота	FaSSiF із pH 6,5	FaSSiF із pH 6,8	FeSSiF із pH 6,5	FeSSiF із pH 6,8
		Вміст суми флавоноїдів, %			
Капсули	18,76 ± 0,12	20,73 ± 0,24	23,60 ± 0,18	26,50 ± 0,16	23,35 ± 0,13

Визначено параметри стандартизації капсул, розроблено методики якісного та кількісного визначення. Установлено, що якісне визначення субстанції в капсулах слід проводити методом ТШХ за наявності флавоноїдів з використанням байкаліну як маркера. Також у проєкті МКЯ передбачена ідентифікація суми флавоноїдів за УФ-спектром поглинання розчину, приготовленого для кількісного визначення суми флавоноїдів у капсулах. Визначено терміни придатності, умови зберігання та вид упаковки для капсул – 2 роки за температури зберігання не більше 25°C в контурній чарунковій упаковці. Визначено критичні параметри виробництва капсул. Технологічна схема препарату наведена на рис.12.

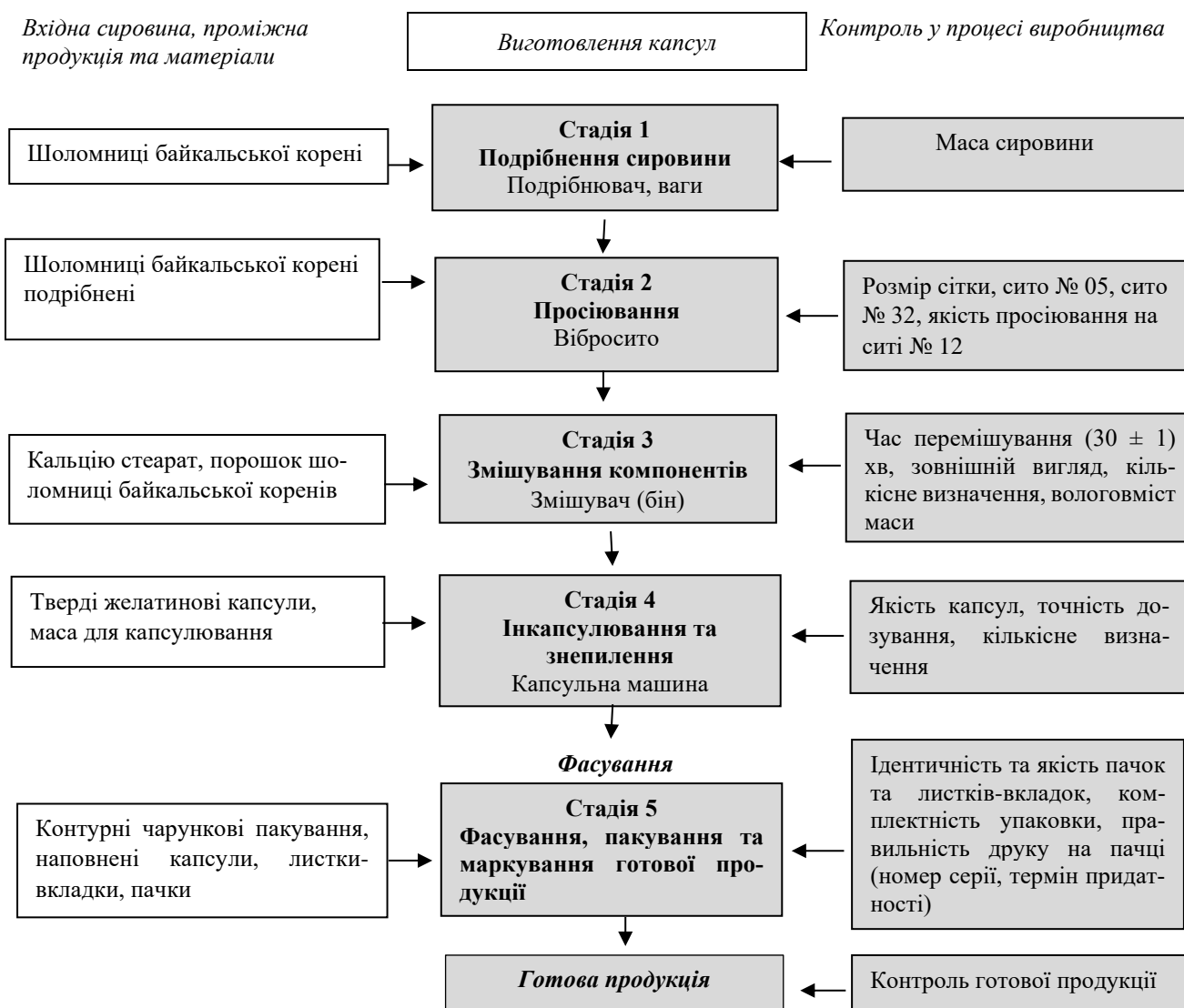


Рис. 12 Технологічна схема виробництва капсул

У розділі 6 «Дослідження з розробки складу і технології емульгелю із шоломниці байкальської екстрактом сухим з протизапальною та репаративною дією» наведено дані теоретичних та експериментальних досліджень зі створення нового ЛЗ для місцевого лікування ран на основі шоломниці байкальської екстракта сухого у формі емульгелю. Доцільність розробки цього ЛЗ було обґрунтовано за результатами маркетингового дослідження ринку дерматологічних препаратів з антимікробною, протизапальною і ранозагоювальною дією.

На основі проведених літературних досліджень нами були обрані гелеутворювальні речовини, які найчастіше використовуються для розробки засобів місцевої дії, це: карбомер марки «Ultrez 10 NF», натрію альгінат та гідроксіетилцелюлоза (ГЕЦ) марки Natrosol 250 ННХ. До отриманих гелів додавали як олійну фазу – олію кукурудзяну в кількості 20 % та емульгатор Prolipid 141™ у концентрації 3 %. Емульгатор сплавили з олійною фазою за температури $70 \pm 5^\circ\text{C}$, перемішували до однорідної маси та додавали до водної фази і гомогенізували. Були досліджені органолептичні властивості отриманих зразків, визначені їх в'язкість та значення механічної стабільності (МС) (табл. 11).

Таблиця 11

Фізико-хімічні та органолептичні властивості отриманих зразків

№ зразка	Гелеутворювач	Зовнішній вигляд, колір та запах	η (при 20 об/хв), мПа·с	МС	pH
1	Натрію альгінат 1,5 %	Гель однорідної консистенції світло-жовтого кольору, зі специфічним запахом	2800	1,26	$6,17 \pm 0,12$
2	ГЕЦ 1,5 %	Гель однорідної консистенції світло-жовтого кольору, зі специфічним запахом	6300	1,35	$5,7 \pm 0,10$
3	Ultrez 10 NF 1,5 %	Гель однорідної консистенції світло-жовтого кольору, зі специфічним запахом	8700	1,03	$6,5 \pm 0,02$

Як свідчать дані таблиці, досліджувані емульгелі мали однорідну консистенцію, світло-жовтий колір та специфічний запах. Вивчення ступеня руйнування внутрішньої структури створених емульгелів показало незначний ступінь руйнування структурної сітки гелю на основі карбомеру Ultrez 10 NF у процесі перемішування (МС = 1,03). На наступному етапі були побудовані реограми плинності дослідних зразків.

Установлено, що тип плинності в усіх зразках є пластичним з певною тиксотропією. Однак емульгель на основі карбомеру Ultrez 10 NF мав кращі тиксотропні властивості, про що свідчила більша за площею петля гістерезису.

Із метою вибору раціонального вмісту карбомеру Ultrez 10 NF у складі препарату були досліджені зразки з його вмістом 1,0, 1,5 та 2,0 % (рис. 13).

