

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА ДИЗАЙНУ
Факультет хімічних та біофармацевтичних технологій
Кафедра промислової фармації

Дипломна магістерська робота

на тему Фармацевтична розробка лікарського засобу противірусної дії на основі лікарської рослинної сировини у формі таблеток

Виконала: студентка групи МгЗХФ-20

спеціальності 226 Фармація, промислова
фармація

освітньої програми Промислова фармація

Аліна САМОЙЛЕНКО

Керівник к.т.н., доц. Ганна ТАРАСЕНКО

Рецензент к.х.н., доц. Тетяна ПАЛЬЧЕВСЬКА

Київ 2021

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА ДИЗАЙНУ

Інститут, факультет Хімічних та біофармацевтичних технологій

Кафедра Промислової фармації

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація

Освітня програма Промислова фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри промислової фармації
д.фарм.наук, професор Владислав СТРАШНИЙ

« ____ » _____ 2021 року

ЗАВДАННЯ НА ДИПЛОМНУ МАГІСТЕРСЬКУ РОБОТУ СТУДЕНТУ

САМОЙЛЕНКО АЛІНІ МИКОЛАЇВНІ

1. Тема роботи Фармацевтична розробка лікарського засобу протівірусної дії на основі лікарської рослинної сировини у формі таблеток

Науковий керівник роботи Тарасенко Ганна Вікторівна, к.т.н., доцент затверджені наказом вищого навчального закладу від “04” жовтня 2021 р. № 286

2. Строк подання студентом роботи 08.12.2021 р.

3. Вихідні дані до роботи: наукова та науково-практична література, патенти, статті, законодавчі, нормативні й нормативно-правові акти та документи, аналіз асортименту фармацевтичного ринку України протівірусних лікарських засобів для лікування гострих респіраторних та грипоподібних захворювань синтетичного походження та на основі рослинної сировини і екстрактів з лікарської рослинної сировини, вивчення їх складу, аналіз лікарських форм та технологій виробництва.

4. Зміст дипломної роботи (перелік питань, які потрібно розробити) маркетингові дослідження фармацевтичного ринку України протівірусних лікарських засобів для лікування гострих респіраторних та грипоподібних синтетичного походження та на основі лікарської рослинної сировини; вивчення наукової літератури, статей та патентів за темою магістерської роботи; фармацевтична розробка лікарського засобу протівірусної дії на основі лікарської рослинної сировини; розробка складу та вибір допоміжних речовин; розробка технології виробництва протівірусного лікарського засобу у формі таблеток на основі лікарської рослинної сировини; розробка нормативно-аналітичної документації та методик контролю якості готового лікарського засобу для забезпечення якості готового лікарського засобу.

5. Консультанти розділів дипломної магістерської роботи

Розділ	Ім'я, прізвище та посада консультанта	Підпис, дата	
		Завдання видав	Завдання прийняв
Теоретичний	Ганна ТАРАСЕНКО к.т.н, доцент		
Дослідницько-аналітичний	Ганна ТАРАСЕНКО к.т.н, доцент		
Проектно-рекомендаційний	Ганна ТАРАСЕНКО к.т.н, доцент		

6. Дата видачі завдання 20.09.2021 р.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ п/п	Назва етапів дипломної магістерської роботи	Термін виконання етапів	Примітка про виконання
1.	ВСТУП	20.09 – 27.09.2021	
2.	Розділ 1 Актуальність розробки лікарських засобів противірусної дії на основі рослинної сировини	28.09 – 11.10.2021	
3.	Розділ 2 Розробка складу противірусного лікарського засобу на основі рослинної сировини	12.10 – 25.10.2021	
4.	Розділ 3 Розробка технології виробництва противірусного лікарського засобу у формі таблеток	26.10 - 08.11.2021	
5.	Висновки	09.11.-15.11.2021	
6.	Оформлення дипломної магістерської роботи	16.11.-22.11.2021	
7.	Здача дипломної магістерської роботи на кафедру для рецензування.	23.11.-02.12.2021	
8.	Перевірка дипломної магістерської роботи на наявність ознак плагіату	03.12-05.12.2021	
9.	Подання дипломної магістерської роботи у відділ магістратури для перевірки виконання додатку до індивідуального навчального плану.	05.12-07.12.2021	
10.	Подання дипломної магістерської роботи на затвердження завідувачу кафедри	08.12-10.12.2021	

Студент _____

Науковий керівник роботи _____

Директор НМЦУПФ _____

Аліна САМОЙЛЕНКО

Ганна ТАРАСЕНКО

Олена ГРИГОРЕВСЬКА

АНОТАЦІЯ

Самойленко А.М. Фармацевтична розробка лікарського засобу противірусної дії на основі лікарської рослинної сировини у формі таблеток. – Рукопис.

Дипломна магістерська робота за спеціальністю 226 – Фармація, промислова фармація. – Київський національний університет технологій та дизайну, Київ, 2021 рік.

Дипломну магістерську роботу присвячено фармацевтичній розробці складу та технології виробництва лікарського засобу противірусної дії на основі лікарської рослинної сировини. На основі проведеного аналізу асортименту противірусних препаратів на фармацевтичному ринку України встановлено доцільність розробки лікарського засобу рослинного походження вітчизняного виробництва для лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій та грипоподібних захворювань у формі таблеток. В роботі обґрунтовано склад та проведено вибір допоміжних речовин виробництва таблеток на основі подрібненої рослинної сировини методом вологого гранулювання, проведено вивчення реологічних характеристик та технологічних показників таблеткової маси, а також досліджено фармако-технологічні показники готового лікарського засобу, розроблено технологію виробництва препарату та специфікацію на готовий продукт, проведено вибір основного та допоміжного обладнання для здійснення технологічного процесу виробництва таблеток, запропоновано план проведення валідації технологічного процесу та визначено ризики для якості лікарського засобу.

Ключові слова: гострі респіраторні вірусні захворювання, лікарська рослинна сировина, противірусні препарати, таблетки, технологія виробництва.

ABSTRACT

A. Samoilenko. Pharmaceutical development of an antiviral drug based on medicinal plant raw materials in the form of tablets. – Manuscript.

226 – Pharmacy, Industrial Pharmacy. – Kyiv National University of Technologies and Design, Kyiv, 2021.

The master's thesis is devoted to the pharmaceutical development of the composition and production technology of antiviral drugs based on medicinal plant raw materials. Based on the analysis of the range of antiviral drugs in the pharmaceutical market of Ukraine the feasibility of developing of domestic produced herbal medicine in the form of tablets for the acute respiratory viral infections and influenza-like diseases treatment was established. The research justifies the composition and the choice of excipients for the manufacturing of based on crushed herbal raw materials tablets by wet granulation method. Studies of rheological characteristics and technological parameters of the tablet mass, as well as the pharmaco-technological indicators of the finished drug were carried out. Production technology of the drug and a finished product specification were developed. The selection of the main and auxiliary equipment for the implementation of tablet manufacturing technological process was carried out. Validation plan for the manufacturing process was proposed and the quality risks of the medicinal product were identified.

Keywords: acute respiratory viral diseases, medicinal herbal raw material, antiviral drugs, tablets, manufacturing technology.

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

АФІ	Активний фармацевтичний інгредієнт
БАР	Біологічно активна речовина
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ГЗП	Грипоподібні захворювання
ГРВІ	Гострі респіраторні вірусні інфекції
ДФУ	Державна фармакопея України
ДР	Допоміжні речовини
ЛЗРП	Лікарський засіб рослинного походження
ЛЗ	Лікарський засіб
ЛП	Лікарський препарат
ЛРС	Лікарська рослинна сировина
ЛФ	Лікарська форма
МОЗ	Міністерство охорони здоров'я
ПВП	Полівінілпіролідон
СОП	Стандартна операційна процедура
ТГРІ	Тяжкі гострі респіраторні інфекції
ТШХ	Тонкошарова хроматографія
АТС	Anatomical Therapeutic Chemical
САРА	Corrective action and preventive action
GMP	Good Manufacturing Practice

ЗМІСТ

ВСТУП.....	10
РОЗДІЛ 1 АКТУАЛЬНІСТЬ РОЗРОБКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ПРОТИВІРУСНОЇ ДІЇ НА ОСНОВІ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ.....	14
1.1 Стан захворюваності населення на гострі респіраторні вірусні інфекції та грипоподібні захворювання.....	14
1.2 Застосування противірусних фітопрепаратів для лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій та неспецифічних захворювань органів дихання.....	17
1.3 Ботанічна характеристика, хімічний склад, фармакологічна дія та застосування анісу зірчастого плодів	21
1.4 Ботанічна характеристика, хімічний склад, фармакологічна дія та застосування солодки голої коренів	22
1.5 Ботанічна характеристика, хімічний склад, фармакологічна дія та застосування анісу звичайного плодів	23
1.6 Ботанічна характеристика, хімічний склад, фармакологічна дія та застосування фенхелю звичайного плодів	24
1.7 Ботанічна характеристика, хімічний склад, фармакологічна дія та застосування корицю китайського кори.....	25
1.8 Ботанічна характеристика, хімічний склад, фармакологічна дія та застосування чебрецю звичайного трави.....	27
1.9 Ботанічна характеристика, хімічний склад, фармакологічна дія та застосування гісопу лікарського трави.....	28
1.10 Ботанічна характеристика, хімічний склад, фармакологічна дія та застосування шавлії лікарської трави.....	29
1.11 Ботанічна характеристика, хімічний склад, фармакологічна дія та застосування полину гіркого трави.....	30
1.12 Ботанічна характеристика, хімічний склад, фармакологічна дія та застосування полину звичайного трави.....	31
1.13 Ботанічна характеристика, хімічний склад, фармакологічна дія та застосування ехінацеї пурпурової кореневищ та коренів.....	32
1.14 Ботанічна характеристика, хімічний склад, фармакологічна дія та застосування гвоздики запашної пуп'янок.....	33

1.15 Ботанічна характеристика, хімічний склад, фармакологічна дія та застосування андрографісу волотистого трави.....	35
Висновки до розділу 1.....	37
РОЗДІЛ 2 РОЗРОБКА СКЛАДУ ПРОТИВІРУСНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ НА ОСНОВІ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ.....	38
2.1 Аналіз фармацевтичного ринку України лікарських засобів противірусної дії синтетичного та рослинного походження.....	38
2.2 Маркетингові дослідження противірусних препаратів, імуномодуляторів та імуностимуляторів рослинного походження на ринку України.....	50
2.3 Аналіз технологій виробництва лікарських засобів на основі рослинної сировини у формі таблеток.....	60
2.4 Вибір допоміжних речовини для виробництва таблеток на основі подрібненої рослинної сировини.....	64
2.5 Розробка складу лікарського засобу противірусної дії у формі таблеток на основі лікарської рослинної сировини.....	68
2.6. Вивчення технологічних та фармако-технологічних характеристик виробництва таблеток на основі рослинної сировини.....	75
2.7. Розробка методик контролю якості готових таблеток.....	84
Висновки до розділу 2.....	85
РОЗДІЛ 3 РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА ПРОТИВІРУСНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ У ФОРМІ ТАБЛЕТОК.....	86
3.1 Технологічна схема процесу виробництва таблеток на основі подрібненої рослинної сировини.....	86
3.2 Опис технологічного процесу виробництва таблеток.....	87
3.3 Специфікація обладнання технологічного процесу виробництва таблеток.....	91
3.4 Забезпечення якості продукції відповідно до вимог GMP.....	95
3.5 Управління ризиками для якості.....	101
Висновки до розділу 3.....	105
ВИСНОВКИ.....	106
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	108

ВСТУП

Актуальність теми. Грип та гострі респіраторні вірусні захворювання (ГРВЗ) належать до найпоширеніших інфекцій. Незважаючи на те, що останнім часом існує тенденція до зниження рівня захворюваності на грип, сумарний показник залишається високим і становить 15-16 тис. на 100 тис. населення. За даними ВООЗ, саме грип та гострі респіраторні інфекції (ГРІ) обумовлюють до 40% інфекційних захворювань. Кожна епідемія грипу супроводжується ускладненнями переважно з боку дихальної та нервової систем у вигляді бронхіту, пневмонії, менінгіту та менінгоенцефаліту, у розвитку яких велике значення має неспроможність імунної системи організму боротися із збудниками захворювання [1-2].

Щорічно, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), кожна доросла людина в середньому хворіє на гостру респіраторну вірусну інфекцію (ГРВІ) від 2 до 4 разів на рік, що, безумовно, пов'язано з імовірністю розвитку ускладнень з боку як бронхолегеневої, так і інших систем, високим рівнем тимчасової непрацездатності та матеріальними витратами [3].

Основні симптоми при застуді та грипі виникають у результаті ураження верхніх дихальних шляхів. Серед усіх збудників ГРВІ риновіруси становлять 30-50%, на коронавіруси припадає 10-15%, віруси грипу становлять 5-15% [4].

У разі коли пацієнт вчасно отримує ефективно підібраний комплекс протиепідемічних заходів, то в таких випадках можливий підбір симптоматичного гомеопатичного лікарського засобу рослинного походження.

Під час пандемії грипу (високовірулентний тип вірусу) та/або при віднесенні хворого до групи високого ризику захворювання рекомендується поєднання гомеопатичного лікування з противірусними препаратами. У призначенні медикаментозної терапії необхідно керуватися наявними симптомами захворювання (симптоматична терапія). Одна з найпоширеніших помилок в амбулаторній педіатричній практиці – призначення при ГРВІ антибактеріальної терапії, що підвищує ризик розвитку побічних явищ і стійкості мікрофлори та антибіотикорезистентності [1, 5-10].

На сьогодні все більшої уваги лікарів та фармацевтів приділяється використанню лікарських препаратів (ЛП) природного походження на основі лікарської рослинної сировини для профілактики та лікування простудних захворювань, гострих вірусних респіраторних захворювань та грипоподібних станів .

Головною перевагою застосування лікарських засобів на основі лікарської сировини у порівнянні із синтетичними препаратами є те, що вони майже не викликають серйозних побічних реакцій, здатні знижувати ймовірність інтоксикації, мають мінімальну кількість протипоказань та не викликають звикання, а також є недороговартісними. Саме тому, фармацевтична розробка противірусного лікарського препарату вітчизняного виробництва на основі лікарської рослинної сировини у формі таблеток є важливим та актуальним завданням фармацевтів та вітчизняних виробників фармацевтичного сектору.

В результаті аналізу асортименту препаратів противірусної дії на фармацевтичному ринку України було встановлено, що лікарські засоби противірусної дії включено до групи J05 Противірусні засоби для системного застосування, підгрупи J05A Противірусні препарати прямої і до Державного реєстру лікарських засобів включено близько 270 лікарських засобів даної групи вітчизняного (26,3%) та закордонного виробництва, з них 72,6% – монопрепарати та 27,4% – комбіновані. Переважна більшість зареєстрованих лікарських засобів синтетичного походження і лише 1 препарат рослинного – АЛЬТАБОР (ПАТ "Науково-виробничий центр "Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод").

В роботі запропоновано провести фармацевтичну розробку комбінованого лікарського засобу противірусної дії у формі таблеток на основі рослинної сировини, до складу якої входять біологічно активні речовини з противірусними, протизпальними, антисептичними та антибактеріальними, імуномодулюючими й імуностимулюючими, спазмолітичними, жарознижувальними та відхаркувальними властивостями. Застосування запропонованого

препарату рекомендовано для зміцнення опірності організму як підтримуюча терапія при комплексному лікуванні вірусних застудних захворювань.

Метою дослідження є розробка фармацевтична розробка складу та технології виробництва лікарського засобу протівірусної дії на основі подрібненої рослинної сировини з антисептичними, протівірусними та імуностимулюючими властивостями у формі таблеток методом вологого гранулювання.

Завдання дослідження. Метою роботи та основними завданнями проведених досліджень є:

- проаналізувати джерела наукової, медичної та науково-практичної літератури з метою узагальння даних щодо стану захворюваності населення України та світу на гострі респіраторні вірусні інфекції та грипоподібні стани;

- провести аналіз асортименту препаратів протівірусної дії, представлених на фармацевтичному ринку України, обґрунтувати склад та доцільність розробки лікарського засобу на основі рослинної сировини у формі таблеток вітчизняного виробництва;

- вивчити властивості лікарських рослин з протівірусними, антибактеріальними та імуностимулюючими властивостями;

- запропонувати склади модельних таблеток, обґрунтувати вибір допоміжних речовин (ДР) та одержати таблетки на основі подрібненої рослинної сировини методом вологого гранулювання,

- провести технологічні та фармако-технологічні випробування одержаних;

- розробити технологію виробництва таблеток протівірусної дії на основі подрібненої рослинної сировини.

Об'єкти дослідження. Анісу зірчастого плоди, солодки голої корені, анісу звичайного плоди, фенхелю звичайного плоди, коричнику китайського кора, чебрецю звичайного трава, гісопу лікарського трава, шавлії лікарської листя, полину гіркої трава, полину звичайного трава, ехінацеї пурпурової кореневища та корені, гвоздики запашної пуп'янки, андрографісу волотистого

трава, допоміжні речовини, фармацевтичний ринок України, модельні таблетки на основі рослинної сировини.

Предмет дослідження. Технологія виробництва препарату противірусної дії на основі рослинної сировини у формі таблеток методом вологого гранулювання.

Методи дослідження. В роботі аналіз асортименту лікарських препаратів, представлених на фармацевтичному ринку України проведено шляхом аналізу даних Державного реєстру лікарських засобів, інформаційно-пошукової інтернет-системи «Компендіум» та інструкцій до медичного застосування. Дослідження якісного та кількісного складу рослинної сировини, технологічні та фармако-технологічні випробування одержаних таблеток на її основі проводили з застосуванням фізико-хімічних, фармако-технологічних та статистичних методів відповідно вимог Державної фармакопеї України (далі ДФУ).

Практична цінність. На підставі проведених досліджень запропоновано та обгрунтовано оптимальний склад комбінованого противірусного препарату на основі рослинної сировини, проведено вибір допоміжних речовин для одержання препарату у формі таблеток методом вологого гранулювання. Запропоновано технологію виробництва лікарського засобу для профілактики та лікування респіраторних вірусних інфекцій та грипоподібних станів у формі таблеток на основі рослинної сировини та розроблено методики контролю якості на готовий лікарський препарат.

Елементи наукової новизни. В роботі обгрунтовано доцільність, розроблено склад та технологію виробництва комбінованого лікарського засобу противірусної дії вітчизняного виробництва на основі подрібненої рослинної сировини методом вологого гранулювання. Розроблено технологічну схему виробництва препарату, проведено вибір основного та допоміжного обладнання для забезпечення технологічного процесу виробництва, а також запропоновано методики контролю якості готового лікарського препарату.

РОЗДІЛ 1 АКТУАЛЬНІСТЬ РОЗРОБКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ПРОТИВІРУСНОЇ ДІЇ НА ОСНОВІ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ

1.1 Стан захворюваності населення на гострі респіраторні вірусні інфекції та грипоподібні захворювання

На сьогоднішній день гострі респіраторні вірусні інфекції (далі ГРВІ) та грипоподібні захворювання (далі ГПЗ) є дуже розповсюдженими та посідають важливе місце у структурі захворюваності та навіть смертності населення. Протягом останніх років у світі спостерігається зростання захворюваності на гострі респіраторні вірусні інфекції та грипоподібні захворювання разом зі зміною співвідношення його етіологічних факторів.

Серед всіх інфекційних захворювань грип та ГРВІ займають перше місце за частотою та кількістю випадків в світі і складають 95 %. Більш 200 вірусів можуть стати причиною ГРВІ, але віруси, що викликають грип, найбільш загрозливі. Кожна епідемія грипу супроводжується підвищеним рівнем смертності хворих. Ці показники складають 0,01-0,2 %, а середні щорічні втрати досягають в масштабах різних країн десятків тисяч чоловік, включаючи, в основному, дітей перших років життя (до 2-х років) і літніх людей (старше 65 років). Вірус грипу, розмножуючись в респіраторному тракті, викликає руйнування мерцального епітелію, фізіологічною функцією якого є очищення дихальних шляхів від пилу, бактерій тощо. Пошкоджений епітелій не може в повній мірі виконувати свої захисні функції, і бактерії легко потрапляють в легені. Таким чином, з'являється загроза виникнення бактеріальної суперінфекції. Тому найбільша кількість смертельних випадків від грипу пов'язана не безпосередньо з цим захворюванням, а з ускладненнями після грипозної інфекції. Найчастіше, це ускладнення хвороб легенів та серця, а саме - гостра пневмонія. Всього в загальній структурі смертності загибель від грипу та його ускладнень займає 40 %. [11].