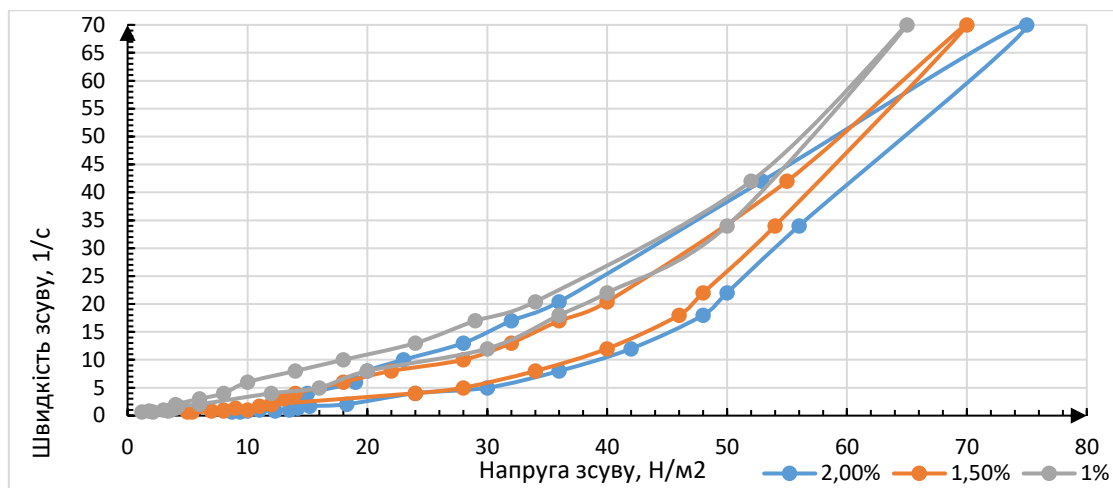


Рис. 13 Реограми плинності зразків емульгелю з різним вмістом карбомеру Ultrez 10 NF

Кращими тиксотропними властивостями володіють гелі на основі карбомеру Ultrez 10 NF концентрації 1,5 та 2,0 %. Емульгелі з концентрацією 2 % відновляють свою структуру довше, що пов'язано з їх більшою в'язкістю. Тому для подальших досліджень як гелеутворювач обрано Ultrez 10 NF у концентрації 1,5%.

Із метою обґрунтування вмісту олійної фази були приготовані зразки емульгелю із вмістом олії кукурудзяної 10, 15 та 20 %.

Емульсії готували шляхом диспергування при 1000 об/хв ліпофільної (олійної) та гідрофільної фаз з температурою $(70 \pm 5)^{\circ}\text{C}$ із поступовим охолодженням до $25\text{--}28^{\circ}\text{C}$. Ліпофільну фазу готували шляхом сплавлення олії кукурудзяної з емульгатором Prolipid 141 за температури $(70 \pm 5)^{\circ}\text{C}$. Гідрофільну фазу готували шляхом суспендування у воді СЕШБ та карбомера Ultrez 10 NF (1,5 %). Нейтралізатор (триетаноламін) вводили до складу системи на завершальному етапі диспергування до рН 6,5–7,0. Склад приготовлених емульгелів наведено в табл. 12.

Таблиця 12

Склади дослідних зразків

Компонент	Склад емульсії, %		
	№ 1	№ 2	№ 3
Шоломниці байкальської екстракт сухий	2,0	2,0	2,0
Карбомер Ultrez 10 NF	1,5	1,5	1,5
Олія кукурудзяна	10	15	20
Емульгатор Prolipid 141 TM	3,0		
Триетаноламін	до рН 6,5-7,0		
Вода очищена	до 100,0		

Одержані емульсії являли собою гомогенні кремоподібні маси жовтуватого кольору, без візуальних ознак фазової нестабільності.

Для візуальної оцінки міжфазної взаємодії в приготовлених емульсіях використовували метод оптичної мікроскопії. Результати візуалізації зображено на

мікрофотографіях (рис. 14). Найбільш дрібнодисперсною, а отже, і найбільш стійкою до розшарування є емульсія із вмістом олії кукурудзяної 20 % (зразок № 3).



а) склад 1

б) склад 2

в) склад 3

Рис. 14 Мікрофотографії емульсій із різним вмістом олії кукурудзяної (збільшення 60х): а) 10%; б) 15%; в) 20%

Із метою вибору емульгатора використовували такі речовини, як полоксамер марки P188 (співполімер пропіленоксиду та етиленоксиду) фірми «BASF» (ГЛБ > 24), емульгатор Prolipid 141™ (суміш лецитину, гліцерину стеарату, бегенілового, меристилового, цетилового та лаурилового спирту, пальмітинової та стеаринової кислот) (ГЛБ > 20) та емульгатор № 1 (ГЛБ – 13,4). Якість емульгування оцінювали за результатами реограм плинину зразків, які наведено на рис. 15, де зразок 1 містив емульгатор № 1 – 6 %, зразок 3 – полоксамер марки P188 – 8%, зразок 2 – емульгатор Prolipid 141™ у концентрації 3 %. Вміст емульгаторів у складі зразків обрано за даними літератури.

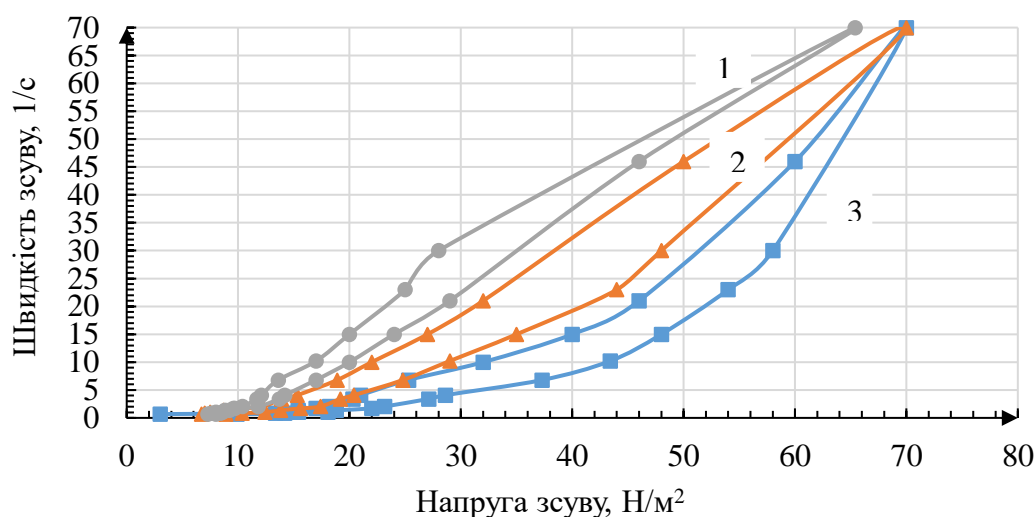


Рис. 15 Реограми плинину дослідних зразків з різними емульгаторами

Аналіз отриманих даних показав, що раціональним емульгатором є Prolipid 141™ у концентрації 3%, який забезпечує стійкий стан рівноваги між руйнуванням структури та її відновленням. Для підтвердження цього було проведено мікроскопічне дослідження ступеня дисперсності одержаних зразків.

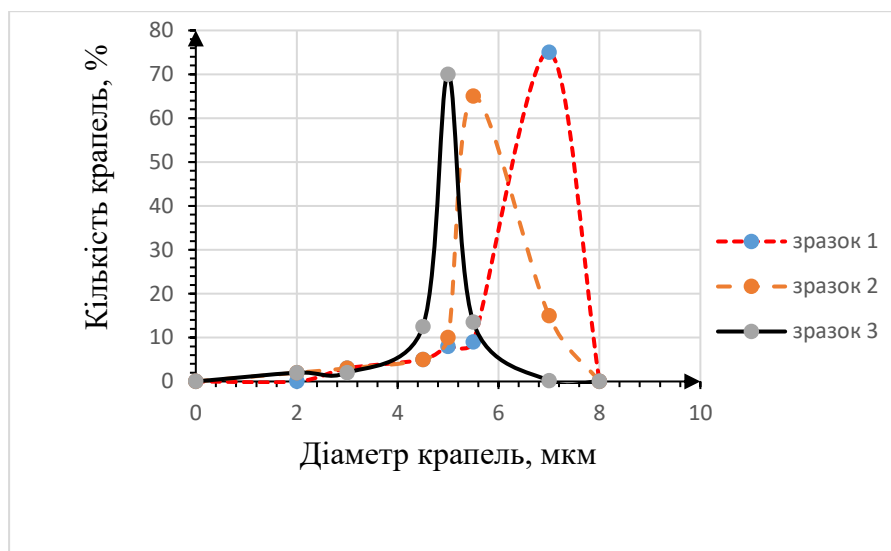


Рис. 16 Розподіл крапель за розмірами із використанням різних емульгаторів

Отримані результати (рис. 16) показали, що за розподілом крапель зразок 3 більш однорідний. Їх розмір в основному знаходиться в межах $(5,0 \pm 0,5)$ мкм. Тому для подальших досліджень було обрано емульгатор Prolipid 141TM у концентрації 3%.

Досліджено вплив швидкості емульгування на розмір крапель олійної фази і структурну в'язкість зразків. Дослідження розміру крапель та їх співвідношень довели, що оптимальна швидкість емульгування – від 1500 до 2500 об/хв. Подальше підвищення швидкості обертів мішалки майже не впливає на розмір крапель, але збільшує інкорпорування повітря й утворення повітряних емульсій, що значно збільшує їх об'єм і знижує стабільність.

Дослідження антимікробної активності зразків гелю були проведені на базі ДУ «ІМІ імені І. І. Мечникова НАМН України» під керівництвом завідувачки лабораторії біохімії та біотехнології к.б.н. Т. П. Осолодченко.

Для дослідження антибактеріальних властивостей у дослід було взято три зразки гелю з різним вмістом шоломниці байкальської екстракту сухого коренів (1, 2 та 2,5 %).

У результаті дослідження було встановлено, що зразки гелю на основі СЕШБ (1, 2 та 2,5 %) володіють антибактеріальною дією по відношенню до використаних тест-штамів. Діаметри зон затримки росту склали 20-23 мм по відношенню до *S. aureus* ATCC 25923 та *B. subtilis* ATCC 6633, склали 18-20 мм – до *E. coli* ATCC 25922, до *Pr. vulgaris* ATCC 4636 та *Ps. aeruginosa* ATCC 27853; діаметр зон затримки росту дорівнював 16–19 мм, по відношенню до грибів *C. albicans* ATCC 653/885 зони становили 16-17 мм. (табл. 13).

У препараті порівняння – розчині хлорфіліпту олійного – діаметри зони затримки росту були меншими, а по відношенню до *Pr. vulgaris* ATCC 4636 та *Ps. aeruginosa* ATCC 27853 антибактеріальні властивості не реєструвались (відсутність зон затримки росту).

Антибактеріальні властивості досліджуваних зразків

Зразки, %	Діаметри зон затримки росту, мм (M ± m), n = 6 (p ≤ 0,05)					
	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>Pr. vulgaris</i> ATCC 4636	<i>Ps. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	<i>C. albicans</i> ATCC 653/885
1	20,2 ± 1,2	18,6 ± 0,4	16,3 ± 1,1	17,2 ± 0,2	21,2 ± 1,1	16,2 ± 0,8
2	21,6 ± 1,5	19,7 ± 1,6	17,4 ± 1,4	18,5 ± 1,1	22,2 ± 0,7	16,3 ± 1,1
2,5	20,6 ± 0,9	18,4 ± 1,3	17,1 ± 0,8	18,2 ± 0,4	21,3 ± 1,3	16,2 ± 0,82
Контроль (розчин хлорфіліпту)	22 ± 1,1	16,7 ± 0,3	ріст	ріст	16,4 ± 1,2	12,2 ± 1,6

Також було встановлено (табл. 14), що дослідні зразки емульгелю володіють антибактеріальною дією по відношенню до клінічних штамів. Діаметри зон затримки росту складали 15–20 мм по відношенню до *Ps. aeruginosa* 46, *Pr. vulgaris* 18, *S. aureus* 25, *E. coli* 7.

Таблиця 14

Антибактеріальні властивості емульгелю по відношенню до клінічних штамів

Зразки, %	Діаметри зон затримки росту в мм, кількість повторів n = 6 (p ≤ 0,05)			
	<i>Ps. aeruginosa</i> 46	<i>Pr. vulgaris</i> 18	<i>S. aureus</i> 25	<i>E. coli</i> 7
1	17,1 ± 0,4	15,2 ± 0,1	17,4 ± 0,3	17,3 ± 0,41
2	18,3 ± 0,8	17,3 ± 0,5	20,1 ± 0,28	19,2 ± 0,25
2,5	17,1 ± 0,3	16,2 ± 0,35	19,2 ± 0,25	18,2 ± 0,21
Контроль (розчин хлорфіліпту)	ріст	ріст	16,2 ± 0,18	ріст

У результаті скринінгу встановлено, що зразки володіють помірною протимікробною активністю щодо протестованих референтних штамів грамозитивних та грамнегативних мікроорганізмів, а також до клінічних ізолятів мікроорганізмів.

Зразок емульгелю із вмістом екстракту шоломниці байкальської 2% перевищує за антимікробною активністю зразок з 1% вмістом екстракту. Збільшення кількості екстракту до 2,5% нераціонально, оскільки не приводить до підвищення активності. Тому для подальших досліджень було обрано зразок із вмістом сухого екстракту 2%. Як консервант обрано еуксил, доведено його ефективність. Спільно з кафедрою медичної хімії розроблено проєкт МКЯ.

Отже, розроблено такий склад емульгелю, г:

Сухий екстракт шоломниці байкальської	2,0
Карбопол (Ultrez 10 NF)	1,5
Олія кукурудзяна	20,0
Prolipid 141	3,0
Еуксил PE 9010	0,1
Триетаноламін	до рН (6,5-7,0)
Води очищеної	до 100

У розділі 7 «Обговорення результатів фармакологічних досліджень порошку шоломниці байкальської подрібнених коренів та екстракту сухого і препаратів на їх основі» встановлено залежність фармакологічної активності запропонованих ЛЗ від виду використаної сировини (СЕШБ та ПКШБ) і лікарської форми.

Так, таблетки СЕШБ чинять загальностимулювальний вплив на локомоторну активність та орієнтовно-дослідницьку діяльність, при цьому вибірково пригнічують емоційні реакції піддослідних тварин, що свідчить про заспокійливу дію на тлі стресової ситуації. За сукупністю отриманих даних таблетки СЕШБ виявляють виражені антиамнестичні властивості. Досліджуваний препарат СЕШБ в умовах тесту поведінки відчаю Порсолта виявив тенденційний антидепресивний ефект.

Таблетки СЕШБ мають анксиолітичну активність у мишей за тестом піднесеного хрестоподібного лабіринту, перевищуючи активність референс-препарату «Білобіл». На моделі нормобаричної гіпоксичної гіпоксії з гіперкапнією таблетки СЕШБ та «Білобіл» виявляють лише тенденцію до антигіпоксичної дії.

Капсули ПКШБ мають слабкий седативний ефект, виявляють антиамнестичні властивості. Під впливом капсул ПКШБ спостерігається виражена протитривожна дія, на відміну від референс-препарату. Капсули ПКШБ виявляють вірогідну антигіпоксичну дію і мають перевагу у порівнянні референс-препаратом.

На фоні скополамінової амнезії зменшувалися латентний період входу мишей до темної камери та кількість тварин, що досягли критерію навченості, відносно інтактного контролю (табл. 15).

Таблиця 15

Вплив препаратів ШБ та препарату порівняння «Білобіл» на пам'ять мишей за тестом умовного рефлексу пасивного уникнення

Група, препарат	Показники			
	ЛП вихідний, с	ЛП через 24 год, с	% тварин, у яких вивірився рефлекс	АА, %
Контроль інтактний, n = 6	22,1±3,3	180,0±0,0	6/6 100%	-
Контроль амнезії (скополамін), n=5	27,0±6,5	35,8±11,7*	0/5* 0%	-
Скополамін + таблетки СЕШБ, n = 6	21,7±4,2	99,0±26,6*^	3/6*^ 50,0%	50,2
Скополамін + «Білобіл», n = 5	21,7±4,7	145,8±16,3^	2/5*^ 40,0%	76,3
Контроль інтактний, n = 7	19,8±3,5	180,0±0,0	7/7 100%	-
Контроль амнезії (скополамін), n = 6	21,8±4,2	44,9±13,5*	0/6* 0%	-
Скополамін + капсули ПКШБ, 260 мг/кг n = 6	15,4±2,2	102,5±20,1*^	3/6*^ 50%	42,6
Скополамін + «Білобіл», 100 мг/кг в/ш, n = 6	22,6±4,5	156,8±16,3^	3/6*^ 50%	82,8

Примітки: ЛП – латентний період входу до затемненої камери. Статистично значущі відмінності ($p \leq 0,05$); * – з групою контролю інтактного; ^ – з групою контролю амнезії.

За антиамнестичною активністю препарати шоломниці байкальської не поступались препарату порівняння «Білобіл».

Результати дослідження антидепресивної активності в умовах іммобілізаційного тесту Порсолта наведено у табл. 16.

Досліджуваний препарат таблетки СЕШБ за умов тесту поведінки відчаю Порсолта виявив тенденційний антидепресивний ефект. Результати вивчення капсул вказують на відсутність антидепресивної активності, що підтверджується даними тесту поведінки відчаю тварин.

Фармакологічні дослідження довели протизапальну та репаративну дію запропонованого препарату у вигляді емульгелю.