Особливістю епідемічного сезону 2020-2021 років є пандемія COVID-19, що мала вплив на збільшення кількості хворих в порівнянні з минулими роками є унікальним за вірусологічною характеристикою, оскільки циркуляція

вірусів грипу майже не спостерігалось, натомість в циркуляції значно доіснували віруси респіраторної етіології. За результатами Референс-лабораторії вірусологічних досліджень при дослідженні 684 негативних SARS-CoV-2 зразків, відібраних у хворих з ГПЗ та визначенню тяжкої гострої респіраторної інфекції (далі ТГРІ), отримано 23,2 % (159) позитивних результатів. Серед чинників домінували метапневмовіруси, коронавіруси типу OC-43 та риновіруси, доля яких у структурі позитивних склала 15,7%, 22,6% та 41,5% відповідно.

В звітному сезоні 2020-2021 років, спостерігалось в 2,2 рази збільшення кількості пацієнтів, клінічний стан яких відповідає визначенню грипоподібного захворювання (далі ГПЗ), в порівнянні з минулим сезоном. Найбільше випадків ГПЗ спостерігалось серед дорослих (66,0%) вікової групи 30-64 роки (684 особи). Питома вага чоловіків серед загальної кількості випадків ГПЗ становила 47,5 %. Домінантним чинником, що спричинював ГПЗ в поточному сезоні були віруси респіраторної групи інфекції (SARS-CoV-2, аденовіруси, парагрип, бокавіруси, метапневмовіруси тощо).

В звітному сезоні 2020-2021 років, порівняно з минулим сезоном 2019-2020, спостерігалось збільшення в 2,3 рази кількості пацієнтів клінічний стан яких відповідає ТГРІ, в тому числі з проявами пневмонії. Домінантним чинником ТГРІ в звітному сезоні були віруси респіраторної групи інфекцій SARS-CoV-2, аденовіруси, парагрип, бокавіруси, метапневмовіруси тощо.

В Україні за епідемічний сезон 2020-2021 років зареєстровано 6,6 млн. випадків захворювань на грип та ГРВІ, показник захворюваності 17 445,1 на 100 тис. населення, що на 36,5% більше аналогічного періоду минулого епідемічного сезону. Протягом сезону 17,4 % населення України звернулося за медичною допомогою з приводу захворювання на респіраторну групу інфекцій.

Захворюваність на ГРВІ мала 2-хвильовий характер із максимальними підйомами на 45-51 тижнях 2020 року та 11-14 поточного року. Перевищення епідемічного порогу в Україні відповідало середньому рівню інтенсивності

епідемічного процесу та в піковий 48 тиждень 2020 року становило 61,4 % на 11 тижні 2021 році – максимальне перевищення було 37,2 % (Рис. 1.1.)

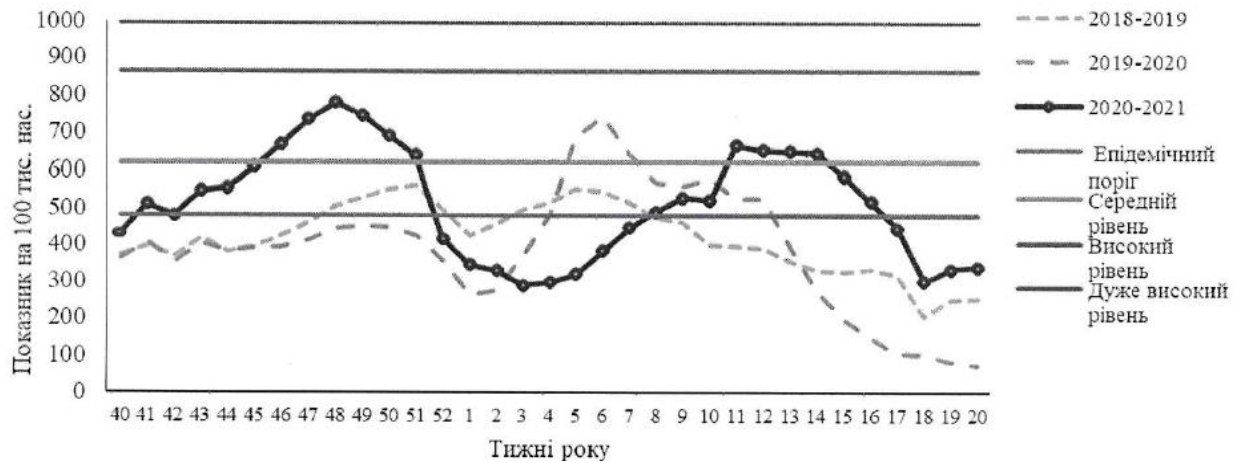


Рис. 1.1 Інтенсивний показник захворюваності на ГРВІ та рівень перевищення епідемічного порогу, Україна

На динаміку епідемічного процесу мали вплив обмежувальні заходи, що були впроваджені для боротьби з коронавірусною хворобою COVID-19 [12].

Пандемія коронавірусу не вщухає як в усьому світі, так й в Україні зокрема. Ріст захворюваності разом з кількістю летальних випадків щоденно фіксують у багатьох країнах. Від ситуації, яка склалася в нашій державі, потерпає не лише економіка, найбільше навантаження лягло на систему охорони здоров'я – на лікарів та медпрацівників.

Відомо, що COVID-19 викликає велику кількість ускладнень з боку дихальної, серцево-судинної, сечовивідної системи. Легка форма ковіду, згідно з офіційним протоколом, лікується в домашніх умовах, тобто амбулаторно. У разі підвищення температури або виникнення больових відчуттів сімейний лікар може назначити парацетамол та ібупрофен. Але ці препарати можуть лише полегшити симптоми, однак на самого збудника інфекції вони не впливають.

Обов'язкова профілактика і своєчасне лікування цих хвороб є важливими компонентами підтримки індивідуального та популяційного здоров'я. Застосування противірусних рослинних препаратів, як профілактичних та лікувальних засобів дозволяє попередити розвиток вірусних

інфекцій дихальних шляхів, полегшити перебіг інфекційних захворювань, пришвидшити видужання. Діючі речовини забезпечують протівірусну, антибактеріальну, протизапальну та антиоксидантну дії, всебічно впливаючи на патологічний процес, а рослинне походження препарату – його відмінну переносимість завдяки незначній кількості слабовиражених побічних явищ.

Періодично повторюючись, грип та ГРВІ віднімають у нас сумарно біля одного року життя. Крім того часто виникають незворотні ураження серцево-судинної системи, дихальних органів, центральної нервової системи тощо.

Таким чином, можна зробити висновок, що грип є дуже небезпечним захворюванням, яке має поширену розповсюдженість та високий рівень летальності, викликає значну інтоксикацію організму та багато ускладнень, наносить великих збитків як людині, так і економіці країни.

1.2 Застосування протівірусних фітопрепаратів для лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій та неспецифічних захворювань органів дихання

На сьогодні застосування фітозасобів у комплексному лікуванні та медичній реабілітації хворих на гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) та неспецифічну патологію органів дихання є актуальним і професійно орієнтованим завданням як для майбутніх лікарів, так і спеціалістів, які вже мають достатній рівень кваліфікації.

На фармацевтичному ринку України існує велика кількість препаратів, що застосовуються при гострих респіраторних вірусних інфекцій та неспецифічних захворювань органів дихання, але все більшої уваги приділяють використанню препаратів рослинного походження.

Зростання рівня захворюваності населення потребує впровадження натуральних методів і природних засобів у комплексну превентивну терапію та медичну реабілітацію пацієнтів. Рослинні препарати можуть використовуватися як спеціально за показаннями, так і як допоміжна терапія, яка одночасно з хіміотерапією пом'якшує або повністю усуває побічну і токсичну дію

останньої. Але поряд з цим необхідне сучасне наукове трактування традиційних підходів до лікування лікарськими рослинами з урахуванням етіологічних, патогенетичних принципів і визначення їх місця в комплексному лікуванні. Одною з основних переваг рослинних препаратів є мала частота виникнення побічних явищ.

Препарати рослинного походження крім того, що мають малу токсичність, характеризуються широким спектром дії, великим діапазоном терапевтичних доз, покращують проникність і еластичність тканин, підсилюють ферментативну активність організму, мають «м'яку» політерапевтичну дію, сприяють виведенню токсичних речовин з організму тощо [13].

За рекомендаціями лікарів [14] для профілактики та лікування ГРЗ та ГПЗ доцільно призначати рослинні лікарські засоби (табл. 1.2.1), які підсилюють цитопротекторні властивості, сприяють утворенню й виділенню захисного секрету, потенціюють антибактеріальну дію і містять у складі ефірні олії і фітонциди (бруньки берези, тополі, трава багна звичайного, вересу, материнки, м'яти, меліси, чебрецю, листя евкаліпта, шавлії, плоди коріандру, фенхеля та ін.); активують дренажну функцію бронхів ефіролеткі сполуки, сапоніни, алкалоїди та мають відхаркувальну дію (кореневища аїру, корені алтеї, плоди анісу, трава вероніки лікарської, кореневища та корені оману, трава материнки, квітки дивини, листя підбілу звичайного, трава медунки лікарської, первоцвіту весняного, кореневища з коренями синюхи блакитної, корені солодки, трава термопсису, чебрецю звичайного і повзучого, фіалки триколькової та ін.; муколітики – рослинні лікарські засоби, що містять слизи, ефіролеткі сполуки, флавоноїди на основі коренів алтеї, пагонів багна звичайного, кореневищ з коренями валеріани, істоду сибірського, трави вероніки лікарської, буркуну, ісопу звичайного, насіння льону, моху ісландського, бруньок сосни та ін.

При ГРЗ важливо поєднати призначення препаратів із протимікробними і противірусними властивостями. Останні виявлено у фітопрепаратів на основі аїру тростинового, герані криваво-червоної, материнки звичайної, перстачу

прямостоячого, цибулі ріпчастої, малини звичайної, меліси лікарської, шавлії лікарської, часнику посівного, евкаліпта кулястого та ін., що накопичують флавоноїди, ефіролеткі та поліфенольні сполуки. В таблиці 1.2.2 наведено застосування ЛЗРП при захворюваннях органів дихання залежно від біологічно активних сполук, що містять лікарські рослини.

Табл. 1.2.1 ЛЗРП що використовуються для лікування захворювань органів дихання

Діюча речовина	Лікарські рослини
Саліцилати	Верба біла, комірник в'язолистий, малина звичайна, первоцвіт весняний, ромашка аптечна, тополя чорна, деревій звичайний, береза бородавчаста
Терпени	Аір тросниковий, аніс звичайний, багно звичайне, береза бородавчаста, оман високий, маєринка звичайна, липа серцелиста, ялівець звичайний, м'ята перцева, сосна звичайна, чебрець звичайний, шавлія лікарська, хміль звичайний, усі різновиди евкаліпту
Фітонциди	Береза бородавчаста, гірчиця сарептська, цибуля ріпчаста, смородина чорна, сосна звичайна, тополя чорна, хрін звичайний, ялиця сибірська, часник посівний, усі різновиди евкаліпту, цитрусові
Фенологлікозиди	Брусниця звичайна, конюшина лучна, пирій повзучий, чорниця звичайна, мучниця звичайна
Бензальдегіди	Бузина чорна
Рослинні антибіотики	Усі різновиди звірбою й евкаліпту, календула лікарська, ромашка лікарська, деревій звичайний

Табл. 1.2.2 Застосування ЛЗРП при захворюваннях органів дихання залежно від біологічно активних сполук, що містять лікарські рослини

Терапевтичні ефекти	Лікарські рослини
Протимікробна (фітонцидна) дія: ефіролеткі, поліфенольні, флаваноїдні сполуки	Плоди анісу, фенхеля; трава багна, материнки, звіробою, ялівця, чебрецю, шавлії; бруньки, листя евкалипта
Обволікаюча (муколітична) та цитопротекторна дія: полісахариди-слизи, флаваноїди	Корінь алтеї, листя підбілу звичайного, листя й насіння подорожника, мох ісландський, квітки і корені дивини, квітки мальви, медунки, конюшини; корінь пирію, суцвіття липи серцелистої
Відхаркувальна (в основному рефлекторна) дія: ефіролеткі сполуки, тритерпенові сапоніни, алкалоїди	Трава первоцвіту, фіалки триколірної, вероніки, росянки; листя плюща; вінчики квіток і корені дивини; корені оману, дягелю; кореневища з коренями синюхи блакитної
Протизапальна дія: флаваноїди, поліфенольні ефіролеткі сполуки, полісахариди-слизи, дубильні речовини	Корінь солодки, оману, пирію, дягелю; суцвіття липи, квітки календули, трава шавлії, листя подорожника, листя і квітки підбілу звичайного, кореневища лапчатки
Бронхорозширювальна дія: ефіролеткі сполуки, флаваноїди, алкалоїди	Плоди анісу, фенхеля; трава чебрецю, материнки, багна, собачої кропиви, таволги
Потогінна дія: органічні кислоти, флаваноїди	Суцвіття липи; ягоди брусниці, марошки, журавлини, калини; ягоди та листя малини
Заспокійлива (седативна), протикашльова дія: ефіролеткі сполуки, флаваноїди, тритерпенові сапоніни, алкалоїди	Кореневища з коренями валеріани, синюхи; квітки ромашки, мачок жовтий

1.3 Ботанічна характеристика, хімічний склад, фармакологічна дія та застосування анісу зірчастого плодів

1.3.1 Ботанічний опис рослини

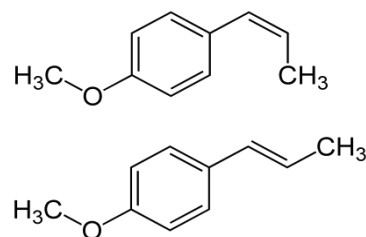
1.3 Ботанічна характеристика, хімічний склад, фармакологічна дія та застосування анісу зірчастого плодів

Аніс зірчастий – *Fructus Anisi stellati*, дерево родини Бадьянових (*Illiciaceae L.*).

Вічнозелене невисоке дерево від 6 до 10 м. Стовбур прямостоячий. Гілки тендітні, легко ламаються. Листя чергове, шкірясті, голі, блискучі, довгастоеліптичні з загостреною верхівкою, цілокраї, 4-8 см завдовжки; проти світла помітні точки (ефірноолійні борозни). Листя здебільшого зібрані по 3-5 шт. на кінцях гілок. Квітки одиночні, 2-3 см діаметрі, жовтуватобурі, вільнопелюсткові. Чашечка 3-листова, віночок з 15-20 вузьколанцетних вільних пелюсток, розташованих у кілька рядів, тичинок 15-20, маточка з 8 мутовчато-розташованих плодолистків, спрямованих вгору, при дозріванні плода, що поступово відхиляються горизонтально. Цвіте у квітні-травні, плодоносить у липні-вересні.



Плоди містять 5–8% ефірної олії, до складу якої входить до 90% анетолу, феландрен, сафрол, терпінеол, 1,4- та 1,8-цинеол; смоли, танін, цукри, фенілпропаноїди. За хімічним складом близький до анісу звичайного, тому має подібний смак. Аромат олії пряний та солодкуватий.



Анетол

Кошики містять білок (3 %), вуглеводи (10-15 %), аскорбінову кислоту, вітаміни В₁ і В₂, каротин, ізольовані сесквітерпенові лактони групи гвайянолідів: цинаропікрин і гросхейлін.

Плоди застосовують в якості відхаркувального засобу; найчастіше вони входять до складу грудних зборів. Плоди також стимулюють діяльність

шлунково-кишкового тракту, посилюють лактацію, мають сечогінну дію. Крім того, застосовується у гомеопатії. З ефірної олії отримують анетол, що входить до складу галенових препаратів, які застосовуються з тією ж метою. Також добре зарекомендували себе препарати, до складу яких входить рослина, при лікуванні нервових розладів, імпотенції, постменструального синдрому, для посилення лактації у годуючих жінок [15].

1.4 Ботанічна характеристика, хімічний склад, фармакологічна дія та застосування солодки голої коренів

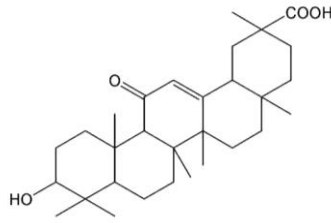
Солодка гола – *Glycyrrhiza glabra* L., род. бобові – Fabaceae. Солодка голая; латинізована назва походить від грецьк. *glykys* – солодкий і *rhiza* – корінь; латин. *glabra* – гола.



Коренева система – стержнева, глибокопроникна. Стебло голе, прямостояче, просте, іноді гіллясте, опушене, висотою до 120 см. Листки чергові, непарноперистоскладені, ланцетоподібні, на верхівці округлі або загострені, зверху голі, знизу опушені. Квітки двостатеві, неправильні, з білувато-фіолетовим віночком. Плід - видовжений біб, прямий або злегка зігнутий, не розкривається, 2 – 6 – насіннєвий.

Перші повідомлення про хімічне дослідження солодки відносяться до 1819 р., коли з коренів була виділена гліциризинова кислота. Містять вони також тритерпенові глікозиди, флавоноїди, пектинові речовини та інші.

Тритерпенові сполуки (20 %) представлені сапогеніном – гліциретиновою кислотою та біозидом – гліциризиновою кислотою, в молекулі якої два залишки глюкуронової кислоти приєднані до аглікону у положенні С-3.



Гліциретинова кислота

Із біологічно активних сполук містяться також вуглеводи (20 %) – моно- та дисахариди, пектини (4–6 %), є також смоли, ліпіди, гіркі сполуки. Вміст водорозчинних речовин коливається від 30 до 40 %.

Густий екстракт та сироп полегшують відходження мокротиння та поліпшують смак ліків; сухий екстракт та порошок коренів у суміші з іншими рослинами вживають як відхаркувальний засіб. Тепер встановлено, що тритерпени солодки впливають на водно-сольовий обмін в організмі аналогічно гормонам кори надниркової залози. Враховуючи це, на основі тритерпенових сапонінів було створено ряд препаратів: гліцирам – моноамонійна сіль гліциретинової кислоти (виявляє протизапальну та протиалергійну дію, є синергістом кортикоїдних гормонів) і використовується для лікування бронхіальної астми та надниркової недостатності. Гліциренол – натрієва сіль гліциретинової кислоти – виявляє протизапальний та антимікробний ефект, використовується для лікування трихомонадних кольпітів [16].

1.5 Ботанічна характеристика, хімічний склад, фармакологічна дія та застосування анісу звичайного плодів

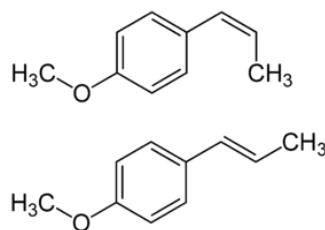
Аніс звичайний (ганус) – *Pimpinella anisum L.*, syn. *Anisum vulgare Gaertn.*, род. селерові – *Apiaceae*. Аніс обыкновенный; латинізована назва походить від *pimpinella* – середньовічна назва рослини неясної етимології; *anisum* від грецької назви рослини *anison*.

Рослина однорічна трав'яниста, опушена. Стебло борозенчасте, вгорі розгалужене, заввишки 25–60 см.



Нижні листки довгочерешкові, округлонирковидні, глибокопилчасті; серединні – прості, перисті; верхні – тричіперисторозсічені. Квітки п'ятипелюсткові, дрібні, білі, в складних зонтиках. Плоди грушеподібні, трохи сплюснуті з боків двосім'янки, вкриті короткими волосками, при досяганні розпадаються на два маленьких напівплодики зеленкувато-сірого кольору. Смак плодів пряний, трохи солодкуватий, запах сильний, ароматний.

Плоди анісу містять ефірну олію (до 6 %), до складу якої входить анетол (80-90 %), метилхавікол (10 %), анісовий альдегід, анісовий кетон і анісова кислота, а також жирну олію (28 %), білкові речовини, фурукумарини [17].