Під час вивчення гострого антиексудативного запалення встановлено, що пік запальної реакції спостерігався через 3 години після введення флогогену.

Таблиця 16

Вплив препаратів ШБ та препарату порівняння «Білобіл» на поведінку відчаю мишей в умовах іммобілізаційного тесту Порсолта

Група, n, доза	Латентний час нерухомого зависання, с	Кількість нерухомих зависань	Загальна тривалість нерухомих зависань, с
Контроль (3), n = 6	35,50 ± 5,81	10,67 ± 1,36	103,83 ± 20,6
«Білобіл» (3), 100мг/кг, n = 6	54,00 ± 13,5	12,67 ± 1,61	103,67 ± 16,01
Таблетки СЕШБ, 320 мг/кг, n = 6	102,33 ± 40,18	7,50 ± 2,55	58,0 ± 19,04
Контроль (4), n = 7	41,30 ± 6,13	12,35 ± 0,98	111,84 ± 22,6
«Білобіл» (4), 100мг/кг, n = 6	52,22 ± 10,11	12,71 ± 1,25	101,22 ± 17,5
Капсули ПКШБ, 260мг/кг, n = 6	55,42 ± 12,05	9,13 ± 1,18	104,17 ± 19,04

Також встановлено, що нанесення досліджуваного емульгелю приводить до зменшення набряку вже через 30 хв в 1,4 разу відносно групи контрольної патології, через 1 год – в 1,2 рази; через 2 год – в 1,2 рази; через 3 год – в 1,3 рази. Антиексудативна активність 2 % гелю на основі шоломниці байкальської перевищувала аналогічні показники референс-препарату – мазі «Вундехіл» (табл. 17).

Таблиця 17

Антиексудативна активність 2 % емульгелю на основі шоломниці байкальської на моделі карагенінового набряку у щурів, n = 6

Досліджуваний об'єкт	Об'єм лапи в умовних одиницях (ум.од.)/антиексудативна активність, (%) впродовж				
	вихідні дані	30 хв	1 год	2 год	3 год
Контрольна група	1,5 ± 0,3	2,3 ± 0,35	2,1 ± 0,4	2,15 ± 0,34	2,0 ± 0,27
2 % гель на основі шоломниці байкальської	1,48 ± 0,32	1,63 ± 0,14*	1,75 ± 0,22	1,72 ± 0,25	1,62 ± 0,18
Мазь «Вундехіл»	1,56 ± 0,4	1,78 ± 0,37*	1,92 ± 0,41	1,78 ± 0,51	1,88 ± 0,43

Примітка. * – p < 0,05.

Вплив 2 % емульгелю на основі шоломниці байкальської на час загоєння лінійної рани, n = 6

Досліджуваний об'єкт	Середній лінійний розмір рани, мм					
	вихідні дані	4 доба	8 доба	12 доба	16 доба	20 доба
Контрольна група	26,5 ± 1,3	22,8 ± 0,5	19,5 ± 1,2	5,6 ± 0,5	3,3 ± 0,7	1,2 ± 0,4
2 % гель на основі шоломниці байкальської	27,2 ± 1,0	21,8 ± 1,3	15,3 ± 1,1	2,8 ± 0,3*	1,3 ± 0,2*	0
Мазь «Вундехіл»	27,0 ± 1,2	22,4 ± 1,2	17,8 ± 1,2	4,3 ± 0,5	2,4 ± 0,3	0

Примітка. * – $p < 0,05$.

Вивчення репаративної активності (табл. 18) вказує на те, що загоєння лінійної рани було найбільш інтенсивним у групі тварин, яких лікували 2 % ЛЗ на основі шоломниці байкальської. На 12 добу дослідження відмічалось статистично достовірне зниження середнього розміру лінійної рани в 2 рази. Референс-препарат виявив менш виражену репаративну активність порівняно з досліджуваним емульгелем.

На 20 добу (15-20 доба відповідає 3 фазі загоєння рани – фазі формування рубця та його епітелізації) у групі тварин, яких лікували емульгелем на основі шоломниці байкальської та референс-препаратом, рани повністю були очищені від струпу, рубець повною мірою був епітелізований та покритий волоссяним покривом на відміну від контрольної групи. У контрольній групі тварин повне загоєння спостерігалось лише на 24 добу.

Отже, одержані результати з вивчення репаративної активності нового емульгелю на основі шоломниці байкальської свідчать про виражену ранозагоєвальну дію, починаючи із 2 фази ранового процесу.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне обґрунтування та експериментальне вирішення наукової проблеми, що полягає у розробці методологічного підходу до створення ЛП різної спрямованості дії, на підставі якого науково обґрунтовано склад, розроблено технологію і МКЯ трьох нових фітозасобів у формі таблеток, капсул і емульгелю на основі підземної частини шоломниці байкальської.

1. Проаналізовано й узагальнено сучасний стан захворювань, які зростають через постійне навантаження та стреси і вимагають застосування препаратів з ноотропною та седативною дією. Вивчено питання сучасного стану створення фітопрепаратів і технологічних аспектів їх виготовлення та доведено перспективність розробки твердих лікарських форм на основі шоломниці байкальської для розширення арсеналу ноотропних препаратів із седативним ефектом рослинного походження.

2. Висвітлено концептуальні аспекти розробки фармакотерапевтичних засобів на основі використання БАР шоломниці байкальської з наведенням етапів

фармацевтичної розробки, сукупності прийомів і методів їх реалізації. Узагальнено і продемонстровано методологічні підходи до розробки нових препаратів різної спрямованості дії. Складено алгоритм наукових досліджень зі створення нових фармацевтичних препаратів у формі таблеток, капсул та емульгелю.

3. Проведено маркетингові дослідження та визначено основні тенденції вітчизняного ринку фармацевтичних препаратів ноотропної дії. Показано, що переважна більшість препаратів на ринку іноземного походження. Проведено їх розподіл згідно з анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією, механізмами дії, лікарськими формами та країнами-виробниками. Досліджено кон'юнктуру ринку ноотропних препаратів і встановлено, що на вітчизняному ринку представлено лише один препарат з шоломниці байкальської. Показано, що в умовах монопольного становища та високої ринкової концентрації є перспективним поповнення цього сегмента новими препаратами зазначеної дії. Із використанням SWOT-аналізу визначено сильні та слабкі сторони, а також можливості та загрози у разі виведення препарату на ринок. Розраховано вартість лікування препаратами із шоломниці байкальської (таблетками і капсулами) та обґрунтовано доцільність організації їх виробництва.

4. На підставі результатів фізико-хімічних, кристалографічних та фармако-технологічних досліджень СЕШБ із використанням методу математичного планування експерименту, зокрема латинського квадрата третього порядку, обґрунтовано вибір допоміжних речовин (МКЦ, гранулак 200, натрію кроскармелоза, ПВП, крохмаль кукурудзяний, кальцію стеарат, тальк, аеросил) і технологію таблеток СЕШБ з використанням методу вологої грануляції. Досліджено вплив кожної окремої речовини на основні показники гранул і на властивості таблеткової маси, для чого використано метод випадкового балансу, на основі якого було сплановано склад 16 серій із різним вмістом допоміжних речовин і середньою масою таблеток, які виступали кількісними факторами. Обґрунтовано вміст кожної окремої речовини, оптимізовано склад і технологію таблеток, для чого вивчено три кількісних фактори на п'яти рівнях із використанням симетричного ротатбельного композиційного уніформ-плану другого порядку, за рахунок чого обґрунтовано склад таблеток.

5. Досліджено кінетику сушіння грануляту в різних типах сушарок та вивчено оптимальні режими сушки псевдозрідження: температура 55–60°C, швидкість повітря від 1,5 до 3,5 м³/хв, час сушіння – 35 хв. Відсутність взаємодії між компонентами у складі гранул і таблеток встановлено термогравіметричним аналізом. Для забезпечення оптимального режиму роботи таблет-преса досліджено вплив питомого тиску пресування (від 120 до 250 МПа) на основні фармако-технологічні показники якості таблеток. Одержані результати були використані для розробки проєкту технологічного регламенту на виробництво нового фармацевтичного препарату. Технологію таблеток на основі СЕШБ апробовано в умовах промислового виробництва НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», м. Київ.

6. Науково обґрунтовано та підтверджено біофармацевтичними дослідженнями придатність до застосування ПКШБ як АФІ нового ЛЗ із ноотропною

та седативною дією у вигляді капсул. Уперше на основі проведених експериментальних досліджень розроблено склад і технологію твердих желатинових капсул. У процесі дослідження обґрунтовано спосіб подрібнення рослинної сировини – вальцювання, залежність між фракційним складом і фармакотехнологічними показниками ПКШБ; встановлено біодоступність БАР за допомогою біорелевантних середовищ (вміст суми флавоноїдів, що вивільняються у перерахунку на байкалін, становить 26%). Технологію оригінального препарату у формі капсул апробовано в умовах промислового виробництва НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», м. Київ.

7. Розроблено та валідовано методики ідентифікації та кількісного визначення БАР у запропонованих таблетках та капсулах. Якісне визначення діючої речовини в таблетках і капсулах слід проводити методом ТШХ за виявленням суми флавоноїдів та за УФ – спектром поглинання, кількісний аналіз шляхом визначення суми флавоноїдів спектрофотометричним методом за довжини хвилі 297 нм у перерахунку на байкалін. Проведено валідацію методики кількісного визначення суми флавоноїдів у розроблених препаратах, визначено терміни придатності, умови зберігання та вид упаковки – 2 роки за температури зберігання 15–25 °С у контурній чарунковій упаковці.

8. На підставі аналізу асортименту дерматологічних ЛЗ з антимікробними властивостями обґрунтовано доцільність його розширення за рахунок ЛЗ на основі БАР лікарських рослин. У результаті проведених комплексних досліджень розроблено склад і технологію емульгелю на основі БАР СЕШБ з антибактеріальною, протизапальною та ранозагоювальною дією. Основою цього ЛЗ є 20 % емульсія олії кукурудзяної у гідрофільному гелі, утвореному карбополом марки Ultrez 10 NF, у концентрації 1,5 %. Емульгатором емульсії є Prolipid 141™, консервантом – еуксил, який володіє широким спектром антимікробної активності.

9. Розроблено проекти МКЯ і технологічної документації на виробництво таблеток із СЕШБ (під умовною назвою «Скутекс») та желатинових капсул з ПКШБ (під умовною назвою «Скутелла») й апробовано їх в промислових умовах НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», м. Київ.

10. Фармакологічними дослідженнями, порівнянно з препаратом гінкго дволопатевого «Білобіл», доведено, що таблетки СЕШБ чинять загальностимулюючий вплив на локомоторну активність та орієнтовно-дослідницьку діяльність у тесті «відкритого поля», а також вибірково пригнічують емоційні реакції; виявляють виражену ноотропну (антиамнестичну) активність, тенденцію до антидепресивної, анксиолітичної та антигіпоксичної дії. Капсули ПКШБ мають виражений седативний ефект; виявляють виражену ноотропну, протитривожну та вірогідну антигіпоксичну дію.

11. Фармакологічні дослідження 2 % емульгелю на основі шоломниці байкальської екстракту сухого засвідчили відсутність токсичного впливу за умов короткотривалої дії за двома шляхами уведення (внутрішньошлунковому та на шкірному нанесенні) на двох видах лабораторних тварин (мишах і щурах). Вивчено протизапальну активність та встановлено здатність впливати на 2 стадію запалення – ексудацію. Установлено репаративну активність та антимікробну дію. Проведено контроль якості отриманого емульгелю впродовж 27 місяців, який за

всіма показниками відповідає вимогам ДФУ. За результатами отриманих даних складено проєкт МКЯ. Технологію емульгелю апробовано в умовах промислового виробництва ТОВ «Леда», м. Харків.

12. Окремі фрагменти дисертаційної роботи упроваджено у роботу наукових лабораторій та освітній процес фармацевтичних і медичних ЗВО України й Узбекистану.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у фахових виданнях

1. Сліпченко Г. Д., Рубан О. А. Дослідження зі створення м'якого лікарського засобу з сухим екстрактом шоломниці байкальської. *Фармацевтичний часопис*. № 1. 2020. С. 21-27. (Особистий внесок: постанова завдання, виготовлення зразків, проведення експериментальних досліджень, обробка результатів та написання статті).

2. Slipchenko G. D., Osolodchenko T. P., Ruban O. A. Study of antibacterial properties of the emulgel with scutellaria baicalensis extract. *Annals of Mechnikov Institute*. 2019. № 4. P. 45-50. (Особистий внесок: участь у постанові завдання, виготовленні зразків, у проведенні експериментальних досліджень, обробці результатів та підготовці статті).

3. Сліпченко Г. Д., Рубан О. А., Єрмоєнко Р. Ф., Остапець М. О. Експериментальне вивчення фармакологічної активності та токсикологічних характеристик нового гелю на основі шоломниці байкальської. *Фітотерапія. Часопис*. № 4. 2019. С. 50-54. (Особистий внесок: участь у постанові завдання, виготовленні зразків, у проведенні експериментальних досліджень, обробці результатів та написанні статті).

4. Сліпченко Г. Д. Визначення критичних параметрів технологічного процесу одержання твердих лікарських форм із сухим екстрактом і подрібненими коренями та кореневищами шоломниці байкальської. *Фармацевтичний журнал*. 2019. № 3. С. 56-64.

5. Slipchenko G. D., Ruban O. A., Kolisnyk T. Ye. The study of the expediency of developing a new semi-solid drug based on the extract of *Scutellaria baicalensis*. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2019. Vol. 5, № 4. P. 58-65. (Особистий внесок: постанова завдання, виготовлення зразків, проведення експериментальних досліджень, обробка результатів та написання статті).

6. Slipchenko G., Ruban O., Kutsenko S. Methodological approaches to the design of solid dosage forms of nootropic action on the basis of plant raw materials. *Scientific Journal «ScienceRise: Pharmaceutical Science»*. 2019. № 1(17). P. 32-38. (Особистий внесок: постанова завдання, участь у проведенні експериментальних досліджень, обробці результатів та написанні статті).

7. Сліпченко Г. Д., Півень О. П. Кон'юнктурний аналіз асортименту ноотропних лікарських засобів, зареєстрованих в Україні. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2018. Т. 4, № 2. С. 9-18. (Особистий внесок: участь у постанові завдання, проведенні експериментальних досліджень, літературного пошуку, обробці отриманих результатів та підготовці статті).

8. Galina D. Slipchenko, Olena A. Ruban and Sergiy A. Kutsenko. Investigation

of the effect of specific pressing pressure on the pharmaco-technological parameters of tablets quality. *The Pharma Innovation Journal*. 2018. № 7(2). P. 248-250. (Особистий внесок: постанова завдання, участь у проведенні експериментальних досліджень, обробці результатів та написанні статті).

9. Matviychuk A. V., Slipchenko G. D., Stoletov Y. V., Belik G. V., Ruban O. A., Kutsenko S. A. Comparative characteristics of anti-depressant, anti-hypoxic action and effect on the physical endurance of *Scutellaria baicalensis* drugs. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018. 15(3). 3. P. 360-363. (Особистий внесок: участь у постанові завдання досліджень, проведенні експериментальних досліджень, обробці отриманих результатів та підготовці статті). (Scopus)

10. Сліпченко Г. Д., Грудько В. О., Рубан О. А. Розробка методики спектрофотометричного визначення концентрації розчинів флавоноїдів для вивчення біодоступності суми біологічно активних речовин у капсулах з порошком коренів та кореневищ шоломниці байкальської. *Вісник фармації*. 2017. № 2. С. 31-36. (Особистий внесок: постанова завдання, виготовлення зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, обробці результатів та написанні статті).

11. Slipchenko G. D., Hrudko V.O., Ruban O.A. and Kutsenko S. A. Study of bioavailability of capsules with *Scutellaria baicalensis* roots and rhizomes powder. *The Pharma Innovation Journal*. 2017. № 6(12). P. 294-296. (Особистий внесок: постанова завдання, виготовлення зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, обробці результатів та написанні статті).

12. Слипченко Г. Д., Рубан Е. А. Изучение кинетики сушки таблеточной массы «Скутекс». *Вестник фармации (Беларусь)*. 2016. № 2 (72). С. 30-35. (Особистий внесок: постанова завдання, виготовлення зразків, проведення експериментальних досліджень, обробка результатів та підготовка статті).

13. Сліпченко Г. Д., Штриголь С. Ю., Кудіна О. В., Таран А. В., Рубан О. А. Порівняльне доклінічне дослідження психотропних властивостей препаратів шоломниці байкальської. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2016. № 4-5(50). С. 41-49 (Особистий внесок: участь у постанові завдання, проведенні експериментальних досліджень, обробці результатів та написанні статті)

14. Сліпченко Г. Д., Рубан О. А., Белей Н. М. Оптимізація складу і технології таблеток на основі сухого екстракту шоломниці байкальської. *Фармацевтичний часопис*. 2016. № 1. С. 50-53. (Особистий внесок: планування експерименту, виготовлення зразків, проведення експериментальних досліджень, обробка результатів та підготовка статті).