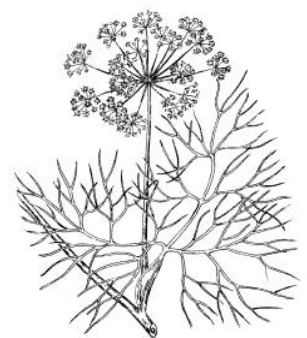


Анетол

Препарати анісу мають відхаркувальні, протизапальні, антиспастичні, сечогінні та бактерицидні властивості. Плоди входять до складу грудного чаю та шлункового збору, анісова олія – до складу крапель нашатирно-анісових, грудного еліксиру, сухої мікстури від кашлю, протиастматичної мікстури за прописом Траскова, препаратів анітос, алталекс, стрепсілс-оригінал та ін. [16].

1.6 Ботанічна характеристика, хімічний склад, фармакологічна дія та застосування фенхелю звичайного плодів

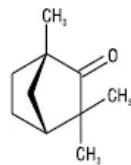
Фенхель звичайний – *Foeniculum vulgare* Mill., род. селерові – *Ariaceae*. Фенхель обыкновенный, укроп аптечный, укроп волошский; латинізована назва походить від зменшувальної назви *foenum* – сіно; *vulgaris*, -e – звичайний.



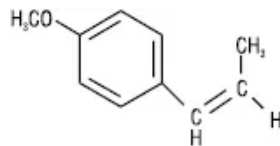
Рослина дворічна або багаторічна трав'яниста. Стебло розгалужене, заввишки 1-2 м. Листки чергові, піхвові; нижні – черешкові, 3-4-перисторозсічені на вузькі лінійні часточки, верхні – майже сидячі. Суцвіття

– складні зонтики на кінцях стебла і гілок. Квітки дрібні, віночок жовтий. У порівнянні з іншими зонтичними плоди великі, майже циліндричні, частіш за все трохи вигнуті двосім'янки завдовжки 4–10 та завширшки 2–4 мм. Після досягання легко розпадаються на два напівплодики, кожний з яких має п'ять ребер: три – на опуклому боці і два – по боках, між якими помітні ефіроолійні каналці.

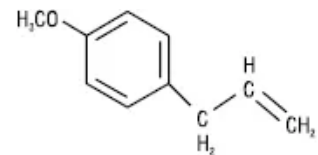
Плоди містять ефірну олію (3–6,5 %), у складі якої є анетол (до 60 %), фенхон (10–12 %), метилхавікол, α -пінен, α -феландрен, анісовий альдегід, анісова кислота. Крім того сировина містить жирну олію, білкові речовини, кумарин умбеліферон, флавоноїди, кверцетин, кверцетин3-арабінозид та ін.



Фенхон



Анетол



Метилхавікол

Препарати фенхелю звичайного мають секретолітичні, спазмолітичні, вітрогінні та слабкі сечогінні властивості. Плоди входять до складу вітрогінного, проносного та заспокійливого чаїв; ефірна олія – до складу укропної води, крапель алталекс, антиастматичної мікстури за прописом Траскова [16].

1.7 Ботанічна характеристика, хімічний склад, фармакологічна дія та застосування коричнику китайського кори

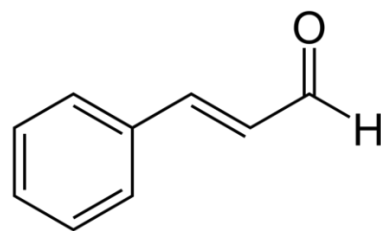
Коричник китайський (коричне дерево) (*лат. Cinnamomum cassia*) - вічнозелене дерево заввишки до 15 м. Ствол у нижній частині покритий товстою світло-сірою, зморшкуватою корою, у верхній частини вона гладка. Молоді гілки мають червону кору.



Листя широкоовальне завдовжки 12-15 см, шириною 4-5 см, цілокрає, з 3-7 заглибленими жилками, шкірясте, з нижнього боку листя вкрите м'якими волосками. Колір листя з верхнього боку блискуче-зелений, з нижнього – сіро-

зелений. Квітки зібрані у суцвіття несправжня парасолька, яка розташовується в пазухах листя на кінцях гілок. Квітки двостатеві, білувато-зелені, дрібні з простим роздільно пелюстним. оцвітиною з 6 часток, з двома рядами тичинок. Зав'язь верхній. Плід – ягода. Насіння веретеновидне, ребристе, світло-коричневе. Цвіте з квітня до червень, плодоносить із червня по вересень [18].

У корі міститься 1–2 % ефірної олії, що складається головним чином з альдегіду коричної кислоти (близько 90 %), а також в незначній кількості дубильні речовин, марганець і кальцій.вітаміни групи В, замінні та незамінні амінокислоти.



Коричний альдегід

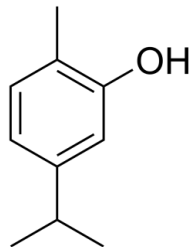
Використовується в європейській і східній медицині. Має спазмолітичну, тонізувальну, протиблювальну та антисептичну дію, поліпшує травлення; використовується як пряність у харчовій промисловості; етерна олія – у парфумерії. У різних концентраціях і складах коричник застосовують для боротьби з шлунково-кишковими захворюваннями, захворюваннями бактеріального характеру, захворюваннями нирок і для розрідження крові. Також порошок з кори рослини використовують в косметичних цілях і в складі антисептичних, антибактеріальних, протизапальних мазей. Спиртовий настій касії ефективний проти грампозитивних і грамнегативних бактерій, туберкульозної палички, а також діє як природний імуностимулятор [16].

1.8 Ботанічна характеристика, хімічний склад, фармакологічна дія та застосування чебрецю звичайного трави

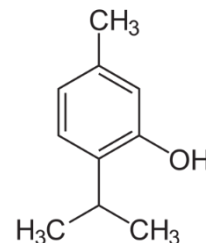
Чебрець звичайний – *Thymus vulgaris* L., род. ясноткові – *Lamiaceae*. Невеликий (до 50 см заввишки) напівкущик. Стебло пряме або підведене, дуже гіллясте, в нижній частині здерев'яніле; трав'янисті гілки тонкі, чотиригранні, сірувато-опушені. Листки дрібні (завдовжки 5–10 мм), супротивні, короткочерешкові, видовжено-ланцетні, сіруваті, густоопушені, цілокраї, з крапчастими залозками і загорненими донизу краями, дуже запахні. Квітки дрібні, неправильні, в пазушних кільцях. Плід складається з чотирьох однонасінневих горішкоподібних часток [19].



Трава чебрецю звичайного містить ефірну олію (1–2 %), до складу якої входять тимол (20–60 %), карвакол, п-цимол, монотерпеноїди, сесквітерпен каріофілен. Важливими групами БАР є флавоноїди (лютеолін, лютеолін-7-глюкозид, лютеолін-7-диглюкозид), тритерпенові сполуки (урсолова, олеанолова кислоти), фенолокислоти (кавова, хлорогенова, хінна).



Карвакол



Тимол

З ефірної олії чебрецю звичайного одержують тимол – сильний антисептик, який використовують для дезинфекції ротової порожнини, лікування грибкових уражень шкіри, у стоматологічній практиці. Входить до складу камістад-гелю. Всередину тимол призначають як антисептичний засіб при проносах і метеоризмі для зменшення бродіння в кишечнику і як глистогінний засіб. Екстракт трави входить до складу пертусину, ефкамону, піносолу [16].

1.9 Ботанічна характеристика, хімічний склад, фармакологічна дія та застосування гісопу лікарського трави

Гісоп лікарський (*Hyssopus officinalis*) – багаторічна трав'яниста дрібно-опушена рослина родини губоцвітих. Стебла чотиригранні, підведені, 20-50 см заввишки. Листки цілокраї, довголанцетні, до 8 мм завширшки, до основи клиновидно звужені, без помітного черешка, крапчастозалозисті, з трохи загорнутими на спідній бік краями. Квітки неправильні, двостатеві, яскраво-сині, іноді рожеві; суцвіття переривчатоколосовидне, майже однобічне. Плід – з 4 горішків. Цвіте у червні – серпні [20].



Трава містить ефірну олію (0,6-1%), флавоноїди (0,9%), тритерпенові кислоти (урсолова, олеанолова), дубильні й гіркі речовини, смоли, камедь і барвники. До складу ефірної олії входять 1-пінокамфон, α -пінен, β -пінен, камфен, цинеол, 1-пінокамфеол, пінокамфеолацетат і сесквітерпени.

Рослина має антисептичні й спазмолітичні властивості. В багатьох зарубіжних гісоп лікарський використовують у науковій медицині, в Україні – лише в народній. У вигляді настоянки його вживають як відхаркувальний засіб при хронічних катарах верхніх дихальних шляхів (бронхіти, трахеїти, ларингіти), при бронхіальній астмі, поганому травленні, хронічних колітах, метеоризмі й запорах, як глистогінний засіб, а також при анемії, неврозах, стенокардії, ревматизмі та гіпергідрозі. Місцево гісоп лікарський використовують при запаленні очей, при стоматитах, охриплості голосу, захворюваннях глотки, для лікування забитих місць, синців, ран та екзем.

1.10 Ботанічна характеристика, хімічний склад, фармакологічна дія та застосування шавлії лікарської листя

Шавлія лікарська – *Salvia officinalis* L., род. ясноткові – *Lamiaceae*. Шалфей лекарственный; латинізована назва походить від *salvus* – здоровий, *officinalis* – лікарський. Рослина. Напівкущ, стебла прямі, розгалужені, заввишки 20–70 см, майже круглясті, білувато-шерстисті від довгих волосків. Листки супротивні, черешкові, яйцеподібно-довгасті або видовжено-еліптичні, при основі округлі або неглибокосерцевидні, на верхівці тупі або загострені, по краю дрібногородчасті, з обох боків білувато-шерстисті; нижні листки часто при основі з однією-двома невеличкими лопатями. Квітки двостатеві, неправильні, утворюють несправжні 4–8-квіткові кільця, чашечка дзвоникувата; віночок яскраво-ліловий, двогубий, з майже прямою верхньою губою і трилопатевою нижньою. Плід складається з чотирьох горішкоподібних часток.



Листки шавлії містять ефірну олію (1-2,5 %), до складу якої входять туйон (до 50 %), 1,8-цинеол (до 15 %), камфора, камфен, а також о-цимен, мірцен, цедрен, α -пінен, сабінен, лімонен, борнеол, борнілацетат. Листки накопичують гіркі дитерпенові лактони: карнозол, карнозолуву кислоту, розманол, сагенон та ін.; тритерпеноїди: олеанолову та урсолову кислоти (більше 2 %); певну роль у біологічній дії відіграють флавоноїди (1,2 %) – похідні апігеніну і лютеоліну.

Галенові препарати і настій шавлії виявляють протизапальну, антимікробну та в'язучу дію, зменшують потовиділення, збуджують виділення шлункового соку. Зовнішньо застосовують для полоскання ротової порожнини і горла при запальних процесах. Сальвін (ацетоновий витяг із листя шавлії) діє як рослинний антибіотик завдяки вмісту дитерпенів; вживають його при гінгівітах і стоматитах. У гомеопатії використовується свіже листя як засіб, який регулює потовиділення. Призначають виснаженим людям, а також у клімактеричному

періоді. Зовнішньо – у вигляді полоскання при захворюваннях горла і ротової порожнини [16].

1.11 Ботанічна характеристика, хімічний склад, фармакологічна дія та застосування полину гіркокого трави

Полин гіркий – *Artemisia absinthium* L., род. айстрові – *Asteraceae*. Полынь горькая; латинізована назва пов'язана з ім'ям Артемісії, жінки царя Мавсола, або від грецьк. *artemes* – здоровий, неушкоджений, в зв'язку з лікарськими властивостями рослини, *absinthium* – латинізована грецька назва полину *absinthion*, від *-a* – ні та *psenthos* – насолода, задоволення, тобто рослина, від



якої не відчуваєш задоволення у зв'язку з гірким смаком. Рослина багаторічна трав'яниста, сріблясто-сіра. Стебла прямостоячі, заввишки 50–125 см, слабкосріблясті, у верхній частині розгалужені. Листки чергові, зверху білувато-шовковисті, зісподу – білоповстисті; нижні – довгочерешкові, трикутносерцевидні, тричіперисторозсічені; серединні – сидячі, двічіперистороздільні; верхні – сидячі, перистороздільні з еліптично-ланцетними або ланцетними частками. Квітки жовті, різнорідні, в майже кулястих пониклих кошиках. Плід – сім'янка. Запах рослини ароматний, характерний, особливо сильний при розтиранні. Смак пряний, дуже гіркий [21].

Трава полину містить ефірну олію (2,0 %), до складу якої входять цинеол, туйон, сесквітерпенові спирти (абсинтин, анабсинтин та артабсинтин), сесквітерпенові лактони (тауремізін), а також алкалоїди, каротин, аскорбінова кислота, вітаміни групи В.

Галенові препарати полину гіркокого збуджують апетит, рефлекторно стимулюють діяльність залоз травного каналу, підвищують секрецію жовчі, панкреатичного та шлункового соку. Полин входить до складу настойки гіркої, настойки полину, апетитних та жовчогінних чаїв.

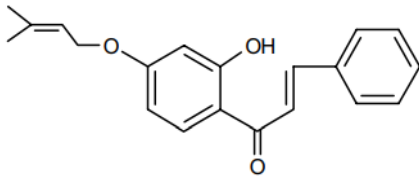
1.12 Ботанічна характеристика, хімічний склад, фармакологічна дія та застосування полину звичайного трави

Полин звичайний – *Arthemisia vulgaris* L., род. айстрові – *Asteraceae*. Полынь обыкновенная, чернобыльник; названий так на честь Артемісії, дружини карійського царя Мавсола (близько 352 р. до н. е.). Рослина багаторічна трав'яниста. Кореневища майже вертикальні, багатоголові, здерев'янілі, циліндричні, з численними бурими придатковими коренями. Стебел декілька; вони прямі або коло основи висхідні, здебільшого волотисторозгалужені, ребристі, у верхній частині опушені. Листки чергові, перисторозсічені, верхівкові – три – п'ятироздільні або з цілою листовою пластинкою, нижні – черешкові, стеблові – сидячі, зверху темно-зелені, голі, зісподу – біло-повстисті, опушені.

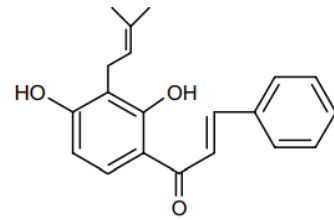


Квітки дрібні, рожеві або червонуваті, в обернено-яйцеподібних або еліптичних кошиках, що по одному або декілька на коротких гілочках містяться в пазухах лінійно-ланцетних листків і утворюють волотисті суцвіття. Крайові квітки кошиків жіночі, з вузькотрубчастим двозубчастим віночком, середні – двостатеві, з лійковидно-трубчастим п'ятизубчастим віночком, плід – сім'янка. Цвіте з липня до серпня. Плоди дозрівають у серпні.

Трава містить ефірну олію (0,1–0,3 %), у складі якої знайдені феландрен, пінен, цинеол, камфора, кадинен, туйон та його ефіри; гіркий сесквітерпеновий лактон псилостахіїн, флавоноїди (глюкозиди кверцетину, ізорамнетину), рутин, халкони з ізопреноїдним радикалом (кордоїн, ізокордоїн та їхні похідні); кумарини (умбеліферон, скополетин, ескулін, ескулетин та ін.), полісахариди, смолисті та дубильні речовини.



Кордоїн



Ізокордоїн

Трава офіційна в багатьох країнах Європи та Америки як гіркота, яка збуджує апетит. В експерименті виявляє протипухлинну і противиразкову дію. Застосовується в східній медицині. У гомеопатії використовується свіжа трава з коренями при епілепсії, в гінекології при маткових кровотечах, загрозі викидання [22].

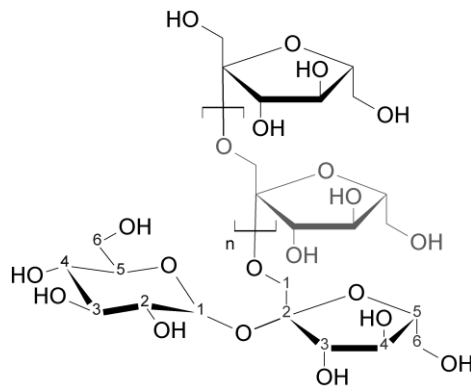
1.13 Ботанічна характеристика, хімічний склад, фармакологічна дія та застосування ехінацеї пурпурової кореневищ та коренів

Ехінацея пурпурова – *Echinacea purpurea* (L.) Moench., род. айстрові – Asteraceae. Эхинацея пурпурная, рудбекия пурпурная; латинізована назва походить від грецьк. echinos – їжак. Рослина багаторічна трав'яниста. Корінь стрижневий, з численними бічними м'ясистими коренями. Стебло пряме, 50–150 см заввишки. Листки прості, шорсткі, овально- або лінійно-ланцетні, по краю зарубчасто-зубчасті; нижні – довгочерешкові, верхні – майже сидячі. Квітки у великих (діаметром до 10 см) кошиках, які розміщені поодинокі на кінцях стебел та гілок. Крайові квітки дрібні, довгоязичкові, стерильні, пурпурові, темно-червоні або жовті; серединні – трубчасті, двостатеві. Плід – чотиригранна сім'янка з чашечкою у вигляді чубчика [23].



Полісахариди, що містяться в усіх частинах рослини, за будовою належать до гетероксиланів, арабінорамногалактанів, фруктанів (інулін). Фенольні сполуки трави представлені гідроксикоричними кислотами (цикорієвою, феруловою, кумаровою, кавовою), фенольним глікозидом ехінакозидом, який гідролізується на пірокатехін, кавову кислоту, етанол, дві

молекули глюкози і одну рамнози; крім того, є флавоноїди, дубильні речовини, сапоніни, поліаміди, ехінацин – амід поліненасиченої кислоти і ехінолон – ненасичений кетоспирт, ефірна олія (0,04–0,22 %). Вуглеводи підземних органів представлені низькомолекулярними фруктанами та інуліном, вміст якого досягає 6 %; є також глюкоза (7 %), жирна олія, бетаїн, фенолкарбонові кислоти, смоли. Рослина багата на ферменти й мікроелементи: селен, кобальт, срібло, молібден, цинк, марганець тощо.



Інулін

Препарати ехінацеї настоянка, імунал виявляють імуностимулюючу антиоксидантну, мембраностабілізуючу дію, сприяють загоєнню ран, опіків, виразок, застосовуються при інфекційних та вірусних захворюваннях, особливо верхніх дихальних шляхів. У гомеопатії свіжу квітучу траву трьох видів ехінацеї використовують для виготовлення настоянки, яку застосовують у відповідних розведеннях зовнішньо, внутрішньо, у вигляді ін'єкцій при фурункулах, ранах, що погано загоюються, гнійних та виразкових процесах, а також укусах комах та змій [24].

1.14 Ботанічна характеристика, хімічний склад, фармакологічна дія та застосування гвоздики запашної пуп'янок

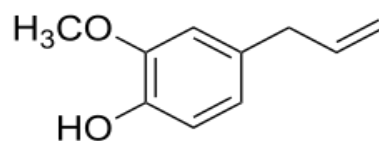
Гвоздика (*Caryophylli flos*) - Цілі квіткові пуп'янки *Syzygium aromaticum* (*L.*) *Merr. et L.M. Perry* (син. *Eugenia caryophyllus* (*Spreng.*) *Bullock et S.G.Harrison*), висушені до червонувато-коричневого кольору.

Вічнозелене дерево 10-12 м висотою з пірамідальною верхівкою, що дає густу тінь. Листя супротивне, широколанцетоподібні, цілокраї, темно-зелені, шкірясті та блискучі. У проходить світлі помітні світлі точки (Ефіроолійні борозни). Суцвіття верхівкові у вигляді складних напівпарасольок. Квітки складаються з яскраво-червоного циліндричного квітколожа (гіпантія), вгорі 4 дрібних червоних чашолистка, і блідо-рожевий 4-пелюстичного віночка, що спадає при розпусканні у вигляді напівкулястого ковпачка. Плід – несправжня ягода, містить 1 насінину.