15. Штриголь С. Ю., Сліпченко Г. Д., Кудіна О. В., Матвійчук А. В., Рубан О. А. Порівняльні доклінічні дослідження антиамнестичних властивостей препаратів шоломниці байкальської. *Фітотерапія, часопис*. 2016. № 4. С. 17-20. (Особистий внесок: участь у постанові завдання, проведенні експериментальних досліджень, обробці результатів та написанні статті).

16. Слипченко Г. Д., Пивень Е. П. Маркетинговое обоснование создания растительного лекарственного препарата в форме капсул. *Азербайджанский фа-*

рмацевтический и фармакотерапевтический журнал. 2015. № 2. С. 33-36. (Особистий внесок: участь у проведенні літературного пошуку, обробці результатів та підготовці статті). (Scopus)

17. Слипченко Г. Д., Бовтенко В. А. Разработка технологии и методов контроля качества таблетированной лекарственной формы из шлемника байкальского. *Фармация Казахстана*. 2014. № 8. С. 50-52. (Особистий внесок: участь у постанові завдання, виготовленні зразків, у проведенні експериментальних досліджень, обробці результатів та підготовці статті).

18. Слипченко Г. Д., Бовтенко В. А. Валидация аналитической методики определения подлинности таблеток с экстрактом шлемника байкальского сухого методом тонкослойной хроматографии. *Vestnik of the South-Kazakhstan state pharmaceutical academy*. 2014. № 3(68). Т. II. С. 53-57. (Особистий внесок: постанова завдання, участь у проведенні експериментальних досліджень, обробці результатів та підготовці статті).

19. Сліпченко Г. Д., Басакіна І. І. Дослідження з вибору допоміжних речовин при розробці препарату з рослинної сировини для поліпшення інтеграційної діяльності головного мозку. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2012. № 2(9). С. 97-101. (Особистий внесок: постанова завдання, виготовлення зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, обробці результатів та підготовці статті).

20. Сліпченко Г. Д., Белей Н. М. Дослідження впливу вмісту допоміжних речовин у складі таблеток «СКУТЕКС» на їх основні показники і на властивості маси для таблетування. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2012. Вип. 21. С. 359-365. (Особистий внесок: постанова планування експерименту, виготовлення зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, обробці результатів та підготовці статті).

21. Півень О. П., Сліпченко Г. Д. Перспективи створення та виробництва лікарських засобів ноотропної дії із сировини рослинного походження. *Фармацевтичний журнал*. 2012. № 4. С. 23-26. (Особистий внесок: участь у проведенні експериментальних досліджень, обробці результатів та підготовці статті).

22. Сліпченко Г. Д. Комплексна оцінка реологічних властивостей подрібненої сировини шоломниці байкальської. *Фармацевтичний журнал*. 2012. № 5. С. 58-62.

23. Сліпченко Г. Д., Бондаренко О. В., Казарінов М. О., Пашнева Р. О. Розробка твердих лікарських форм на основі рослинної сировини. *Фармацевтичний часопис*. 2010. № 3(15). С. 28-30. (Особистий внесок: проведення літературного пошуку, виготовлення зразків, узагальнення отриманих даних, участь у написанні статті).

24. Сліпченко Г. Д. Деякі технологічні аспекти розробки твердих лікарських форм на основі шоломниці байкальської. *Фармаком*. 2009. № 1. С. 83-86.

25. Сліпченко Г. Д., Казарінов М. О., Пашнев П. Д. Розробка препарату «Скутелла» у формі твердих желатинових капсул на основі шоломниці байкальської. *Збірник наук. праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2009. Вип. 18. С. 391-395. (Особистий внесок: проведення експериментальних досліджень, аналіз отриманих даних, написання статті).

Патенти

26. Фармацевтична композиція ноотропної дії: пат. 129790 України. Сліпченко Г. Д., Рубан О. А., Штриголь С. Ю., Кудіна О. В. № у 2018 05553; заявл. 21.05.2018; опубл. 12.11.2018; Бюл. № 21. 4 с. (*Особистий внесок: планування патентного пошуку, розробка складу і технології, підготовка формули та опису до патенту*).

27. Фармацевтична композиція для поліпшення інтеграційної діяльності головного мозку у формі таблеток: пат. 129791 України. Сліпченко Г. Д., Рубан О. А., Штриголь С. Ю., Кудіна О. В. № у 2018 05554; заявл. 21.05.2018; опубл. 12.11.2018; Бюл. № 21. 3 с. (*Особистий внесок: планування патентного пошуку, розробка складу і технології, підготовка формули та опису до патенту*).

28. Спосіб фармакологічної корекції патологічних станів, що ґрунтуються на гіпоксії: пат. 134728 України. Сліпченко Г. Д., Рубан О. А., Штриголь С. Ю., Кудіна О. В. № а201812479 ; заявл. 17.12.18; опубл. 10.06.2019; Бюл. № 11. 3 с. (*Особистий внесок: планування патентного пошуку, виготовлення зразків, участь у проведенні експериментальних досліджень, підготовка формули та опису до патенту*).

29. Патент на винахід України МПК А61К 9/06 (2006.01), А61К 36/539 А61Р 17/02. Емульгель для лікування II та III фаз ранового процесу на основі рослинної сировини. Сліпченко Г. Д., Рубан О. А., Єрмоєнко Р. Ф., Остапець М. О. № а 2019 11044; заявл. 11.11.2019; опубл. 10.06.20, Бюл. № 11. (*Особистий внесок: участь у патентному пошуку, виготовлення зразків, проведення експериментальних досліджень, підготовка формули та опису до патенту*).

Інформаційні листи

30. Рубан О. А., Сліпченко Г. Д., Грудько В. О. Методики кількісного визначення сухого екстракту шоломниці байкальської у складі таблеток «Скутекс»: інформ. лист. № 107-2019. Київ, 2019. 3 с. (*Особистий внесок: узагальнення даних та написання інформаційного листа*).

Методичні рекомендації

31. Сліпченко Г. Д., Рубан О. А. Технологічні підходи до створення таблеток на основі рослинних екстрактів : наук.-метод. рек. Харків : НФаУ, 2018. 43 с. (*Особистий внесок: планування змісту, узагальнення даних, участь у написанні відповідних розділів методичних рекомендацій*).

32. Сліпченко Г. Д., Рубан О. А. Технологічні підходи до створення капсул на основі нативної рослинної сировини : наук.-метод. рек. Харків : НФаУ, 2018. 16 с. (*Особистий внесок: планування змісту, узагальнення даних, участь у написанні відповідних розділів методичних рекомендацій*).

Авторські свідоцтва на твір

33. А. с. 86845. Технологічні підходи до створення таблеток на основі рослинних екстрактів: метод. рек. / Г. Д. Сліпченко, О. А. Рубан №. 86845; публ. 15.03.2019.

34. А. с. 83776. Технологічні підходи до створення капсул на основі нативної рослинної сировини: метод. рек. / Г. Д. Сліпченко, О. А. Рубан № 83776; публ. 18.12.2018.

Публікації в інших виданнях

35. Казарінов М. О., Пашнєва Р. О., Сліпченко Г. Д. та ін. Тверді лікарські засоби: Підсумки та перспективи розробок ДП «ДНЦЛЗ». *Фармаком.* 2005. № 2/3. С. 18-24.

36. Сліпченко Г. Д., Казарінов М. О., Литвиненко В. І., Пашнєва Р. О. Розробка нових фітохімічних препаратів на основі рослинної сировини. *«Вісник фармації».* 2007. № 4(52). С. 20-22.

37. Slipchenko G., Pashnev P. Optimization of the technology and composition of «Skutex» tablets. *Health as factor of quality and lifetime of biological species.* Materials digest of the XXXVIII International Research and Practice Conference and the III stage of the Championship in medicine, pharmaceuticals and veterinary sciences. London, December 05- December 10, 2012. P. 88-91.

38. Slipchenko G. D. Development of new drugs of plant origin with nootropic action. *Сборник научных трудов SWorld: материалы Междунар. науч.-практ. конф. «Современные проблемы и пути их решения в науке, транспорте, производстве и образовании 2012».* Вып. 4. Том 44. Одесса : КУПРИЕНКО, 2012. С.11-13.