Квітковий пуп'янок червонувато-коричневого кольору, складається із фрагмента квітконіжки чотиригранної форми, гіпантію (10-12) мм завдовжки та (2-3) мм у діаметрі, увінчаного чотирма лопатями чашолистіків, які розходяться і оточують кулястуголівку (4 - 6) мм у діаметрі. Двогнізда зав'язь містить численні насінні зачатки, розташовані у верхній частині гіпантію. Голівка куляста, куполоподібна, утворена чотирма пелюстками, що черепичасто перекриваються, містить численні зігнуті тичинки та короткий прямий стовпчик із дископодібним нектарником біля основи. При надавлюванні гіпантію нігтем виділяється ефірна олія.

Мінеральний склад представлений залізом, магнієм, калієм, натрієм, міддю, фосфором, селеном, марганцем і цинком. Крім цього в бутонах містяться глікозиди і дубильні речовини. Безумовно, найціннішим компонентом гвоздики є евгенол, що міститься в ефірному маслі. Ця речовина і служить джерелом специфічного аромату і більшості цілющих властивостей. Гвоздика є чемпіоном за кількістю антиоксидантів [25].



Евгенол

Препарати, отримані з гвоздичного дерева, мають знеболювальну, антигістамінну, протиревматичну, антиоксидантну, антиспазматичну, бактерицидну, дезодоруючу, потогінну, сечогінну, фунгіцидну, інсектицидну, тонізувальну, загоювальну дію; налагоджують роботу шлунка, зміцнюють пам'ять; є стоматологічними антисептиками. В європейській та азіатській медицині застосовують як стимулювальний і вітрогінний засіб. Настоянку прописують при інфекційних захворюваннях шкіри, порушеннях травлення, для полегшення пологів і усунення зубного болю. Пуп'янки широко застосовують як пряність.

Гвоздичну олію застосовують у тютюновій, фармацевтичній, парфумерно-косметичній, харчовій та лікєро-горілчаній промисловості, для виробництва чорнила. На її основі виготовляють репеленти. У США гвоздикову олію використовують у сумішах прямих олій для соусів [23].

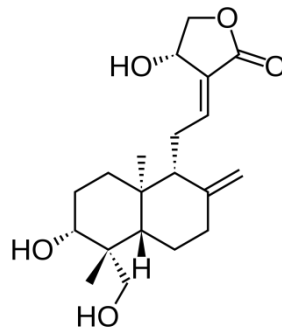
1.15 Ботанічна характеристика, хімічний склад, фармакологічна дія та застосування андрографісу волотистого трави

Андрографіс волотистий (*лат. Andrographis paniculata Nees.*) – сімейство Акантових (*Acanthaceae*). Багаторічна трав'яниста рослина, що росте по всій рівнинній частині Індії та у В'єтнамі, культивується в південних областях Китаю. Стебло чотиригранне, сильно супротивно розгалужене, висотою до 0,4-1 м. Листки супротивні, короткочерешкові, еліптичної або ланцетної форми, цілокраї. Суцвіття – верхівкові або пазушні кисті [26].



Основними хімічними сполуками є дитерпеноїди (більше 20 сполук) і більше десятка флавоноїдів, яким приписують основні види біологічної активності рослини. Основними дитерпеноїдними лактонами надземних частин рослини є андрографолід, (званим за свій смак королем гіркоти) дезоксіандрографолід, неоандрографолід і дезоксідегідроандрографолід, панікулід, андропанозід.

Флавоноїди рослини представлені 7-О-метилвогоніном, андрографідіном С, тригідроксіфлавоном флавоноїдними глікозидами, 7,4'-диметилового ефіру апігеніну та іншими сполуками. Нещодавно в складі рослини виявлено два нових флавоноїдних глікозида, новий дитерпеноїд андрографова кислота та андрографідін. Вельми цікавим компонентом Андрографісу являється арабіногалактанові білки [27].



Андрографолід

Андрографіс волотистий використовується в традиційної медицини для лікування інфекційних захворювань та лихоманки, виявляє антибактеріальні, антиоксидантні, протизапальні, протипухлинні та імуностимулюючі властивості. Дослідження показують, що андрографіс як сам по собі, так і в поєднанні з іншими травами знижує тривалість та тяжкість інфекцій верхніх дихальних шляхів, наприклад, пов'язаних із застудою чи грипом. Екстракт андрографісу може принести користь пацієнтам з виразковим колітом. Він також полегшує симптоми ревматоїдного артриту. З цією ж метою, в якості натурального антибіотика, андрографіс на даний час застосовується в китайській армії.

Також застосовують як гіркий шлунковий і тонізуючий засіб, при дизентерії, ларингіті, фарингітах, тонзилітах; при захворюваннях печінки, жарознижувальний, загальнозміцнюючий, жовчогінний, гепатопротекторний, імуностимулюючий, протизапальний, жарознижувальний, глистогінний засіб [28].

Висновки до Розділу 1

Проведено аналіз літературних даних та встановлено, що кількість хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції та грипоподібні захворювання неухильно зростає в усьому світі, що стимулює розробку нових препаратів противірусної дії. Особливістю епідемічного сезону 2020-2021 років є пандемія COVID-19, що мала вплив на збільшення кількості хворих в порівнянні з минулими роками.

Встановлено, що серед пацієнтів та лікарів популярності набувають препарати рослинного походження. До найпоширеніших рослин, що містять біологічно активні речовини (БАР), які мають противірусну та імуностимулюючу дію відносять: андрографіс волотистий, ехінацея пурпурова, полин звичайний, шавлія лікарська, коричник китайський, фенхель звичайний, солодка гола, гісоп лікарський та ін.

На основі проведених досліджень, запропоновано розробити лікарський засіб противірусної дії на основі лікарської рослинної сировини у формі таблеток.

На основі даних наукових джерел медичного та фармацевтичного спрямувань визначено хімічний склад андрографісу волотистого та встановлено, що його фармакологічний ефект обумовлений такими діючими речовинами як дитерпеноїди, флавоноїди та арабіногалактанові білки.

РОЗДІЛ 2 РОЗРОБКА СКЛАДУ ПРОТИВІРУСНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ НА ОСНОВІ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ

2.1 Аналіз фармацевтичного ринку України лікарських засобів протівірусної дії синтетичного та рослинного походження

Грип та ГРВІ є сезонними захворюваннями, які поширені на всій планеті. Існують основні напрямки профілактики інфекційних захворювань: неспецифічна та специфічна (хіміопротифілактика). Щодо грипу та ГРВІ, неспецифічна профілактика представлена в основному заходами протиепідемічного характеру, специфічна – вакцинацією від грипу. Спектр засобів для лікарської профілактики ГРВІ на даний час досить широкий і включає різні групи препаратів: протівірусні, препарати інтерферону та його індуктори, різноманітні засоби природного походження і хіміопрепарати, що мають вплив на природний (вроджений) імунітет. Серед численних гомеопатичних препаратів, які використовуються для профілактики і лікування грипу та ГРВІ, можна виділити гомеопатичні комплекси, препарати, що містять малі дози антитіл до гамма-інтерферону (γ -ІНФ). Для лікаря-гомеопата підбір препаратів за принципом подібності та використання їх у низьких розведеннях виправданий при першому зверненні пацієнта за допомогою. Якщо пацієнт отримує ефективно підібраний комплекс протиепідемічних заходів, в деяких випадках можливий підбір симптоматичного гомеопатичного препарату [29-31]

За даними бази інформаційно-пошукової системи в довіднику лікарських засобів Компендіум [32] згідно з міжнародною АТХ-класифікацією (Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system) лікарські засоби протівірусної дії для профілактики та лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) та грипоподібних станів включено до 2 анатомио-терапевтично хімічних груп: 1) група J05 Протівірусні засоби для системного застосування (підгрупа J05A Н Інгібітори нейрамідіази та J05A X Інші протівірусні засоби); 2) група L03А Імуностимулятори (підгрупа L03А В Інтерферони та L03А X Інші імуностимулятори). Також на фармацевтичному ринку представлені комплексні гомеопатичні лікарські засоби, що включено до різних

фармакотерапевтичних груп, і які застосовують для лікування респіраторних інфекцій, такі як: застуда, синусити, тонзиліти, ГРВІ та грипоподібні стани.

В результаті аналізу даних Державного експертного центру МОЗ України [33] асортимент зареєстрованих лікарських засобів протівірусної дії для профілактики та лікування ГРВІ та грипоподібних станів групи J05 Протівірусні засоби для системного застосування станом на листопад 2021 р. становить 52 торгівельні найменування, з них 28 (53,85%) лікарських засобів вітчизняного виробництва, а інші – 24 (46,15%) препарати виробництва 4 закордонних країн (Індія, Латвія, Республіка Білорусь та Швейцарія), а групи L03A Імуностимулятори становить 69 торгівельних найменувань (фармакотерапевтичних груп: імуностимулятори, інтерферони, цитокіни та імуномодулятори), з них 61 (88,41%) лікарських засобів вітчизняного виробництва, а інші – 8 (11,59%) препарати виробництва 4 закордонних країн (Німеччина, Словенія, Російська Федерація та Швейцарія). В результаті проведених досліджень асортименту зареєстрованих комплексних гомеопатичних лікарських засобів для профілактики та лікування респіраторних інфекцій та грипоподібних станів встановлено, що до державного реєстру лікарських засобів включено 37 торгівельних найменувань, з них 9 (24,32) лікарських засобів вітчизняного виробництва, а інші – 28 (75,68%) препарати виробництва 4 закордонних країн (Австрія, Італія, Німеччина та Франція).

Наступним етапом досліджень було провести аналіз наведених груп препаратів за лікарськими формами та визначити попит споживачів шляхом аналізу продаж препаратів в аптечній мережі. На рис. 2.1.1 наведено розподіл асортименту препаратів протівірусної дії групи J05 Протівірусні засоби для системного застосування (підгрупа J05A Н Інгібітори нейрамінідази та J05A X Інші протівірусні засоби) за торгівельними найменуваннями.

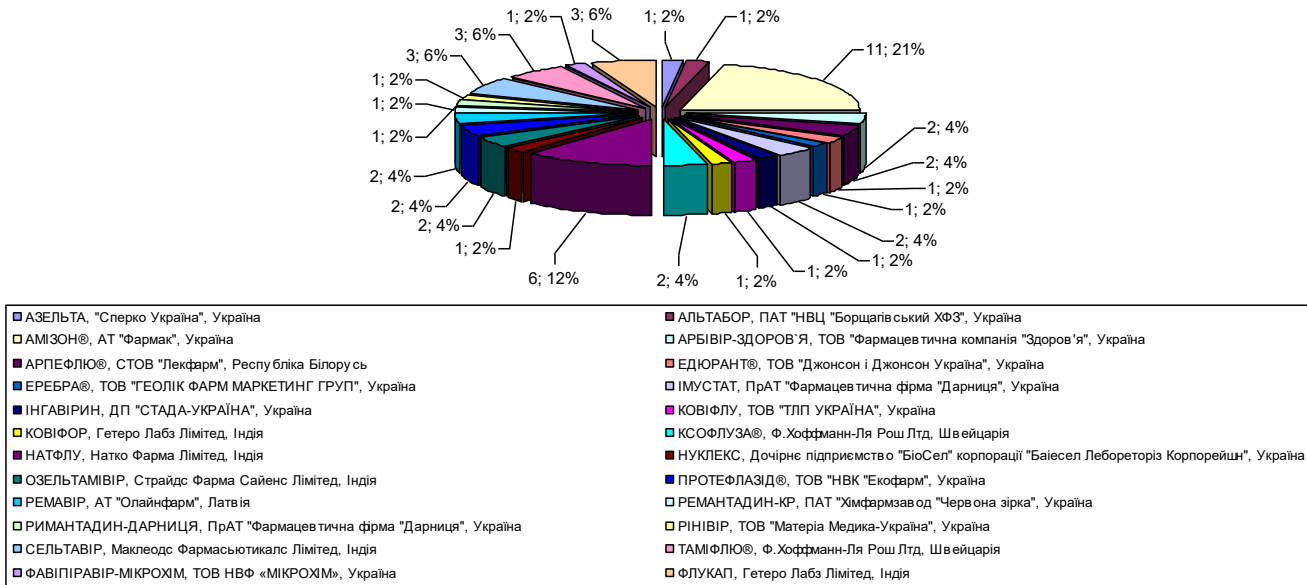


Рис. 2.1.1. Розподіл препаратів групи J05 Противірусні засоби для системного застосування (підгрупа J05A Н Інгібітори нейрамінідази та J05A X Інші противірусні засоби) за торговельними найменуваннями

Як видно з наведених даних рис. 1 лідируючу позицію, а саме 11 (21%) зареєстрованих препаратів з урахуванням дозування, лікарської форми та вікової групи пацієнта займає препарат АМІЗОН® (АТ "Фармак", Україна.) Друге місце за кількістю зареєстрованих препаратів 6 (12%) займає препарат НАТФЛУ(Натко Фарма Лімітед, Індія), а третє місце, а саме по 3 (6%), поділяють препарати ТАМІФЛЮ® (Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія), СЕЛЬТАВІР (Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія) та ФЛУКАП (Гетеро Лабз Лімітед, Індія).

Розподіл асортименту зареєстрованих препаратів противірусної дії групи J05 Противірусні засоби для системного застосування за лікарськими формами наведено на рис. 2.1.2.

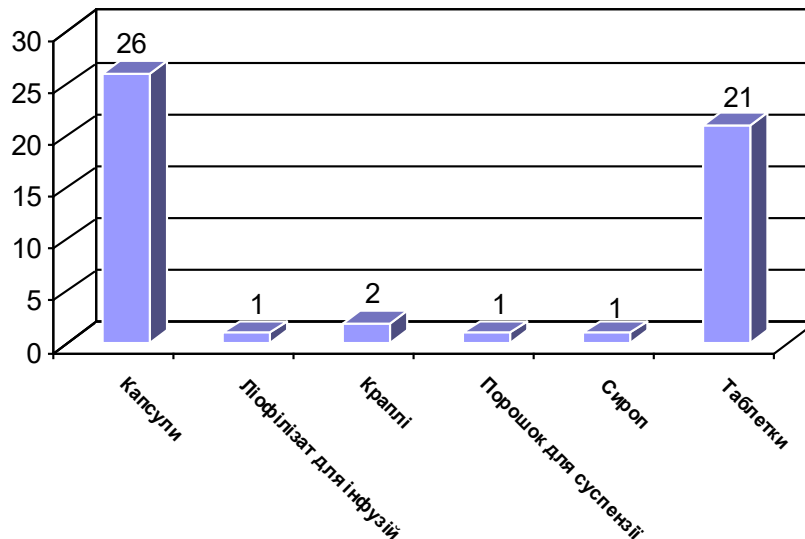


Рис. 2.1.2. Розподіл препаратів групи J05 Протівірусні засоби для системного застосування за лікарськими формами

Як видно з рис. 2.1.2 – із 52 зареєстрованих препаратів переважна кількість представлена в двох лікарських формах – капсули, а саме 26 препаратів (50%) та таблетки – 21 препарат (40,4%).

За даними реєстру лікарських засобів асортимент лікарських засобів протівірусної дії групи L03A Імуностимулятори становить 69 торговельних найменувань, з них 59 (85,51%) препаратів вітчизняного виробництва, а інші – 10 (14,49%) препарати виробництва 5 закордонних країн (Німеччина, Словенія, Італія, Російська Федерація та Фінляндія). Розподіл протівірусних лікарських засобів даної групи препаратів за міжнародними непатентованими найменуваннями (діючою речовиною) наведено на рис. 2.1.3. Як видно з рис. 3 переважна кількість препаратів – це препарати на основі інтерферону альфа-2b рекомбінантного людини (37 препаратів, 54%) вітчизняного виробництва, з них 12 препаратів АЛЬФАРЕКІН® (ліофілізат для розчину для ін'єкцій або супозиторії ректальні) та ВІТАФЕРОН® (супозиторії ректальні) виробництва ТОВ "ВАЛАРТІН ФАРМА", 4 препарати НАЗОФЕРОН® (краплі або спрей) виробництва АТ "Фармак", 12 препаратів ЛАФЕРОН-ФАРМБІОТЕК® (ліофілізат для розчину для ін'єкцій або супозиторії ректальні) виробництва ТОВ "Науково-виробнича компанія "Інтерфармбіотек" та 9 препаратів ЛАФЕРОБІОН® (ліофілізат для розчину для ін'єкцій, супозиторії ректальні,

краплі назальні, спрей або порошок назальний) виробництва ТОВ "Ф3 "БІОФАРМА".

Також проведеними дослідженнями було встановлено, що 17 (25%) препаратів противірусної дії групи L03AX – це препарати у формі настойки на основі кореневищ з коренями ехінацеї пурпурової, та 8 (12%) комбінованих препаратів (з яких, 4 препарати вітчизняного та 4 закордонного виробництва) на основі лікарської рослинної сировини.

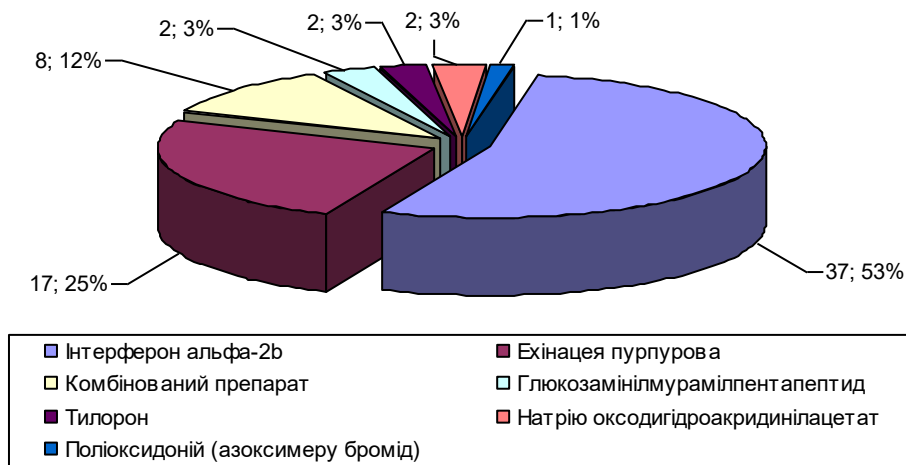


Рис. 2.1.3. Розподіл противірусних лікарських засобів групи L03A Імуностимулятори за міжнародними непатентованими найменуваннями (діючою речовиною)

Також встановлено, що для профілактики та лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій та грипозподібних станів на фармацевтичному ринку представлено 37 комплексних гомеопатичних препаратів на основі лікарської рослинної сировини, з них 28 (75,68%) препаратів закордонного та 9 (24,32%) вітчизняного виробництва.

Серед величезного арсеналу існуючих лікарських засобів (ЛЗ) рік від року дедалі більшої популярності набувають препарати природного, зокрема, рослинного походження. Актуальним є використання противірусних препаратів рослинного походження, що пов'язано, передусім, з їх безпечністю, універсальністю противірусної дії, відсутністю резистентності, можливістю використання як з лікувальною, так і з профілактичною метою. В епоху поліпрагмазії та зловживання безрецептурними препаратами, необхідно надавати перевагу лікам, що мають одночасно кілька напрямів та/або

механізмів дії. Це дозволить зменшити кількість небажаних побічних реакцій та міжлікарських взаємодій. Рослинні засоби – характеризуються відмінним профілем безпеки.

В результаті проведеного аналізу фармацевтичного ринку України встановлено, що асортимент протівірусних препаратів для профілактики та лікування ГРВІ та грипоподібних станів груп J05 Протівірусні засоби для системного застосування та L03A Імуностимулятори на ринку представлений переважно препаратами вітчизняного виробництва з урахуванням лікарських форм та вікових категорій. Встановлено, що $\frac{3}{4}$ представлених на ринку комбінованих гомеопатичних препаратів – це препарати закордонного виробництва, і з метою розширення асортименту доступних та якісних комбінованих препаратів на основі лікарської рослинної сировини вітчизняного виробництва є доцільним та актуальним.

Також було проведено дослідження продажу лікарських препаратів протівірусної дії для профілактики, послаблення симптомів та лікування грипу та ГРВІ, які користуються попитом серед населення шляхом аналізу їх продажу в аптечній мережі [34]. В таблиці 2.1 наведено 20 самих популярних протівірусних лікарських засобів з вказанням їх форм випуску, складу препарату та заявника торговельного найменування.