39. Slipchenko G. Thermogravimetric researches of operating and auxiliary substances at development of the plant-based preparation on basis of scutellaria baicalensis. *European Applied Sciences.* Germany № 2-2. 2013. P. 72-74.

Тези доповідей

40. Сліпченко Г. Д., Казарінов М. О., Литвиненко В. І., Пашнєва Р. О. Розробка нових оригінальних препаратів на основі шоломниці байкальської. *Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України* : матеріали VI Нац. з'їзду фармацевтів України, м. Харків, 28-30 верес. 2005 р. Харків : НФаУ, 2005. С. 713-714.

41. Слипченко Г. Д., Казарінов Н. А., Пашнєва Р. А. Перспективы создания твердых лекарственных форм из растительного сырья. *Всеукраїнський конгрес «Сьогодення та майбутнє фармації»* : тези допов., м. Харків, 16-19 квіт. 2008 р. Харків, 2008. С. 305.

42. Сліпченко Г. Д., Пашнєва Р. О. Дослідження з метою створення препаратів з шоломниці байкальської. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології* : матеріали Першої наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 20-21 листоп. 2008 р. Харків : НФаУ, 2008. С. 34-38.

43. Slipchenko G. D., Kazarinov N. A. Choice of optimum mode drying and pressure of pressing at receipt phytochemical as pills. *Фармацевтична технологія. Історія розвитку та погляд у майбутнє* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 26 листоп. 2008 р., Харків, 2008. С. 44-51.

44. Сліпченко Г. Д., Пашнев П. Д., Малиновська С. А. Розробка нових препаратів на основі рослинної сировини. *Фармація України. Погляд у майбутнє* :

матеріали VII Нац. з'їзду фармацевтів України, м. Харків, 15-17 верес. 2010 р., Харків : НФаУ, 2010. С. 549.

45. Слипченко Г. Д. Создание твердых лекарственных средств на основе растительного сырья. *Современная медицина и фармацевтика : анализ и перспективы развития* : материалы II Междунар. науч.-прак. конф., Москва, 2012. С. 159-161.

46. Слипченко Г. Д. Визначення оптимального фракційного складу подрібненої сировини. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології* : матеріали III наук.-прак. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 21-23 листоп. 2012 р. Харків, 2012. С. 153-154.

47. Слипченко Г. Д., Литвиненко В. І, Пашнєв П. Д. Шоломниця байкальська – перспективна вітчизняна сировина. *Биологически активные вещества: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения* : материалы IV науч.-прак. конф., Новый Свет, 27 мая - 1 июня 2013 г. Новый Свет, Крым, Украина, 2013. С. 343.

48. Слипченко Г. Д. Качественное и количественное определение действующего вещества в растительном ноотропе. *Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации* : материалы науч.-прак. конф., г. Ташкент, 2013 г. Ташкент, 2013. С. 30-31.

49. Півень О. П., Слипченко Г. Д. Маркетингове обґрунтування виробництва лікарських препаратів ноотропної дії з шоломниці байкальської. *Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики* : матеріали Міжнар. наук.-прак. Internet-конференції, м. Харків, 28-29 берез. 2013 р. Харків : НФаУ, 2013. С. 220-221

50. Слипченко Г. Д., Пашнєв П. Д. Розробка технології та методів контролю якості таблеток на основі рослинної сировини. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин* : матеріали I Міжнар. наук.-прак. internet-конф., м. Харків, 7-8 листоп. 2014 р. Харків : НФаУ, 2014. С. 259.

51. Півень О. П., Слипченко Г. Д. Дослідження ринку та обґрунтування створення вітчизняного рослинного лікарського препарату у формі капсул. *Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики* : матеріали II Міжнар. наук.-прак. internet-конф., м. Харків, 27-28 берез. 2014 р. Харків : НФаУ, 2014. С. 252 -254.

52. Слипченко Г. Д. Исследование влияния вспомогательных веществ в составе таблеток на их основные показатели и свойства массы для таблетирования. *Достижения и перспективы развития медицинской науки* : материалы IX годич. науч.-прак. конф. молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с междунар. участием, г. Душанбе, 25 апр. 2014 г., Душанбе, 2014. С. 273.

53. Слипченко Г. Д., Пашнєв П. Д., Бовтенко В. А. Проведение валидации аналитической методики определения подлинности таблеток с экстрактом шлемника. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* : матеріали IV наук.-прак. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 16–17 жовт. 2014 р. Харків : НФаУ, 2014. С. 267.

54. Слипченко Г. Д. Валидация аналитической методики определения подлинности флавоноидов в таблетках методом тонкослойной хроматографии.

Современная фармация: проблемы и перспективы развития : матеріали V Межрегион. науч.-практ. конф. с междунар. участием, г. Владикавказ, 29-30 мая 2015 г. Владикавказ, 2015. С.139-140.

55. Сліпченко Г. Д., Рубан О. А., Грудько О. В. Визначення біодоступності флавоноїдів порошку кореню шоломниці байкальської. *Фармація XXI століття : Тенденції та перспективи* : матеріали VIII Нац. з'їзду фармацевтів України, м. Харків, 13-16 верес. 2016 р. : у 2 т. Харків : НФаУ, 2016. Т.1. С. 281.

56. Півень О. П., Сліпченко Г. Д. Український ринок ноотропних лікарських засобів і перспективи створення інноваційних препаратів. *Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки та логістики* : матеріали V наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 20-21 квіт. 2017 р., Харків : НФаУ, 2017. С. 235-238.

57. Півень О. П., Сліпченко Г. Д. Аналіз конкурентного середовища на українському ринку лікарських препаратів. *Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки та логістики* : матеріали VI наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 25–26 жовт. 2018 р., Харків : НФаУ, 2018. С. 105-107.

58. Сліпченко Г. Д., Осолодченко Т. П., Рубан О. А. Дослідження антибактеріальних властивостей емульгелю. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали IV Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 14-15 листоп. 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. С. 176-177.

59. Сліпченко Г. Д., Єрмоменко Р. Ф., Рубан О. А. Вивчення фармакологічної активності 2 % гелю на основі шоломниці байкальської. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція* : матеріали II наук.-практ. інтернет-конференції з міжнар. участю, м. Харків, 21 листоп. 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. С. 329-330.

АНОТАЦІЯ

Сліпченко Г. Д. Наукове та експериментальне обґрунтування створення лікарських засобів на основі рослинної сировини та екстракту шоломниці байкальської. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація. – Національний фармацевтичний університет МОЗ України, Харків, 2021.

Дисертаційна робота присвячена обґрунтуванню науково-методологічного підходу до створення фармацевтичних препаратів на основі біологічно активних речовин (БАР) лікарської рослинної сировини (ЛРС) та розробці складу і технології нових оригінальних фітопрепаратів у формі таблеток, капсул та емульгелю з шоломниці байкальської.

Уперше на підставі фізико-хімічних, біофармацевтичних, фармакотехнологічних і фармакологічних досліджень із використанням методів математичного планування експерименту обґрунтовано склад і технологію таблеток з ноотропною і седативною дією на основі шоломниці байкальської коренів екстракту сухого (СЕШБ).

На основі подрібненої ЛРС – шоломниці байкальської коренів (ПКШБ) –

розроблено склад і технологію капсул з ноотропною і седативною дією. Для підтвердження біодоступності розробленого препарату проведено дослідження вивільнення БАР (суми флавоноїдів) із використанням біорелевантних середовищ.

Із використанням СЕШБ як АФІ розроблено склад і технологію емульгелю з антитимікробною, протизапальною та репаративною дією.

Установлено залежність фармакологічної активності розроблених препаратів від лікарської форми і виду використаної сировини (екстракту сухого та подрібненої нативної сировини шоломниці байкальської коренів) та доведено виражену антиамнестичну дію таблеток (на основі СЕШБ) і капсул (ПКШБ), а також антидепресивну, анксиолітичну та седативну дію таблеток, протитривожну та антигіпоксичну дію капсул. Фармакологічними дослідженнями уперше доведено репаративну та протизапальну дію одержаного емульгелю на основі СЕШБ.

Досліджено властивості розроблених препаратів, запропоновано методики контролю їх якості, визначено умови і терміни зберігання. Опрацьовано необхідну нормативно-технічну документацію та проекти методів контролю якості (МКЯ), які апробовано у промислових умовах ПАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», м. Київ (таблетки та капсули); ТОВ «Леда», м. Харків (емульгель).

Розроблено теоретично-експериментальні підходи до створення ЛП на основі рослинної сировини, а саме: методичні рекомендації «Технологічні підходи до створення капсул на основі нативної рослинної сировини» і «Технологічні підходи до створення таблеток на основі рослинних екстрактів», затверджені ПК «Фармація» МОЗ і НАМН України та Вченою радою НФаУ.