Як видно з наведених даних таблиці лідером за продажами є препарат вітчизняного виробництва Новірин (АТ "Київський вітамінний завод", Україна), основною діючою речовиною якого є інозин пранобекс (молекулярний комплекс інозин: п-ацетамідобензойна кислота: N,N-диметиламіно-2-пропанол у співвідношенні 1:3:3), який чинить пряму протівірусну та імуномодулюючу дію. Пряма протівірусна дія зумовлена зв'язуванням із рибосомами вражених вірусом клітин, що уповільнює синтез вірусної і-РНК (порушення транскрипції та трансляції) та призводить до пригнічення реплікації РНК- та ДНК-геномних вірусів; опосередкована дія пояснюється потужною індукцією інтерфероутворення.

Таблиця 2.1 Протівірусні препарати для профілактики, послаблення симптомів та лікування грипу та ГРВІ за популярністю серед споживачів

	Торгівельне найменування	Форма випуску	Склад (діючі)	Заявник, країна
1	Новірин	таблетки по 500 мг	1 таблетка містить інозину пранобексу 500 мг	АТ "Київський вітамінний завод", Україна
		сироп по 50 мг/мл по 120 мл у флаконі	1 мл сиропу містить 50 мг інозину пранобексу (50 мг/мл)	
2	Амізон®	таблетки, вкриті оболонкою, по 0,125 г або по 0,25 г	1 таблетка містить амізону® (енісаміум йодиду) 125 мг (0,125 г) або 250 мг (0,25 г)	АТ "Фармак", Україна
	Амізон® Макс	капсули по 0,5 г	1 капсула містить амізону® (енісаміуму йодиду) 0,5 г	
3	Панадол	таблетки, вкриті оболонкою, по 500 мг	1 таблетка містить 500 мг парацетамолу	ГлаксоСмітКляйн Консьюмер Хелскер (ЮК) Трейдінг Лімітед, Велика Британія
4	Ремантадин-КР	таблетки по 0,05 г	1 таблетка містить римантадину гідрохлорид – 0,05 г	ПАТ "Хімфарм-завод "Червона зірка", Україна
5	Інфлюцид	розчин оральний по 30 мл розчину у флаконі	100 г розчину містять Aconitum D3 10 г, Gelsemium D3 10 г, Ipecacuanha D3 10 г, Phosphorus D5 10 г, Bryonia D2 10 г, Eupatorium perfoliatum D1 10 г	Дойче Хомеопаті-Уніон ДХУ-Арцнайміттель ГмбХ & Ко. КГ, Німеччина
		таблетки	1 таблетка містить Aconitum D3 25 мг, Gelsemium D3 25 мг, Ipecacuanha D3 25 мг, Phosphorus D5 25 мг, Bryonia D2 25 мг, Eupatorium perfoliatum D1 25 мг	Альпен Фарма ГмбХ, Німеччина
6	Флюколд®	таблетки	1 таблетка містить парацетамолу 500 мг, кофеїну безводного 30 мг, фенілпропаноламіну гідрохлориду 25 мг, хлорфеніраміну малеату 2 мг	Наброс Фарма Пвт. Лтд., Індія
7	Комбігріп®	таблетки	1 таблетка містить парацетамолу 500 мг, кофеїну 30 мг, фенілефрину гідрохлориду 10 мг, хлорфеніраміну малеату 2 мг	Органосин Лайфсаенсиз (Еф Зет І), ОАЕ
		порошок для орального розчину по 5 г порошку у саше	1 саше по 5 г містить парацетамолу 500 мг, цетиризину гідрохлориду 10 мг, фенілефрину гідрохлориду 10 мг	

продовження таблиці 2.1

8	Хелпекс антиколд	таблетки	1 таблетка містить парацетамолу 500 мг, кофеїну 30 мг, фенілефрину гідрохлориду 10 мг, хлорфеніраміну малеату 2 мг	ТОВ "Мові Хелс", Україна
		порошок для орального розчину по 4 г порошку в саше	1 саше по 4 г містить парацетамолу 650 мг, фенілефрину гідрохлориду 10 мг, левоцетиризину дигідрохлориду 1,25 мг	
9	Гропрінозин	таблетки по 500 мг	1 таблетка містить 500 мг інозину пранобексу	ВАТ "Гедеон Ріхтер", Угорщина
		сіроп, 250 мг/5 мл, по 150 мл у флаконі	5 мл сиропу містять 250 мг інозину пранобексу	
10	Тайлол хот пакет	порошок для орального розчину, по 20 г порошку у пакеті	1 пакетик містить парацетамолу 500 мг, хлорфеніраміну малеату 4 мг, фенілефрину гідрохлориду 10 мг	Нобел Ілач Санаї Ве Тіджарет А.Ш., Туреччина
11	Солпадеїн	таблетки розчинні	1 таблетка містить парацетамолу 500 мг, кофеїну 30 мг, кодеїну фосфату гемігідрату 8 мг	ГлаксоСмітКляйн Консьюмер Хелскер (ЮК) Трейдінг Лімітед, Велика Британія
		капсули	1 капсула містить парацетамолу 500 мг, кофеїну 30 мг, кодеїну фосфату гемігідрату 8 мг	
12	Протефлазід	краплі по 30 мл або по 50 мл у скляному флаконі з пробкою крапельницею	1 мл крапель містить 1 мл рідкого екстракту Протефлазід, одержані із суміші (1:1) трави Щучки дернистої (Herba Deschampsia caespitosa L.) та трави Війника наземного (Herba Calamagrostis epigeios L.), (вміст флавоноїдів не менше 0,32 мг/мл у перерахунку на рутин, вміст карбонових кислот не менше 0,30)	ТОВ "НВК "Екофарм", Україна
13	Піарон	суспензія оральна, 120 мг/5 мл по 100 мл у флаконі	5 мл суспензії містять парацетамолу 120 мг	ТОВ "КУСУМ ФАРМ", Україна
		таблетки, вкриті оболонкою, по 500 мг	1 таблетка містить парацетамолу 500 мг	
14	Анальгін-Дарниця	таблетки по 500 мг	1 таблетка містить метамізолу натрію (анальгін) 500 мг	ПрАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця", Україна

продовження таблиці 2.1

15	Ремавір	капсули по 100 мг	1 капсула містить римантадину гідрохлориду 100 мг	АТ "Олайнфарм", Латвія
		таблетки по 50 мг	1 таблетка містить римантадину гідрохлориду 50 мг	
16	Грипго®	гранули для орального розчину по 5 г у саше	1 саше містить парацетамолу 750 мг, фенілефрину гідрохлориду 10 мг, кислоти аскорбінову покрити у перерахуванні на кислоту аскорбінову 60 мг	КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПБТ ЛТД, Індія
		таблетки	1 таблетка містить парацетамолу 500 мг, кофеїну безводного 30 мг, фенілефрину гідрохлориду 10 мг, хлорфеніраміну малеату 2 мг	
17	Римантадин-Дарниця	таблетки по 50 мг	1 таблетка містить римантадину гідрохлориду 50 мг	ПрАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця", Україна
18	Фервекс	порошок для орального розчину	1 саше містить парацетамолу 500 мг, кислоти аскорбінової (вітаміну С) 200 мг, феніраміну малеату 25 мг	УПСА САС, Франція
19	Еребра®	таблетки сублінгвальні по 0,02 г	1 таблетка містить гіпораміну екстракту сухого (обліпихи крушиноподібної листя екстракту сухого, <i>Hippophae rhamnoides L.</i>), (6,5:1), екстрагент етанол – 70 %) з вмістом суми танінів у перерахуванні на казуаринін і абсолютно суху речовину 60 %) 20 мг	ТОВ "ГЕОЛІК ФАРМ МАРКЕТИНГ ГРУП", Україна
20	Афлубін®	краплі оральні по 20 мл, або 50 мл, або по 100 мл у флаконах-крапельницях	100 мл препарату містить: Gentiana D1 1 мл, Aconitum D6 10 мл, Bryonia D6 10 мл, Ferrum phosphoricum D12 10 мл, Acidum sarcolacticum D12 10 мл; /1 мл розчину містить 25 крапель	Ріхард Бітнер АГ, Австрія
		таблетки	1 таблетка містить: Gentiana D1 3,6 мг, Aconitum D6 37,2 мг, Bryonia D6 37,2 мг, Ferrum phosphoricum D12 37,2 мг, Acidum sarcolacticum D12 37,2 мг	

Імуномодулюючий ефект зумовлений впливом на Т-лімфоцити (активізація синтезу цитокінів) та підвищенням фагоцитарної активності макрофагів. Лікарський засіб значно посилює продукування інтерлейкіну-2 лімфоцитами та сприяє експресії рецепторів для цього інтерлейкіну на лімфоїдних клітинах; стимулює також активність натуральних кілерів (NK-клітин) навіть у здорових людей; стимулює активність макрофагів до фагоцитозу, процесингу та презентації антигену, що сприяє збільшенню антитілопродукуючих клітин в організмі вже з перших днів лікування. Препарат також запобігає поствірусному послабленню клітинного синтезу РНК та білка в клітинах, які були інфіковані, і це особливо важливо щодо клітин, які зайняті в процесах імунного захисту організму. У результаті такої комплексної дії зменшується вірусне навантаження на організм, нормалізується діяльність імунної системи, значно активізується синтез власних інтерферонів, що сприяє стійкості до інфекційних захворювань та швидкій локалізації вогнища інфекції у випадку його виникнення.

Друге місце за попитом серед споживачів займає вітчизняний препарат Амізон® (АТ "Фармак", Україна) на основі енісаміуму йодиду – похідного ізонікотинової кислоти, який чинить інгібуючий вплив на віруси грипу, проявляє інтерференогенні властивості, підвищує резистентність організму до вірусних інфекцій, має протизапальну, жарознижувальну та анагетичну дію. Противірусна дія Амізону® пов'язана з безпосереднім його впливом на гемаглютиніни вірусу грипу, внаслідок чого віріон втрачає здатність приєднуватися до клітин-мішеней для подальшої реплікації. Протизапальна дія є результатом стабілізації клітинних і лізосомальних мембран, уповільнення дегрануляції базофілів, антиоксидантної дії, нормалізації рівня простагландинів, циклічних нуклеотидів та енергетичного обміну у вогнищі запалення. Жарознижувальні властивості даного засобу зумовлені впливом на терморегулюючі центри мозку. Анагезуюча дія засобу здійснюється через ретикулярну формацію стовбура мозку. Амізон® посилює персистуючий імунітет шляхом підвищення рівня ендogenous інтерферону у плазмі крові в 3-4 рази, лізоциму та збільшення титру антитіл до збудників інфекцій, а також клітинного

імунітету – за рахунок стимуляції функціональної активності Т-лімфоцитів і макрофагів. Даний засіб є потужним індуктором ендогенного інтерферону.

Третю позицію займає закордонний препарат Панадол (ГлаксоСмітКляйн Консьюмер Хелскер (ЮК) Трейдінг Лімітед, Велика Британія) на основі парацетамолу.

Як видно з даних таблиці 2.1 є популярними і користуються попитом у споживачів препарати для симптоматичного лікування ГРВІ на основі анальгетиків та антипіретиків (Панадол, Флюколд ®, Комбігрип®, Хелпекс антиколд, Тайлол хот пакет, Солпадеїн, Піарон, Анальгін-Дарниця, Грипго®, Фервекс). Фармакологічна активність даних лікарських засобів зумовлена властивостями парацетамолу, кофеїну, фенілпропаноламіну гідрохлориду та хлорфеніраміну малеату. Парацетамол має жарознижувальну, болезаспокійливу та протизапальну дію (механізм дії пов'язаний з інгібуванням синтезу простагландинів). Кофеїн чинить стимулювальну дію на центральну нервову систему, головним чином на кору головного мозку, дихальний та судинно-руховий центри, підвищує розумову та фізичну працездатність, зменшує сонливість, відчуття втоми та послаблює дію засобів, що пригнічують центральну нервову систему. Фенілпропаноламіну гідрохлорид чинить судинозвужувальну дію, зменшує набряк слизової оболонки носа і придаткових пазух. Хлорфеніраміну малеат має антигістамінну та холіноблокуючу дію. Блокуючи H_1 -рецептори, чинить протиалергічну дію, зменшує проникність судин слизової оболонки верхніх відділів дихальних шляхів, зменшує сльозотечу, свербіж в очах і носі.

Також встановлено, що користуються попитом серед споживачів препарати на основі римантадину гідрохлориду (Ремантадин-КР, Ремавір Римантадин-Дарниця). Римантадину гідрохлорид – похідне амантадину, має виражену противірусну активність, ефективний по відношенню до різних вірусів грипу типу А, а також проявляє антитоксичну дію при грипі, спричиненому вірусом типу В. Римантадин інгібує реплікацію вірусу на ранніх стадіях циклу за рахунок порушення формування вірусної оболонки. Генетичні дослідження показали, що важливе значення у противірусній дії римантадину

відносно вірусу грипу А має специфічний білок гену M_2 віріона. In vitro римантадин інгібує реплікацію всіх трьох виявлених у людини антигенних підтипів (H_1N_1 , H_2N_2 , H_3N_3) вірусу грипу.

За рекомендаціями управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (FDA) пропонуються два основні класи препаратів для застосування проти грипу: інгібітори білка M_2 (у цю групу входить Ремантадин) та інгібітори нейрамінідази (занамівір і озельтамівір). Однак підвищення стійкості до наявних протівірусних препаратів серед вірусів грипу, які постійно змінюються, наголошує на необхідності розробки альтернативних впливів на профілактику та/або терапію грипу. Римантадин (альфа-метил-1-адамantan-метиламіну гідрохлорид) схвалений для застосування в США в 1993 р., у колишньому СРСР – з 1969 р. і призначений для профілактики й лікування грипу А дорослим і для профілактики дітям віком старше 1 року. Ремантадин є інгібітором іонного каналу M_2 , який пригнічує реплікацію вірусу грипу А, головним чином блокуючи іонний канал білка M_2 , тим самим запобігаючи злиттю вірусу і мембран клітини-господаря і вивільненню вірусної РНК у цитоплазму інфікованих клітин.

В результаті проведеного аналізу популярних серед населення протівірусних препаратів користуються попитом також комбіновані гомеопатичні препарати на основі лікарської рослинної сировини – Інфлюцид (Дойче Хомеопаті-Уніон ДХУ-Арцнайміттель ГмбХ & Ко. КГ та Альпен Фарма ГмбХ, Німеччина), Протефлазід (ТОВ "НВК "Екофарм", Україна), Еребра® (ТОВ "ГЕОЛІК ФАРМ МАРКЕТИНГ ГРУП", Україна), Афлубін® (Ріхард Біттнер АГ, Австрія). Популярність використання протівірусних препаратів рослинного походження пов'язана, передусім, з їх безпечністю, універсальністю протівірусної дії, відсутністю резистентності, можливістю використання як з лікувальною, так і з профілактичною метою. В епоху поліпрагмазії та зловживання безрецептурними препаратами, необхідно надавати перевагу лікам, що мають одночасно кілька напрямів та/або механізмів дії. Це дозволить зменшити кількість небажаних побічних реакцій та міжлікарських взаємодій. Рослинні лікарські засоби характеризуються відмінним профілем безпеки.

2.2 Маркетингові дослідження протівірусних препаратів, імуномодуляторів та імуностимуляторів рослинного походження на ринку України

Насьогодні в Україні зареєстровано понад десять імунохіміотерапевтичних засобів, що рекомендуються для профілактики та лікування грипу та ГРВІ. Усі протівірусні препарати для лікування грипу та ГРВІ поділяються на дві групи – препарати вузького та широкого спектра дії. До першої групи належать засоби адамантанового ряду (амантадин, ремантадин), інгібітори нейрамінідази (озельтамівір, занамівір). До препаратів широкого спектра належать уміфеновір, препарати класу інтерферонів (ІФН), індуктори інтерферонів, інозину пранобекс, фітопрепарати, гомеопатичні засоби.

Згідно з анатомо-терапевтичною-хімічною (АТХ) класифікацією ВООЗ (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System, АТС) препарати протівірусної дії, імуномодулятори та імуностимулятори рослинного походження включені до груп:

- 1) L Антинеопластичні та імуномодулюючі засоби:
 - підгрупа L03 Імуностимулятори
- 2) J Протимікробні засоби для системного застосування
 - підгрупа J05 Протівірусні засоби для системного застосування

Асортимент зареєстрованих протівірусних препаратів для профілактики та лікування ГРВІ, грипоподібних станів та грипу підгруп L03 – Імуностимулятори та J05 – Протівірусні засоби для системного застосування представлених на фармацевтичному ринку України наведений в таблиці 2.2.1.

Таблиця 2.2.1 Асортимент протівірусних препаратів, імуномодуляторів та імуностимуляторів рослинного походження

Торгівельне найменування	Фармако-терапевтична група	Форма випуску	Склад (діючі)
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
ЕСБЕРІТОКС	L03AX Інші імуностимулятори	таблетки по 3,2 мг, по 20 таблеток у блістері; по 2, або по 3, або по 5, або по 10 блістерів у картонній коробці	1 таблетка містить 3,2 мг сухого екстракту (4-9:1) із суміші сировини: кореневищ баптизії красильної (Baptisia

продовження таблиці 2.2.1

1	2	3	4
			tinctoria L); кореня ехінацеї пурпурової (<i>Echinacea purpurea</i> Moench); коренів ехінацеї паліди (<i>Echinacea pallida</i> Nutt); молодих пагонів та листя туї (<i>Thuja occidentalis</i> L.); екстрагент: етанол 30 % (об/об)
ЕХІНАЦЕЇ НАСТОЙКА	L03AX Цитокіни та імуномодулятори	настойка по 20 мл, або по 25 мл, або по 50 мл у флаконах; по 50 мл у флаконі, по 1 флакону в пачці	1 флакон містить настойки кореневищ з коренями ехінацеї пурпурової (<i>Echinaceae purpureae radix</i>) (1:10) (екстрагент–етанол 50 %) 20 мл, 25 мл або 50 мл
ЕХІНАЦЕЇ НАСТОЙКА	L03AX Цитокіни та імуномодулятори	настойка по 40 мл у флаконах	1 флакон містить настойки коренів ехінацеї пурпурової (<i>Radices Echinaceae purpureae</i>) (1:5) (екстрагент – етанол 50 %) 40 мл
ЕХІНАЦЕЇ НАСТОЙКА	L03AX Цитокіни та імуномодулятори	настойка, по 50 мл у флаконах скляних; по 50 мл у флаконах полімерних, закупорених пробками-крапельницями; по 50 мл у флаконі скляному; по 1 флакону в пачці з картону; по 50 мл у флаконі полімерному, закупореному пробкою-крапельницею; по 1 флакону в пачці з картону	1 флакон містить: настойки кореневищ з коренями ехінацеї пурпурної сухих (<i>Echinaceae purpureae rhizoma et radix</i>) (1 : 10) (екстрагент – етанол 50 %) 50 мл
ЕХІНАЦЕЇ ПУРПУРНОЇ ЕКСТРАКТ РІДКИЙ	L03AX Цитокіни та імуномодулятори	екстракт по 30 мл, по 50 мл у флаконі, по 1 флакону в пачці з картону	1 флакон містить екстракту спиртового сухого кореневища з коренями ехінацеї пурпурної (<i>Echinaceae purpureae radix</i>) (1:2,7) (екстрагент – етанол 40 % (об/об)) 30 мл або 50 мл