Ключові слова: ноотропні препарати, рослинна сировина, *Scutellaria baicalensis*, капсули, таблетки, емульгель, реопараметри, склад, технологічний процес, стабільність, валідація, критичні параметри.

АННОТАЦІЯ

СЛИПЧЕНКО Г. Д. Научное и экспериментальное обоснование создания лекарственных средств на основе растительного сырья и экстракта шлемника байкальского. – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – технология лекарств, организация фармацевтического дела и судебная фармация. – Национальный фармацевтический университет МЗ Украины, Харьков, 2021.

Диссертационная работа посвящена обоснованию научно-методического подхода к созданию фармацевтических препаратов на основе биологически активных веществ (БАВ) лекарственного растительного сырья (ЛРС) и разработке состава и технологии новых оригинальных фитопрепаратов в форме таблеток, капсул и эмульгеля на основе шлемника байкальского.

Впервые на основании физико-химических, биофармацевтических, фармакотехнологических и фармакологических исследований с применением методов математического планирования эксперимента, обоснованы состав и технология

таблеток с ноотропным и седативным действием на основе шлемника байкальского корней экстракта сухого (СЭШБ).

На основе измельченного ЛРС – шлемника байкальского корней (ИКШБ) – разработаны состав и технология твердых желатиновых капсул с ноотропной и седативной активностью. Для подтверждения биодоступности разработанного препарата проведено исследование высвобождения БАВ (суммы флавоноидов) с использованием биорелевантных сред.

С использованием СЭШБ как АФИ разработаны состав и технология эмульгеля с антимикробным, противовоспалительным и репаративным действием.

Установлена зависимость фармакологической активности разработанных препаратов от лекарственной формы и вида использованного сырья (экстракта сухого и измельченного нативного сырья шлемника байкальского корней) и доказано выраженное антиамнестическое действие таблеток (на основе СЭШБ) и капсул (ПКШБ), а также антидепрессивное, анксиолитическое и седативное действие таблеток, противотревожное и антигипоксическое действие капсул. Фармакологическими исследованиями впервые доказано репаративное и противовоспалительное действие полученного эмульгеля на основе СЭШБ.

Исследованы свойства разработанных препаратов, разработаны методики контроля их качества, изучены условия и сроки хранения, разработаны необходимая нормативно-техническая документация и проекты методов контроля качества (МКЯ), которые апробированы в промышленных условиях ПАО НПЦ «Борщаговский химико-фармацевтический завод», г. Киев (таблетки и капсулы); ООО «Леда», г. Харьков (эмульгель).

Разработаны теоретически-экспериментальные подходы к созданию лекарственных препаратов на основе растительного сырья, а именно: методические рекомендации «Технологічні підходи до створення капсул на основі нативної рослинної сировини» і «Технологічні підходи до створення таблеток на основі рослинних екстрактів», утвержденные ПК «Фармация» МЗ и НАМН Украины и ученым советом НФаУ.

Ключевые слова: ноотропные препараты, растительное сырье, *Scutellaria baicalensis*, капсулы, таблетки, эмульгель, реопараметры, состав, технологический процесс, стабильность, валидация, критические параметры.

SUMMARY

Slipchenko H. D. Scientific and experimental substantiation of creation of medicinal products based on vegetable raw materials and extract of *Scutellaria baicalensis*. – Qualifying scientific work on manuscript copyright.

The dissertation thesis for the degree of Doctor of Pharmaceutical Sciences in specialty 15.00.01 "Technology of Drugs, Organization of Pharmaceutical Business and Forensic Pharmacy". – National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2021.

The dissertation is devoted to the substantiation of a scientific and methodological approach to the creation of pharmaceutical preparations based on biologically active substances (BAS) of medicinal plant raw materials (PRM) and the development of

composition and technology of new original phytopreparations in the form of tablets, capsules, and emulgel from *Scutellaria baicalensis*.

Increasing workload and constant stress force people to use special groups of medicinal products (MP), which is the basis for the creation of drugs with nootropic and sedative effects. No less important is the creation of highly effective wound healing medicines.

According to the literature, the prospects of creating solid dosage forms based on *Scutellaria baicalensis* to expand the range of plant-origin nootropic drugs with a sedative effect and the creation of an emulgel for wound healing have been established. The analysis of the current state of production of solid dosage forms - tablets and capsules has been performed. Excipients used in the production of tablets and capsules based on plant raw materials, extracts, and the prospects of using the technological process of production - granulation have been reviewed. The course of the wound process has been considered and the expediency of creating an effective plant-based emulgel for the treatment of phases II and III of the wound process has been proven.

For the first time based on physicochemical, biopharmaceutical, pharmacotechnological, and pharmacological researches with the use of methods of mathematical planning of experiment the composition and technology of tablets with nootropic and sedative action based on *Scutellaria baicalensis* roots dry extract (SBDE) have been justified. Critical parameters for qualitative validation of the drug have been determined.

The composition and technology of capsules with nootropic and sedative action have been developed based on crushed PRM - *Scutellaria baicalensis* roots (SBCR). To confirm the bioavailability of the developed drug, a study of the release of BAS (the amount of flavonoids) has been performed using biorelevant media.

Using SBDE as API, the composition and technology of emulsion with antimicrobial, anti-inflammatory and reparative action were developed.

The dependence of the pharmacological activity of the developed drugs on the dosage form and type of raw materials used (dry extract and crushed native raw material of *Scutellaria* roots) has been established and the pronounced anti-amnesic effect of tablets (based on SBDE) and capsules (SBCR), as well as antidepressant, antioxidant, anti-anxiety and anti-hypoxic effect of capsules, have been proven. Pharmacological studies have for the first time proved the reparative and anti-inflammatory effect of the obtained SBDE-based emulgel.

The properties of the developed drugs are investigated, the methods of their quality control are offered, the conditions and terms of storage are determined. Necessary reference documentation and drafts of quality control methods (QCM) were developed, which were tested in industrial conditions of PJSC SPC "Borshchahiv Chemical-Pharmaceutical Plant", Kyiv (tablets and capsules); LLC "Leda", Kharkiv (emulgel).

Theoretical and experimental approaches to the creation of medicinal products based on plant raw materials, namely: guidelines "Technological approaches to the creation of capsules based on native plant materials" and "Technological approaches to the creation of tablets based on plant extracts", have been developed and were approved by the PC "Pharmacy" and the NAMS of Ukraine and the Academic Council of the NUPh.

The novelty of the research is protected by a patent for an invention and 3 utility model patents of Ukraine. The scientific novelty of the results of dissertation research is confirmed by obtaining a certificate from the State Intellectual Property Service of Ukraine on the registration of copyright to the work on methodological recommendations. The research results are introduced into the educational and scientific process of higher education institutions of pharmaceutical profile of Ukraine and Uzbekistan.

Key words: nootropic drugs, plant raw materials, *Scutellaria baicalensis*, capsules, tablets, emulgel, rheoparameters, composition, technological process, stability, validation, critical parameters

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АТС – анатомо-терапевтично-хімічна класифікація
БАР – біологічно активні речовини
БАВ – биологически активные вещества
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
ГЕЦ – гідроксіетилцелюлоза
ДФУ – Державна фармакопея України
ИКШБ – шлемника байкальського измельченные корни
ЛЗ – лікарський засіб
ЛП – лікарський препарат
ЛРС – лікарська рослинна сировина (лекарственное растительное сырье)
МКЦ – мікрокристалічна целюлоза
МКЯ – методи контролю якості
МОЗ – Міністерство охорони здоров'я
МС – механічна стабільність
НАМН – Національна академія медичних наук
НВЦ – науково-виробничий центр
НФаУ – Національний фармацевтичний університет
ПАТ – публічне акціонерне товариство
ПВП – полівінілпіролідон
ПЕГ – поліетиленгліколь
ПКШБ – подрібнені шоломниці байкальської корені
РС – рослинна сировина
РСЗ – робочий стандартний зразок
СЕШБ – шоломниці байкальської екстракт сухий
СЭШБ –шлемника байкальського корені экстракта сухого
ТОВ – товариство з обмеженою відповідальністю
ТШХ – тонкошарова хроматографія

Підписано до друку 05.04.2021 р. Формат 60x84/16.

Ум. друк. арк. 2,75. Тираж 100 пр.

Національний фармацевтичний університет
вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи серії ДК № 3420 від 11.03.2009