продовження таблиці 2.2.1

1	2	3	4
ЕХІНАЦЕЇ ПУРПУРНОЇ ЕКСТРАКТ РІДКИЙ	L03AX Цитокіни та імуномодулятори	екстракт по 30 мл, по 50 мл у флаконі; по 30 мл, по 50 мл у флаконі, по 1 флакону в пачці з картону	1 флакон містить екстракту спиртового сухого кореневища з коренями ехінацеї пурпурної (<i>Echinaseae purpureae radix</i>) (1:2,7) (екстрагент – етанол 40 % (об/об)) 30 мл або 50 мл
ЕХІНАЦЕЇ ПУРПУРОВОЇ КОРЕНЕВИЩ З КОРЕНЯМИ СВІЖИХ НАСТОЙКА		настойка, по 40 мл у флаконах	1 флакон містить: настой- ки ехінацеї пурпурової кореневищ з коренями свіжих (<i>Echinaseae purpureae rhizomatis cum radicibus recentium</i>) (1:5) (екстрагент – етанол 48 %) – 40 мл
ЕХІНАЦЕЇ ПУРПУРОВОЇ НАСТОЙКА	L03AX Цитокіни та імуномодулятори	настойка по 40 мл, або по 50 мл, або по 100 мл у скляних флаконах	1 флакон містить настойки кореневищ та коренів ехінацеї (<i>Rizomata et radices Echinaseae purpureae</i>) (1 : 10) (екстрагент – етанол 50 %) 40 мл або 50 мл, або 100 мл
ЕХІНАЦЕЯ		екстракт рідкий для перорального застосування по 50 мл у флаконі; по 1 флакону в пачці	1 флакон містить екстракт рідкий ехінацеї пурпурової трави (<i>echinacea purpurea</i>) (1:2,7) (екстрагент – етанол 40 %) - 50 мл
ЕХІНАЦЕЯ- АСТРАФАРМ	L03AX Імуностимулятори	таблетки по 100 мг по 10 таблеток у блістері; по 2 блістери у коробці з картону	1 таблетка містить висушеного соку ехінацеї пурпурової, вичавленого з наземної частини у період цвітіння, у перерахуванні на суху речовину 100 мг
ЕХІНАЦЕЯ- ЛУБНИФАРМ		таблетки, вкриті оболонкою, по 100 мг по 10 таблеток у блістері; по 2 або 3 блістери у пачці з картону	1 таблетка містить ехіна- цеї пурпурної коренів (<i>Echinaseae purpureae radix</i>) екстракт густий (у перерахуванні на вміст суми оксикоричних кис- лот 9 %) (екстрагент – ета- нол 40 % (об/об)) – 100 мг

продовження таблиці 2.2.1

1	2	3	4
ЕХІНАЦЕЯ- ЛУБНИФАРМ	L03AX Імуностимулятори	таблетки, вкриті оболонкою, по 100 мг по 10 таблеток у блістері; по 2 або 3 блістери у пачці з картону	1 таблетка містить ехінацеї пурпурної коренів (<i>Echinacea purpureae radix</i>) екстракт густий (у перерахуванні на вміст суми оксикоричних кислот 9 %) (екстрагент – етанол 40 % (об/об)) – 100 мг
ЕХІНАЦЕЯ- ТЕВА		таблетки по 100 мг по 10 таблеток у блістері; по 2 або 5 блістерів у коробці	1 таблетка містить соку, вичавленого з ехінацеї пурпурової та висушеного (22-65:1), 100 мг
ЕХІНАЦЕЯ ФАРКОС		таблетки; in bulk 5000 таблеток у контейнері	1 таблетка містить соку свіжозібраної наземної частини квітучої ехінацеї пурпурової (<i>Echinacea purpurea</i> L.) 100 мг (у перерахунку на 100 % суху речовину)
ЕХІНАЦЕЯ ФАРКОС	L03AX Імуностимулятори	таблетки; по 10 таблеток у блістері, по 2 блістери у картонній коробці	1 таблетка містить соку свіжозібраної наземної частини квітучої ехінацеї пурпурової (<i>Echinacea purpurea</i> L.) 100 мг (у перерахунку на 100 % суху речовину)
ІММУНАЛ®		таблетки по 80 мг по 10 таблеток у блістері; по 2 блістери у картонній коробці	1 таблетка містить 80 мг висушеного соку, одержаного зі свіжозібраної трави квітучої ехінацеї пурпурної (<i>Echinacea purpurea</i> L.) (31-60:1)
ІМУНО-ТОН®		сіроп in bulk: по 100 мл у банці; по 48 банок у коробі картонному; по 200 мл у флаконі; по 30 флаконів у коробі картонному	5 мл сиропу містить елеутерокока екстракт рідкий (<i>extractum eleutherococcii fluidum</i>) (екстрагент – етанол 40 % об/об) (1:1) – 0,98 г, ехінацеї пурпурової настойка (<i>echinacea purpureae tinctura</i>) (екстрагент – етанол 50 % об/об) (1:10) – 0,47 г, звіробою настойка (<i>tinctura hyperici</i>) (екстрагент – етанол 40 % об/об) (1:5) – 0,49 г

продовження таблиці 2.2.1

1	2	3	4
ІМУНО-ТОН®	L03AX Імуностимулятори	сироп по 100 мл у банці; по 1 банці у пачці; по 100 мл або 200 мл у флаконі; по 1 флакону у пачці	5 мл сиропу містить елеутерокока екстракт рідкий (extractum eleutherococcii fluidum) (екстрагент – етанол 40 % об/об) (1:1) – 0,98 г, ехінацеї пурпурової настоянка (echinaseae purpureae tinctura) (екстрагент – етанол 50 % об/об) (1:10) – 0,47 г, звіробою настоянка (tinctura hyperici) (екстрагент – етанол 40 % об/об) (1:5) – 0,49 г
ІМУНО ТАЙСС ФОРТЕ	L03AX Імуностимулятори	краплі для перорального застосування по 50 мл у флаконах з крапельницею; по 1 флакону з крапельницею у картонній коробці	100 мл крапель містять 75,6 мл натурального вичавленого соку зі свіжої трави квітучої ехінацеї пурпурової (Herba Echinaseae purpureae) (відношення свіжа рослина : вичавлений сік 1,5–2,5 : 1)/В 1 мл розчину міститься 20 крапель
ІМУНОПЛЮС		таблетки по 100 мг; по 10 таблеток у блістері; по 2 блістери в пачці	1 таблетка містить ехінацеї пурпурової (Echinaseae purpureae L.) віджятий сік сухий 100 мг
ІМУНОПЛЮС		таблетки по 100 мг; по 10 таблеток у блістері; по 2 блістери в пачці	1 таблетка містить ехінацеї пурпурової (Echinaseae purpureae L.) віджятий сік сухий 100 мг
ФЛАВОВІР®	L03AX Протівірусні засоби прямої дії. Імуностимулятори	сироп по 30 мл або по 50 мл, або по 60 мл у флаконах з скла або пластику; по 1 флакону разом з дозуючою ємністю в пачці з картону	1 мл сиропу містить: 0,02 мл рідкого екстракту Протефлазід, отриманого із суміші трав (1:1) Щучки дернистої (Herba Deschampsia caespitosa L.) та Війника наземного (Herba Calamagrostis epigeios L.) (розчинник екстракції – етанол 96%), що еквівалентно не менше 0,0035 мг флавоноїдів у перерахунку на рутин

продовження таблиці 2.2.1

1	2	3	4
ХЕЛІСКАН®	L03AX Противірусні засоби прямої дії. Імуностимулятори	настойка, по 100 мл у флаконі; по 1 флакону в пачці з картону; по 100 мл у банці; по 1 банці у пачці з картону	настойка (1:10) із суміші ЛРС «Хеліскан®»: нагідок квітки (<i>Calendulae flores</i>) – 1,5 г; омели білої пагони та листя (<i>Visci albi cormi et folia</i>) – 1,5 г; софори японської плоди (<i>Sophorae japonicae fructus</i>) – 1 г; розторопші плямистої плоди (<i>Sylibi mariani fructus</i>) – 1,5 г; півонії відхиленої кореневища та корені (<i>Paeoniae anamalae rhizomata cum radicibus</i>) – 1,5 г; вівса посівного трава (<i>Avenae sativae herba</i>) – 1,5 г; чистотілу трава (<i>Chelidonii herba</i>) – 1,5 г; (екстрагент етанол 40 %)
АЛЬТАБОР	J05AX Противірусні засоби для системного застосування. Противірусні засоби прямої дії. Інші противірусні засоби	таблетки по 20 мг, по 10 таблеток у блістері; по 10 таблеток у блістері по 2 блістери у пачці; по 20 або 60 таблеток у контейнерах пластикових з кришкою з контролем першого розкриття	1 таблетка містить альтабору у перерахуванні на танінову кислоту та суху речовину 20 мг
ЕРЕБРА®	J05AX Інші противірусні засоби	таблетки сублінгвальні по 0,02 г; по 10 таблеток у блістері; по 1 або по 2 блістери в пачці з картону; по 20 таблеток у блістері; по 1 блістеру в пачці з картону	1 таблетка містить гіпо-раміну екстракту сухого (обліпихи крушиноподібної листя екстракту сухого, <i>Hipporhae rhamnoides L.</i>), (6,5:1), екстрагент етанол – 70 %) з вмістом суми танінів у перерахуванні на казуаринін і абсолютно суху речовину 60 %) 20 мг
ПРОТЕФЛАЗІД®	J05AX Противірусні засоби прямої дії	краплі по 30 мл або по 50 мл у скляному флаконі з пробкою крапельницею, по 1 флакону в картонній пачці	1 мл крапель містить 1 мл рідкого екстракту Протефлазід (вміст флавоноїдів не менше 0,32 мг/мл у перерахунку на рутин, вміст карбонових кислот не менше 0,30 мг/мл у перерахунку на яблучну кислоту) із трави Щучки дернистої (<i>Herba Deschampsia caespitosa L.</i>)

продовження таблиці 2.2.1

1	2	3	4
			та трави Війника наземного (<i>Herba Calamagrostis epigeios L.</i>) (1:1)
ПРОТЕФЛАЗІД®	J05AX Противірусні засоби прямої дії. Інші гінекологічні засоби	супозиторії, по 5 супозиторіїв по 3 г у блістері, по 1, або 2, або 3 блістери у пачці з картону	1 супозиторій містить флавоноїди Протефлазиду, одержані із суміші (1:1) трави Щучки дернистої (<i>Herba Deschampsia caespitosa L.</i>) та трави Війника наземного (<i>Herba Calamagrostis epigeios L.</i>), не менше 1,8 мг

Аналіз Державного реєстру лікарських засобів станом листопад 2021 року показав, що в Україні було зареєстровано (перереєстровано) 31 противірусних препаратів, імуномодуляторів та імуностимуляторів рослинного походження (без урахування різних дозувань), що застосовуються для лікування та профілактики ГРВІ, грипозподібних станів та грипу, з них 25 лікарських засобів (80,65 %) – вітчизняного та 6 (19,35 %) – іноземного виробництва (Німеччина, Словенія) [33].

Під час аналізу встановлено, що 27 (87,1 %) препаратів підлягають без рецептурному відпуску з аптек, а інші 4 (12,9 %) – рецептурному. До лікарських засобів, що відпускаються за рецептом лікаря, належить препарат ПРОТЕФЛАЗІД® (ТОВ "НВК "Екофарм", Україна) на основі екстрактів із трави Щучки дернистої (*Herba Deschampsia caespitosa L.*) та трави Війника наземного (*Herba Calamagrostis epigeios L.*) (1:1) у формі крапель по 30 мл або по 50 мл у скляному флаконі з пробкою крапельницею або супозиторії, по 5 супозиторіїв по 3 г у блістері, і які показані для застосування у комплексній терапії для лікування та профілактики грипу та інших ГРВІ, в тому числі пандемічних штамів грипу.

Переважає кількість препаратів, які відпускаються без рецепту, а саме 18 (58,06 %), це препарати на основі екстрактів із ехінацеї пурпурової кореневищ з коренями свіжих (*Echinaceae purpureae rhizomatis cum radicibus recentium*) у

формі спиртових настоек у флаконах, екстракту рідкого для перорального застосування, таблеток та крапель для перорального застосування. Комплекс діючих речовин препарату на основі екстрактів із ехінацеї пурпурової підвищує фагоцитарну активність нейтрофілів і макрофагів, стимулює синтез інтерлейкіну-1, стимулює трансформацію В-лімфоцитів у плазматичні клітини, покращує функції Т-хелперів. Полісахариди інουλін, левулоза та бетаїн покращують процеси обміну, особливо у печінці та нирках, а лікарський засіб має противірусні, антибактеріальні, протимікотичні властивості. Застосування даних препаратів показане у складі комплексного лікування імунодефіцитних станів при хронічних рецидивуючих запальних захворюваннях різної локалізації, станах після антибіотикотерапії, цитостатичної, імунодепресивної, променевої терапії, початкові проявах ГРВІ, тривалого застосування антибіотиків.

До інших без рецептурних препаратів належать:

1) таблетки ЕСБЕРІТОКС (Шапер & Брюммер ГмБХ & Ко. КГ, Німеччина) на основі сухого екстракту (4-9:1) із суміші сировини: кореневищ баптизії красильної (*Baptisia tinctoria* L); кореня ехінацеї пурпурової (*Echinacea purpurea* Moench); коренів ехінацеї паліди (*Echinacea pallida* Nutt); молодих пагонів та листя туї (*Thuja occidentalis* L.), які показані до застосування у разі вірусних застудних захворювань, клінічної стимуляції захисних сил організму, яка проявляється у зменшенні вираженості симптомів і скороченні тривалості захворювання;

2) сироп ІМУНО-ТОН® (ПАТ "Галичфарм", Україна) комбінований препарат на основі елеутерокока екстракт рідкий (*extractum eleutherococcii fluidum*), ехінацеї пурпурової настоянка (*echinaceae purpureae tinctura*) та звіробою настоянка (*tinctura hyperici*), що показаний у складі комплексного лікування для підвищення резистентності до екстремальних факторів навколишнього середовища (у тому числі переохолодження), профілактики застудних захворювань та грипу;

3) сироп ФЛАВОВІР® (ТОВ "НВК "Екофарм", Україна) на основі рідкого екстракту із трави Щучки дернистої (*Herba Deschampsia caespitosa* L.) та трави Війника наземного (*Herba Calamagrostis epigeios* L.) і який показаний для застосування для лікування грипу та ГРВІ (при неускладненому перебігу захворювання);

4) настойка ХЕЛІСКАН® (ПАТ "Хімфармзавод "Червона зірка", Україна) на основі нагідок квітки (*Calendulae flores*); омели білої пагони та листя (*Visci albi cormi et folia*); софори японської плоди (*Sophorae japonicae fructus*); розторопші плямистої плоди (*Sylibi mariani fructus*); півонії відхиленої кореневища та корені (*Paeoniae anamalae rhizomata cum radicibus*); вівса посівного трава (*Avenae sativae herba*); чистотілу трава (*Chelidonii herba*), і який показано для застосування у складі складі комплексної терапії при частих рецидивуючих та хронічних вірусних, грибкових і бактеріальних інфекційно-запальних захворюваннях дихальних шляхів, бронхіті (у тому числі у пацієнтів з мастопатією та аденомою передміхурової залози), а також при проявах вторинного імунодефіцитного синдрому після перенесених інфекційних захворювань;

5) таблетки АЛЬТАБОР (Публічне акціонерне товариство "Науково-виробничий центр "Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод", Україна) на основі сухого екстракту суплідь вільхи сірої і вільхи клейкої, яка містить суміш елаготанінів моно- та олігомерного походження на основі фенолокіслот (елагової, галової, дилактон валонієвої кислоти). Ці поліфенольні сполуки мають противірусні властивості щодо вірусу грипу, везикулярного стоматиту та простого герпесу. Механізм противірусної дії альтабору полягає в індукції синтезу інтерферону, пригніченні активності нейрамінідази вірусу грипу, а також вірус-специфічної тимідинкінази вірусу герпесу, що призводить до припинення синтезу вірусної ДНК. Фармакологічні властивості препарату обумовлені антиоксидантними, протизапальними, мембраностабілізуючими та анальгезуючими ефектами, що посилює фармакотерапевтичні властивості препарату при лікуванні гострих респіраторних вірусних інфекцій та грипу, які

часто ускладнюються бактеріальною інфекцією і супроводжуються запаленням та болем;

б) таблетки ЕРЕБРА® (ТОВ "ГЕОЛІК ФАРМ МАРКЕТИНГ ГРУП", Україна) на основі гіпораміну – сухого очищеного екстракту з листя обліпихи крушиноподібної (*Hippophae rhamnoides L.*) і який складається з поліфенольного комплексу галоеллаготанінів, біологічно активними компонентами якого є гідролізовані таніни, що мають спільні структурні елементи у вигляді глюкозогоалольного і гексагідроксифенольного залишків. Гіпорамін виявляє високу противірусну активність відносно різних штамів вірусів грипу А і В, аденовірусів, параміксовірусів, вірусів простого герпесу, оперізувального лишая, цитомегаловірусу (ЦМВ), респіраторно-синцитіального вірусу (РС-вірусу). Інгібуючий ефект препарату на репродукцію вірусів проявляється на ранніх етапах їх розвитку. Одним із механізмів дії препарату є інгібуючий ефект на вірусну нейрамінідазу. Гіпорамін індукуює продукування інтерферону в клітинах крові *in vitro* і підвищує вміст інтерферону в крові хворих.

В результаті проведеного маркетингового аналізу фармацевтичного ринку України відносно асортименту противірусних препаратів, імуномодуляторів та імуностимуляторів рослинного походження, встановлено, що переважна більшість зареєстрованих лікарських засобів є препарати вітчизняного виробництва. Також було виявлено, що більшість із наведених лікарських препаратів (ЛП) підлягають відпуску без рецепту та можуть застосовуватися в цілях профілактики захворювань. За даними аналізу було встановлено, що за останні роки відмічається тенденція до зменшення кількості вітчизняних виробників противірусних препаратів, що є негативним для фармацевтичного ринку України, хоча Україна все ще займає лідерську позицію. Проведений аналіз противірусних фітопрепаратів, свідчить, що даний сегмент ринку є незаповненим і потребує додаткового розгляду та проведення досліджень.

2.3 Аналіз технологій виробництва лікарських засобів на основі екстрактів з рослинної сировини у формі таблеток

При виборі технології виробництва, головним фактором вважається властивість субстанцій, що застосовуються.

Науковими дослідженнями ряду авторів доведено, що технологічні властивості тонко подрібнених рослинних субстанцій, як сипких матеріалів, наочно відрізняються від властивостей традиційних для фармації порошкоподібних речовин.

Специфічна структурна організація та складний хімічний склад рослинної сировини – чинять значний вплив на фізико-хімічні та технологічні властивості рослинних порошоків, як сипких матеріалів. Через це варіабельність технологічних властивостей тонко подрібнених рослинних субстанцій велика, також ці властивості обумовлюють «аномальність» їх поведінки в процесах дозування та таблетування, що необхідно індивідуально враховувати при розробці твердих фармацевтичних препаратів на основі порошоків з рослинної сировини [35].

Під час розробки складу та технології лікарських засобів особливу увагу приділяють фізико-хімічним і технологічним властивостям АФІ, основними з яких є:

1. Плинність – варіабельна характеристика тонко подрібнених рослинних субстанцій, яка змінюється в інтервалі 7,0–117 с/100г. Найбільшою мірою плинність залежить від виду рослинної сировини та дисперсності порошоків. Найкращою плинністю володіють корені і кореневища (валеріана, синюха), як найщільніші компоненти, що мають більшу насипну густину. Проте і з даного правила є виключення, так, наприклад, корені алтеї лікарської унаслідок особливостей їх анатомічної будови володіють дуже низькою плинністю (близько 70,0 с/100г). Субстанції, що володіють високою плинністю можуть таблетуватись прямим пресуванням.

2. Кут природного укосу рослинних порошоків – показник, що відображає потенційну плинність, питому поверхню та когезійні властивості частинок, – змінюється в межах $45-65^{\circ}$.

3. Текучість (плинність) – здатність речовини висипатися або «текти» під силою власної ваги і забезпечувати рівномірне заповнення матричного каналу. Матеріал, що має погану текучість, прилипає до стінок завантажувального бункеру і порушує ритм його надходження до матриці, що буде впливати на точність дозування і якісні характеристики таблеток.

4. Насипний об'єм та насипна щільність до усадки та після усадки характеризують здатність порошку до усадки. Ці показники залежать від вологості матеріалу, форми і розміру частинок, їх щільності і укладання. За їх значеннями можна спрогнозувати об'єм матричного каналу та застосування ДР.

5. Спресованість – здатність частинок порошку до когезії під тиском, тобто здатність частинок під впливом сил електромагнітної природи (молекулярних, адсорбційних, електричних) і механічного зачеплення до взаємного тяжіння і зчеплення з утворенням стійкого міцного продукту. Спресованість можна оцінити за стійкістю таблеток до роздавлювання. Спресованість тонко подрібнених рослинних субстанцій варіює в широкому інтервалі значень, формуючи сукупності об'єктів з «високою», «середньою» та «низькою» пресуємістю в діапазоні значень від 10 до 100 Н.

Широка різноманітність технологічних властивостей при отриманні таблеток дозволяє використовувати як пряме пресування, так і пресування з використанням грануляції.

Існують два основних типи грануляції: волога, коли як зв'язувальні речовини використовуються розчини, та суха, коли не використовуються рідкі системи, а зв'язувальні речовини додають в масу у вигляді сухих порошоків [36].

Проведення вологої грануляції потребує використання зволожувачів (розчину крохмалю різної концентрації (3% чи 6%-го крохмальний розчин) або розчину полівінілпіролідону (ПВП) чи цукрового сиропу). Для проведення

вологої грануляції найраціональнішим є використання розчину крохмалю різної концентрації та розчину полівінілпіролідону, проте також використовуються інші види зволожувачів, концентрація яких є суворо індивідуальною у кожному конкретному випадку.

Так, наприклад, в якості зволожувача найчастіше застосовують 6% крохмальний розчин – ефективний зв'язуючий матеріал для таблетування порошкових субстанцій.

Вплив розчину ПВП на міцність таблеток з тонко подрібнених рослинних субстанцій проявляється сильніше, ніж крохмального гелю. Розчин ПВП – ефективний зв'язуючий агент для більшості цих матеріалів. Він забезпечує можливість отримання таблеток з рослинних субстанцій, що не піддаються таблетуванню методом прямого пресування.

Ефективність впливу крохмального гелю як зв'язуючого матеріалу на розпадання таблеток із рослинної сировини неоднозначна і залежить від виду рослинної сировини та підходить не для всіх тонкоподрібнених рослинних субстанцій, навіть при максимальному тиску (200 МПа). У всіх випадках, застосування розчину полівінілпіролідону для грануляції, призводить до зниження розпадання таблеток. Залишкова вологість також чинить значний вплив на технологічні властивості гранул і може нести негативний вплив на стабільність готового лікарського засобу.

Виготовлення гранул вологою грануляцією може здійснюватися за двома напрямками залежно від обладнання, яке при цьому використовується. Є гранулятори, в яких для зволоження маси й одержання вологих гранул використовується деформація під дією різних зусиль зсуву: високих і низьких. [37].

Обладнання для вологої грануляції з високим зусиллям зсуву (наприклад, калібратори) класифікується за геометричним розміщенням основного ротора, до якого монтується пристрій для перемішування. Він може бути встановленим зверху, знизу або з боку. Також є горизонтальні і вертикальні гранулятори. В обладнанні цього типу коливається ротор, і лопать,

що прикріплена до нього, проштовхує вологу масу крізь сито, розміри отворів якого визначають розміри отриманих гранул [38].

Перевагами такого обладнання є те, що всі процеси (змішування, зволоження, перемішування і гранулювання) відбуваються в одному апараті за короткий проміжок часу.

На основі аналізу літературних даних можна виділити декілька загальних правил проведення вологої грануляції:

- при гранулюванні частинок з більшими розмірами час вимішування зменшується;
- при використанні більшої кількості зв'язувального розчину необхідно менше часу для перемішування, що дозволяє отримати гранули з більшими розмірами;
- частинки лікарських речовин з меншими розмірами мають більшу площу поверхні і вимагають використання більшого об'єму зв'язувального розчину і/або часу перемішування;
- при збільшенні часу вимішування і, відповідно, кількості уведеного зв'язувального розчину одержують гранули з більшим ступенем ущільнення (в певній точці);
- збільшення гідрофобності або зменшення змочуваності вимагає більшої кількості зв'язувального розчину і/або часу вимішування;
- правильно встановлена кінцева точка грануляції необхідна для отримання таблетки з відповідними показниками (розчинення, розпадання) [39].

Ще один метод що застосовується у промисловості – метод сухої грануляції, який здійснюється за відсутності води чи органічних розчинників та дозволяє повністю зберегти активність діючих речовин.

В результаті проведеного маркетингового аналізу фармацевтичного ринку препаратів було встановлено, що ЛЗ на основі рослинної сировини випускають у формі капсул, таблеток, сиропів, настоянок, зборів, суспензії тощо.

Завдяки своїй простоті використання, портативності та ергономічній упаковці, таблетки є найбільш популярними серед населення, також ця лікарська форма (ЛФ) завдяки зберіганню в спресованому стані, захисту від факторів навколишнього середовища (повітря, вологість, світло) та маскуванню небажаних органолептичних властивостей компонентів препарату (смак, забарвлююча здатність, запах тощо) ілюструє більш високу стабільність [40].

2.4 Вибір допоміжних речовин для виробництва таблеток на основі подрібненої рослинної сировини

На сьогодні значна кількість лікарських препаратів представлена саме у таблетованій формі, ця ЛФ займає перше місце в загальному асортименті готових лікарських засобів.

Позитивні якості таблеток забезпечують:

- належний рівень механізації основних стадій виробництва;
- точність дозування лікарських речовин, які вводяться у таблетку;
- портативність;
- локалізацію дії лікарської речовини у певному відділі травної системи тощо.

Але, перш за все, для того, щоб забезпечити усі позитивні якості таблеток необхідно підібрати допоміжні речовини (ДР). Ні один фармацевтичний фактор не має такого значного і складного впливу на дію препарату, ніж допоміжні речовини, що у виробництві таблеток призначені надавати порошковій масі необхідних технологічних властивостей, які забезпечують точність дозування, механічну міцність, розпадання і стабільність таблеток в процесі зберігання [41].

Для кожної таблеткової маси доцільно обирати оптимальний кількісний і якісний склад зв'язувальних речовин, щоб, отримавши найкращі механічні властивості грануляту, разом з тим забезпечити необхідне розпадання і швидкість вивільнення діючої речовини з таблеток. Для розробки препарату на рослинній основі, нами було обрано метод вологої грануляції. Грануляцію

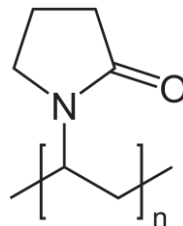
використовують головним чином для поліпшення потоку і стисливості порошків і для запобігання сегрегації компонентів суміші. Розмір частинок гранул переважно залежить від кількості та швидкості подачі гранулюючої рідини [42].

При розробці складу таблеток необхідно обирати такі допоміжні речовини (далі – ДР), які дозволять покращити плинність і пресованість (враховуючи технологічні властивості подрібненої сировини), раціональний зволожувач, змащувальні, розпушувальні, речовини, використання яких дозволить отримати таблетки із відповідними показниками якості. Під час розробки складу ЛЗ на основі подрібненої рослинної сировини вибір допоміжних речовин проводився саме з урахуванням цих вимог [43].

Як ДР при розробці таблеток на основі рослинної сировини використовували такі зв'язувальні речовини у вигляді розчинів: ПВП, крохмаль картопляний; змащувальні речовини: кальцію стеарат; ковзні речовини: аеросил. Для приготування зв'язувальних розчинів як розчинник використовували воду. Кількість речовин обирали згідно із загально прийнятими рекомендаціями використання допоміжних речовин, враховуючи фармако-технологічні властивості АФІ.

Полівінілпіролідон (PhEur: Povidone), Kollidon K-25, фірми BASF SE, Німеччина

Структурна формула:



Емпірична формула: $(C_6H_9NO)_n$

Молекулярна маса: 2,500 – 2,500,000 г/моль

Опис: синтетичний лінійний полімер, що являє собою білий або кремово-білий, гігроскопічний, майже без запаху порошок.

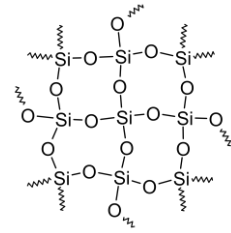
Застосування: це відмінний фармацевтичний наповнювач, в основному використовується як зв'язувальна речовина для таблеток і гранул, допоміжний

розчинник для ін'єкцій, допоміжний засіб для капсул, диспергатор для рідких препаратів та пігмент, стабілізатор для ферментів, термочутливий препарат, корецітант для погано розчинних препаратів.

Безпека: є нетоксичною речовиною.

Аеросил 300, фірми ТОВ «Новохім», Україна.

Структурна формула (оксид кремнію (IV)):



Емпірична формула: SiO_2 .

Молекулярна маса: 60,0843 г/моль.

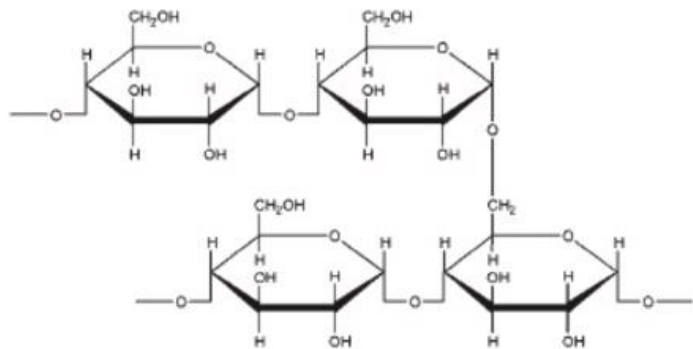
Опис: безбарвний кристалічний порошок, без запаху.

Застосування: використовується як допоміжна речовина, стабілізатор, гелеутворювач, адсорбент, поліпшує плинність таблетованих, мазевих, гелевих та інших сумішей тощо.

Безпека: є нетоксичною речовиною.

Крохмаль картопляний фірми «Roquette Freres», Франція (EP 9.0.01/2017:0355. P. 3390).

Структурна формула:



Емпірична формула: $(\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5)_n$.

Молекулярна маса: 50 000 – 160 000 г/моль .

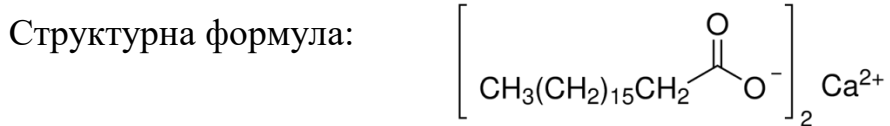
Опис: сипучий порошок білого або злегка жовтуватого кольору нерозчинний в холодній воді.

Застосування: використовується як наповнювач в таблетованих ЛЗ та присипках При виготовленні лікарських препаратів, особливо гранул, таблеток найчастіше використовують як розпушувальний компонент. Крім розпушувальних властивостей, у виробництві таблеток використовується як склеювальний компонент (5–20 % розчин), а висушений – як ковзний компонент, або як допоміжна речовина в процесі отримання драже.

Безпека: є нетоксичною речовиною.

Вода очищена (ДФУ, С. 308-309) – безбарвна, прозора рідина без запаху і смаку, рН 5,0-7,0 (потенціометрично).

Кальцію стеарат, виробник ТОВ НВП «Електрогазохім», Україна, (ТУ У 22942814.003-2000)



Емпірична формула: $\text{C}_{36}\text{H}_{70}\text{CaO}_4$

Молекулярна маса: 607.030 г/моль

Опис: білий дрібнодисперсний порошок, нерозчинний у воді, без запаху. Антифрикційна допоміжна речовина, попереджує злежування та грудкування., покращує адгезію, зменшує тертя.

Застосування: характеризується вираженою ковзкістю та відсутністю змащувальних властивостей і використовується у фармацевтичній технології як ковзка речовина у кількості 1,0% при виготовленні таблеток та капсул, а також як емульгатор та стабілізатор у складі емульсій і суспензій фармацевтичних та косметичних виробів;

Безпека: є нетоксичною речовиною.

Речовина для покриття Opadry П85F28751 White або Red (виробник фірма «Colorcon» (США)) – торгова назва композиції на основі полівінілового спирту (ПВС) низькомолекулярного для нанесення високоефективної плівкової оболонки з гідроізолюючим бар'єром. Ця оболонка захищає таблетку від вологи, повітря і одночасно зберігає високу швидкість розпадання і не перешкоджає повному вивільненню активної речовини. У своєму складі крім ПВС містить регулятори адгезії (тальк, соєвий лецитин), пігменти (світлозахисні речовини: оксиди, лаки, TiO_2), стабілізатор (ксантанова смола).

2.5 Розробка складу лікарського засобу у формі таблеток на основі лікарської рослинної сировини

Проаналізувавши асортимент ЛЗ рослинного походження на фармацевтичному ринку було об'єктами дослідження було обрано наступну лікарську рослинну сировину:

- Анісу зірчастого плоди (*Fructus Anisi stellati*) – відхаркувальна, спазмолітична та антибактеріальна дія;
- Солодки голої корені (*Radix Glycyrrhizae glabrae*) – відхаркувальна дія за рахунок стимуляції активності епітелію трахеї та бронхів і посилення секреторної функції слизових оболонок верхніх дихальних шляхів;
- Анісу звичайного плоди (*Fructus Anisi vulgaris*) – протизапальна, бактерицидна, спазмолітична дії, сприяє розрідженню і відходженню мокротиння;
- Фенхелю звичайного плоди (*Fructus Foeniculi vulgaris*) – секретолітична, спазмолітична, протимікробна дії;
- Коричнику китайського кора (*Cortex Cinnamomum cassia*) – антисептична, антибактеріальна, протизапальна дії, природний імуностимулятор;
- Чебрецю звичайного трава (*Herba Thymi vulgaris*) – відхаркувальна, протимікробна, протизапальна дії;
- Гісопу лікарського трава (*Herba Hyssopi officinalis*) – протизапальна, антибактеріальна, відхаркувальна дії;
- Шавлії лікарської листя (*Folia Salviae officinalis*) – антисептична, протизапальна, відхаркувальна дії;
- Полину гіркого трава (*Herba Artemisiae absinthii*) – стимулює діяльність залоз травного каналу, підвищує секрецію жовчі, панкреатичного та шлункового соку;
- Полину звичайного трава (*Herba Artemisiae vulgaris*) – заспокійлива, тонізуюча, кровотворна, протиспазматична, жовчогінна дії;

– Ехінацеї пурпурової кореневища та корені (*Rhizomata et radices Echinaceae purpureae*) – імуностимулююча, антиоксидантна, мембрано-стабілізуюча, протизапальна дії;

– Гвоздики запашної пуп'янки (*Alabastra Syzygii aromatici*) – антисептична, протизапальна, спазмолітична і стимулююча дії, має високу антибактеріальну і противірусну активність;

– Андрографісу волотистого трава (*Herba Andrographis paniculatae*) – антибактеріальна, жарознижувальна, загальнозміцнююча, імуностимулююча, протизапальна дії. Для лікування різних інфекційних хвороб рослина традиційно використовується в аюрведичній медицині.

Андрографіс волотистий (*Andrographis paniculata*) сімейства акантових (*Acanthaceae*) містить: андрографоліди: деоксиандрографолід (андрографолід А), андрографолід В, неоандрографолід (андрографолід С) і 14-деокси-11,12-дегідроандрографолід (андрографолід D).

– Всі чотири групи андрографолідів Андрографіса(А, В, С і D) в більшій або меншій мірі мають вірусостатичну дію, ефективні відносно вірусу герпесу, ЦМВ, ентеровірусу та ін. Володіють як специфічною антигенною активністю, так і неспецифічним імуностимулюючим ефектом. Андрографоліди В і D суттєво посилюють фагоцитарну активність нейтрофілів; проявляють протидіарейну дію, нейтралізуючи LT- і LT/ST-ентеротоксини кишкової палички. Особливо ефективні відносно ST-ентеротоксину. Андрографолід В в значній мірі нейтралізує гепатотоксичний вплив різних зовнішніх і внутрішніх чинників. Найсильніший протизапальний ефект має андрографолід D, менш виражену дію мають С і В. Андрографолід А займає в цьому ряду останнє місце. Всі групи андрографолідів мають бактеріостатичну дію на *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Protus vulgaris*, *Shigella dysenterial* і *Escherichia coli*.

Застосування Андрографіса в традиційній медицині має сторічну історію. В індійській медицині андрографісом здавна користувалися для лікування кишкових інфекцій, дизентерії, диспепсії, різних порушень діяльності печінки і

загального виснаження організму. З цією ж метою, як натуральний антибіотик, Андрографіс на даний час застосовується в китайській армії. У Китаї Андрографіс часто застосовують в традиційній рослинній китайській медицині завдяки здатності Андрографіса зменшувати або видаляти припухлість або запалення. Проведені численні дослідження, що підтвердили здатність цієї рослини активно пригнічувати бактерії.

Вперше, як антивірусний препарат Андрографіс голосно заявив про себе під час пандемії найважчого грипу, під час якої промерло декілька сотень тисяч життів в Індії в 1919 році. Але тільки з 50-х років було розпочато сучасні наукові дослідження Андрографіса в США, Індії, Англії, Німеччині, Таїланді та інших країнах. В численних дослідженнях досконально вивчений його хімічний склад, фармакокінетика, механізми дії та клінічна ефективність.

Синтетичні антибактеріальні та протизапальні препарати часто не надають достатньої терапевтичної дії. Пояснюється це тим, що основною з причин розвитку простудних захворювань є порушення місцевого імунітету, і вже тільки потім активація вірусної і (або) бактерійної інфекції [44]. У зв'язку з цим для лікування групи простудних і інфекційних захворювань препарати на основі Андрографіса волотистого особливо перспективні і не мають негативних побічних дій [45].

Проведені клінічні випробування щодо порівняльної характеристики дії Андрографіса і деяких синтетичних фармпрепаратів. Андрографоліди В і D мали при цьому ефект, схожий з дією на LT- і LTST-ентеротоксини кишкової палички Лопераміда (відомого під назвою "Імодіум").

Порівняно з «Силімаріном», що традиційно використовується в клінічній практиці як гепатопротектор, Андрографіс виявився більш ефективним. Андрографолід В в значній мірі нейтралізував гепатотоксичну дію тетрахлориду вуглецю, галактозаміну, етилового спирту, парацетамолу та інших речовин. Зменшення об'єму жовчі і вмісту в ній кислот і солей, викликане парацетамолом, було виражене набагато слабкіше після попереднього введення андрографоліда В. Фармакологічні та клінічні дослідження, проведені Chang і

Bad (1987 р.) підтвердили, що Андрографіс є ефективним засобом для боротьби зі зростанням епідемій вірусних захворювань.

Андрографіс волотистий здатний підвищувати імунітет, стимулюючи природні імунні функції організму, він посилює імунну функцію за рахунок виробництва лейкоцитів, збільшення вивільнення інтерферону цим самим допомагаючи здоровій активності лімфатичної системи. Вважається природним антибіотиком, та проявляє антибактеріальну дію щодо багатьох видів бактерій, включаючи мікобактерії туберкульозу. Активність препаратів Андрографіс відносно інфекцій верхніх дихальних шляхів показана в ряді клінічних випробувань і підтверджена в їх систематичних оглядах. У Європі та США набув поширення Кан-Янг, комбінований препарат Андрографіс з елеутерококом колючим (*Eleutherococcus senticosus*) як протигрипозного засобу, здатного не тільки скорочувати тривалість гострої фази захворювання, але й істотно знижувати частоту ускладнень після грипу. В Англії та азіатській медицині використовують як гіркий шлунковий і тонізуючий засіб, при дизентерії, ларингіті, фарингітах, тонзилітах; при захворюваннях печінки, жарознижувальний, загальнозміцнюючий, жовчогінний, гепатопротекторний, імуностимулюючий, протизапальний, жарознижувальний, глистогінний засіб. У східній медицині застосовується як гіркий шлунковий і тонізуючий засіб. Препарати рослини вживають при грипі, ангіні, виразках у роті або на язиці, гострому або хронічному кашлі, коліті, дизентерії, інфекції сечовивідних шляхів з важким і хворобливим сечовипусканням, карбункулах, ранах, укусах отруйних змій.

Склад модельних зразків лікарського засобу на основі подрібненої рослинної сировини у формі таблеток наведено в таблиці 2.5.1.

Таблиця 2.5.1. Склад модельних зразків лікарського засобу на основі подрібненої рослинної сировини у формі таблеток

Діючі та допоміжні речовини	Склад №1		Склад №2		Склад №3	
	Зволожувач для грануляту					
	5%-вий розчин полівініл-піролідону		3%-вий крохмальний клейстер		6%-вий крохмальний клейстер	
	г/табл.	%	г/табл.	%	г/табл.	%
Анісу зірчастого плоди	0,023375	9,35	0,023625	9,45	0,023375	9,35
Солодки голої корені	0,0116875	4,675	0,011825	4,73	0,0116875	4,675
Анісу звичайного плоди	0,0116875	4,675	0,011825	4,73	0,0116875	4,675
Фенхелю звичайного плоди	0,0116875	4,675	0,011825	4,73	0,0116875	4,675
Коричнику китайського кора	0,0116875	4,675	0,011825	4,73	0,0116875	4,675
Чебрецю звичайного трава	0,0116875	4,675	0,011825	4,73	0,0116875	4,675
Гісопу лікарського трава	0,023375	9,35	0,023625	9,45	0,023375	9,35
Шавлії лікарської листя	0,023375	9,35	0,023625	9,45	0,023375	9,35
Полину гіркого трава	0,023375	9,35	0,023625	9,45	0,023375	9,35
Полину звичайного трава	0,023375	9,35	0,023625	9,45	0,023375	9,35
Ехінацеї пурпурової кореневища та корені	0,03525	14,1	0,0355	14,2	0,03525	14,1
Гвоздики запашної пуп'янки	0,0116875	4,675	0,011875	4,75	0,0116875	4,675
Андрографісу волотистого трава	0,01775	7,1	0,017875	7,15	0,01775	7,1
Крохмаль картоплянийed	x	x	0,0025	1	0,005	2
Полівінілпіролідон	0,005	2	x	x	x	x
Аеросил	0,0025	1	0,0025	1	0,0025	1
Кальцію стеарат	0,0025	1	0,0025	1	0,0025	1
Середня маса таблетки, г	0,25	100	0,25	100	0,25	100

Визначення основних фармако-технологічних лікарського засобу на основі подрібненої рослинної сировини у формі таблеток та оцінку якості одержаних модельних таблеток проводили згідно Державної фармакопеї України [46]. Дослідження було спрямовано на визначення таких параметрів, як

текучість (ДФУ, 2.9.16, 2.9.34), насипна густина та густина після усадки порошків (ДФУ, 2.9.34) та кут природного укосу (ДФУ, 2.9.36) та втрата в масі при висушуванні (2.2.32) подрібненої сировини. Плинність дозволяє визначити здатність порошків текти у вертикальному напрямку за певних умов, випробування проводили на вібраційному пристрої моделі ВП12А Маріупольського заводу технологічних приладів. Кут природного укосу визначається плинністю сипкого матеріалу, визначення проводили згідно методики після ущільнення та висипання порошку з лійки приладу ВП-12А. Насипна густина відображає здатність порошку до заповнення одиниці об'єму до усадки (V_0 , мл), об'єму після усадки (V_{1250} , мл), та здатність до усадки (різниця об'ємів V_{10} , мл – V_{500} , мл).

Метою проведених досліджень було вивчити плинність порошків за наступними величинами: насипна густина до та після ущільнення, а також кут природного укосу, який безпосередньо пов'язаний одночасно з внутрішнім тертям часток, їх щільністю та когезією, а саме силовою взаємодією, що заважає роз'єднанню частинок, які стикаються між собою. Дослідження величини кута природного укосу дозволяє оцінити здатність порошку текти в стані вільної засипки у стані динамічної рівноваги. Для грубо дисперсних, незв'язаних порошків, кут укосу приблизно дорівнює куту внутрішнього тертя, тому переважною формою руху для таких часточок по поверхні є котіння.

Результати досліджень технологічних властивостей подрібненої сировини наведено у таблиці 2.5.2.

Як видно з наведених даних в таблиці найбільшу густину мають солодки голої корені ($0,46 \pm 0,01$), анісу звичайного плоди ($0,42 \pm 0,01$) та гвоздики запашної пуп'янки ($0,42 \pm 0,02$) за рахунок морфологічних особливостей та щільного просторового розташування часточок подрібненої сировини. Найменшу густину мають шавлії лікарської листя ($0,32 \pm 0,01$) та ехінацеї пурпурової кореневища та корені ($0,32 \pm 0,01$). Незначна різниця в показниках насипної густини дозволяє спрогнозувати, що змішування запропонованих компонентів не повинно призвести до розшарування суміші в технологічному

процесі. Найбільшу схильність до усадки має наступна сировина в ряду: полину гіркога трава – солодки голої корені – анісу звичайного плоди, що також необхідно враховувати в процесі дозування сировини. Найбільші показники текучості мають коричнику китайського кора ($114,64 \pm 0,09$), шавлії лікарської листя ($98,79 \pm 0,05$) та полину гіркога трава ($93,59 \pm 0,06$).

Таблиця 2.5.2. Технологічні параметри подрібненої лікарської рослинної сировини

Подрібнена лікарська рослинна сировина	Насипна густина (m/V_0), г/мл	Насипна густина після усадки (m/V_{1250}), г/мл	Текучість, с/100г	Кут природного укусу, градуси	Вологість сировини, %
Анісу зірчастого плоди	$0,36 \pm 0,01$	$0,38 \pm 0,01$	$63,98 \pm 0,04$	$42,1 \pm 3,5$	$8,35 \pm 0,05\%$
Солодки голої корені	$0,46 \pm 0,01$	$0,56 \pm 0,02$	$75,61 \pm 0,06$	$39,4 \pm 4,7$	$9,72 \pm 0,07\%$
Анісу звичайного плоди	$0,42 \pm 0,01$	$0,51 \pm 0,02$	$70,83 \pm 0,09$	$37,9 \pm 7,2$	$7,56 \pm 0,04\%$
Фенхелю звичайного плоди	$0,40 \pm 0,01$	$0,43 \pm 0,02$	$68,94 \pm 0,07$	$40,7 \pm 5,4$	$8,34 \pm 0,05\%$
Коричнику китайського кора	$0,37 \pm 0,01$	$0,38 \pm 0,01$	$114,64 \pm 0,09$	$45,1 \pm 4,3$	$6,95 \pm 0,07\%$
Чебрецю звичайного трава	$0,39 \pm 0,01$	$0,44 \pm 0,02$	$61,02 \pm 0,06$	$37,3 \pm 8,7$	$6,91 \pm 0,07\%$
Гісопу лікарського трава	$0,37 \pm 0,01$	$0,41 \pm 0,01$	$64,51 \pm 0,08$	$42,7 \pm 5,3$	$7,23 \pm 0,05\%$
Шавлії лікарської листя	$0,32 \pm 0,01$	$0,40 \pm 0,02$	$98,79 \pm 0,05$	$37,8 \pm 8,3$	$7,01 \pm 0,07\%$
Полину гіркога трава	$0,37 \pm 0,01$	$0,48 \pm 0,01$	$93,59 \pm 0,06$	$44,2 \pm 10,1$	$7,69 \pm 0,06\%$
Полину звичайного трава	$0,33 \pm 0,01$	$0,39 \pm 0,01$	$68,10 \pm 0,08$	$42,9 \pm 6,4$	$8,19 \pm 0,07\%$
Ехінацеї пурпурової кореневища та корені	$0,32 \pm 0,01$	$0,38 \pm 0,01$	$74,23 \pm 0,08$	$39,2 \pm 3,7$	$7,32 \pm 0,06\%$
Гвоздики запашної пуп'янки	$0,42 \pm 0,02$	$0,45 \pm 0,02$	$62,65 \pm 0,06$	$40,1 \pm 5,7$	$8,35 \pm 0,05\%$
Андрографісу волотистого трава	$0,35 \pm 0,01$	$0,39 \pm 0,02$	$75,95 \pm 0,07$	$39,7 \pm 5,2$	$7,42 \pm 0,06\%$

Примітка: $n = 5$, $P = 95\%$.

2.6 Вивчення технологічних та фармако-технологічних характеристик виробництва таблеток на рослинній сировині

Для запропонованих модельних таблеток на основі рослинної сировини відповідно до вимог ДФУ [46-48] були обрані наступні показники якості готового лікарського засобу: опис, середня маса, однорідність дозованих одиниць, розпаданя, стираність, мікробіологічна чистота, ідентифікація, втрата в масі при висушуванні, кількісне визначення. Показники якості готового лікарського засобу для модельних таблеток наведено в таблиці 2.6.1.

Таблиця 2.6.1. Показники якості модельних таблеток

Показники якості	Допустимі норми			Методи контролю
	Склад 1	Склад 2	Склад 3	
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
<i>Опис</i>	Таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, жовто-зеленого кольору	Таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, жовто-зеленого кольору	Таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, жовто-зеленого кольору	Візуально
<i>Середня маса</i>	Середня маса таблетки має бути від 0,2375 г до 0,2625 г			ДФУ друге видання, 1 том (2.9.5)
<i>Однорідність дозованих одиниць</i>	Таблетки витримують випробування якщо не більше двох індивідуальних мас відхиляються від середньої маси на величину, яка перевищує 5 %. При цьому жодна індивідуальна маса не має відхилитися від середньої маси на величину, що у два рази перевищує значення 5 %			ДФУ друге видання, 1 том(2.9.40)
<i>Розпаданя</i>	Не більше 15 хв.			ДФУ друге видання, 1 том (2.9.1)
<i>Стираність</i>	Не більше 1%			ДФУ друге видання, 1 том (2.9.7)
<i>Мікробіологічна чистота</i>	Загальна кількість аеробних мікроорганізмів (ТАМС) – критерій прийнятності: 10^3 КУО/г Загальна кількість дріжджових і пліснявих грибів (ТУМС) – критерій прийнятності: 10^2 КУО/г <i>Escherichia coli</i> : відсутність в 1 г. <i>Salmonella</i> : відсутність в 25 г.			ДФУ друге видання, 1 том (5.1.4)
<i>Втрата в масі при висушуванні</i>	Не більше 5,0 %			ДФУ друге видання, 1 том (2.2.32)
<i>Ідентифікація Анісу зірчастого плоди</i>	Тонкошарова хроматографія (ТШХ) (2.2.27) На хроматограмі випробовуваного розчину має проявлятися			ДФУ друге видання, 3 том (С. 330)

продовження таблиці 2.6.1

кофейна кислота	блакитна флуоресціююча зона	
кверцитрин	коричнювате -жовта флуоресціююча зона	
гіперозид	коричнювато-жовта флуоресціююча зона	
хлорогенова кислота	блакитна флуоресціююча зона	
<i>Кількісне визначення Солодки голої корені</i>	1 таблетка містить не менше 4,675 мкг 18 β-гліциризинової кислоти (C ₄₂ H ₆₂ O ₁₆ ; Мм. 823). Рідинна хроматографія (2.2.29) Близько 0,1 г (точне наважка) порошку подрібнених таблеток поміщають у конічну колбу місткістю 150 мл, додають 100.0 мл розчину 8 г/л аміаку розчину Р і витримують в ультразвуковій бані протягом 30 хв. Частину розчину центрифугують. 1.0 мл одержаної надосадової рідини доводять розчином 8 г/л аміаку розчину Р до об'єму 5.0 мл і фільтрують крізь мембранний фільтр (номінальний розмір пор 0.45 мкм). Одержаний фільтрат використовують як випробовуваний розчин.	ДФУ друге видання, 3 том (С. 460)
<i>Ідентифікація Анісу звичайного плоди</i> Анетол	ТШХ (2.2.27) На хроматограмі випробовуваного розчину має проявлятися зона поглинання (анетол) у центральній частині на світлому фоні Переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм.	ДФУ друге видання, 3 том (С. 231)
<i>Ідентифікація Фенхелю плоди</i> Анетол	Тонкошарова хроматографія (2.2.27) На хроматограмах у центральній частині виявляється фіолетова зона, відповідна анетолу; на хроматограмі випробовуваного розчину також виявляється червонувато-коричнева зона у верхній третині (терпени) Переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм.	ДФУ друге видання, 3 том (С. 471)
<i>Ідентифікація Коричнику китайського кора</i> Коричний альдегід Метоксикоричний альдегід	Тонкошарова хроматографія (2.2.27) На хроматограмі випробовуваного розчину має проявлятися Переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм зона жовтаво-коричневого забарвлення Переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм зона має фіолетове забарвлення	ДФУ друге видання, 3 том (С. 351)
<i>Ідентифікація Чебрецю звичайного трава</i> Розмаринова кислота	Тонкошарова хроматографія (2.2.27) На хроматограмі випробовуваного розчину має проявлятися Переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм Синя флуоресціююча зона	ДФУ друге видання, 3 том (С. 485)

продовження таблиці 2.6.1

Рутин	Оранжево-жовта флуоресціююча зона	
<i>Ідентифікація Шавлії лікарської листя</i>	Тонкошарова хроматографія (2.2.27) На хроматограмі випробовуваного розчину має проявлятися	ДФУ друге видання, 3 том (С. 495)
α -туйон і β -туйон	2 рожевувато-фіолетові зони	
Цинеол	Синя зона	
<i>Ідентифікація Поліну гіркої трава</i>	Тонкошарова хроматографія (2.2.27) На хроматограмі випробовуваного розчину має проявлятися	ДФУ друге видання, 3 том (С. 428)
Абсінтин	інтенсивна червона або коричнювато-червона зона	
<i>Кількісне визначення Ехінацеї пурпурової кореневища та корені</i>	1 таблетка містить не менше 5 мг суми гідрокси-коричних кислот, у перерахунку на цикорієву кислоту ($C_{22}H_{18}O_{12}$; М.м. 474.3). Близько 0,1 г (точне наважка) порошку подрібнених таблеток поміщають у колбу місткістю 200 мл, додають 90 мл <i>етанолу (50 %, об/об) Р</i> , нагрівають зі зворотним холодильником на водяній бані протягом 30 хв, охолоджують до кімнатної температури та фільтрують у мірну колбу місткістю 100 мл крізь тампон із вати. Тампон промивають 10 мл <i>етанолу (50 %, об/об) Рі</i> промивну рідину фільтрують у ту саму мірну колбу. Доводять об'єм розчину <i>етанолом (50%, об/об) Р</i> до позначки і перемішують. Одержаний розчин фільтрують крізь паперовий фільтр «синя стрічка», відкидаючи перші 15 мл фільтрату. Відразу вимірюють оптичну густина (2.2.25) випробовуваного розчину на спектрофотометрі за довжини хвилі 528 нм у кюветі із товщиною шару 10 мм відносно компенсаційного розчину.	ДФУ друге видання, 3 том (С. 318)
<i>Ідентифікація Гвоздики запашної пуп'янки</i>	Тонкошарова хроматографія (2.2.27) На хроматограмі випробовуваного розчину має проявлятися	ДФУ друге видання, 3 том (С. 273)
Евгенол	зона насиченого коричнювато-фіолетового кольору	
Ацетилев-генол	зона слабого фіолетово-синього кольору	
β -каріофілен	червонувате-фіолетова зона	
<i>Кількісне визначення Andrographis paniculata</i>	Рідинна хроматографія (2.2.29) 1 таблетка містить сумарно андрографоліда ($C_{20}H_{30}O_5$) і дегідратованого андрографоліда ($C_{20}H_{28}O_4$) не менше 2 мг. <i>Приготування випробовуваного розчину:</i> близько 0,5 г (точна наважка) порошку подрібнених таблеток вносять в конічну колбу з пробкою, зважують, додають 25 мл 40% <i>метанолу Р</i> , настоюють 1 годину, обробляють ультразвуком (потужністю 250 Вт,	ДФУ друге видання, доповнення 3 (С. 320) Pharmacopoeia of the People's Republic of China (2015). Volume I. P.32

продовження таблиці 2.6.1

	<p>частотою 33 кГц) протягом 30 хвилин, дають настоятись, знову зважують, додають до втраченої ваги 40% метанол Р, добре перемішують та фільтрують. Фільтрат точно відмірюють і вносять в колонку з нейтральним глиноземом (внутрішній діаметр 1,5 см), елюють 15 мл метанолу Р, елюат збирають і поміщають в мірну колбу на 50 мл, додають метанол Р, добре збовтують і одержують випробовуваний розчин. Метод визначення: 5/1 контрольного розчину і 5/1 випробовуваного розчину вносять до рідинного хроматографа і проводять випробування.</p> <p><i>Розчин порівняння.</i> Безпосередньо перед використанням, 10 мг ФСЗ андрографоліду і 10 мг ФСЗ дегідратованого андрографоліда розчиняють у метанолі Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл.</p> <p><i>Колонка:</i> — розмір: 0.125 м x 4 мм; — нерухома фаза: октадецилсилікагель.</p> <p><i>Рухома фаза:</i> метанол-вода (52:48).</p> <p><i>Швидкість рухомої фази:</i> 1.2мл/хв.</p> <p><i>Детектування:</i> спектрофотометрично за довжини хвилі 225 нм для андрографоліда і 254 нм для дегідратованого андрографоліда. Теоретичне число піків андрографоліда і дегідратованого андрографоліда не повинне бути менше 2000.</p> <p><i>Інжекції:</i> 10 мкл.</p>	
--	---	--

Фармакотерапевтична група. Протівірусні засоби для системного застосування. Протівірусні засоби прямої дії. Інші протівірусні засоби. Код АТС J05A X.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка. Фармакологічні властивості обумовлені дією комплексу біологічно активних речовин, що входять до складу суміші подрібненої рослинної сировини:

Анісу зірчастого плоди (*Fructus Anisi stellati*) – плоди містять смоли, танін, цукор, але головне багато ароматичної ефірної олії, основним компонентом якої є анетол (85-90%), а також лімонин, цинеол, терпенеол, пінен, феландрін. Проявляють відхаркувальну, спазмолітичну та антибактеріальну дії;

– Солодки голої корені (*Radix Glycyrrhizae glabrae*) – відхаркувальна дія за рахунок стимуляції активності епітелію трахеї та бронхів і посилення секреторної функції слизових оболонок верхніх дихальних шляхів; Корені містять глікозиди: ліквіритин, гліциризин, глюкозу, пектини, крохмаль, гіркоту, віск, аспарагін, солі кальцію, калію, магнію та сліди ефірних олій. Поліпшує смак ліків (гліциризин у 150 разів солодший за цукор), діє кортизоноподібно, впливає сприятливо на обмін речовин;

– Анісу звичайного плоди (*Fructus Anisi vulgaris*) – застосовують при застудних і запальних захворюваннях, що стосуються системи органів дихання, усуває непродуктивний кашель. Має жарознижуючу дію;

– Фенхелю звичайного плоди (*Fructus Foeniculi vulgaris*) – біологічно активні речовини плодів мають секретолітичну, спазмолітичну, вітрогінну, протимікробну та слабку сечогінну дію. Застосування для лікування запальних захворювань дихальних шляхів (бронхітів, трахеїтів) – у складі комплексної терапії;

– Коричнику китайського кора (*Cortex Cinnamomum cassia*) – має антисептичну, антибактеріальну та протизапальну дії, застосовується як природний імуностимулятор. Порошок з кори рослини використовують у складі антисептичних, антибактеріальних та протизапальних препаратів за рахунок вмісту кумарину. Біологічно активні речовини коричнику ефективні проти грампозитивних і грамнегативних бактерій, туберкульозної палички;

– Чебрецю звичайного трава (*Herba Thymi vulgaris*) – містить багато біологічно активних речовин, основними компонентами ефірної олії є тимол (23-60%), γ -терпинен (18-50%), карвакрол (2-8%) та ліналоол (3-4%) (Satyal P. et al., 2016). В результаті досліджень було виявлено антибактеріальну, протигрибкову та протизапальну дію ефірної олії даної рослини. Також у траві чебрецю виявлені такі речовини, як *n*-цимол, пінен, борнеол, каріофілін, та флавоноїди (апигенін, лютеолін), дубильні речовини, мінеральні солі та гіркоти, урсолова, олеанолова, хінна, хлорогенова та інші кислоти. Тимол є головною діючою речовиною чебрецю, має антисептичні та дезінфікуючі властивості.

Таким чином, встановлено, що він діє бактерицидно на патогенні гриби (а також на синтезовані ними мікотоксини) та бактерії (як грампозитивні, так і грамнегативні), у тому числі стійкі до антибіотиків (Ersilia A. et al., 2018).

– Гісопу лікарського трава (*Herba Hyssopi officinalis*) – містить велику кількість вітамінів, серед яких А, С, В, Е, РР, К і D. Крім цього, до складу гісопу лікарського входять дубильні речовини, флавоноїди, різні кислоти та ефірні масла, а також спирти, пінен і альдегіди. Саме ці компоненти зумовлюють протизапальні, антибактеріальні, відхаркувальні і відновлювальні властивості;

– Шавлії лікарської листя (*Folia Salviae officinalis*) – біологічно активні речовини листя ущільнюють епітеліальні тканини, знижують проникність клітинних мембран, зміцнюють стінки ушкоджених кровоносних судин. Чинять в'язучу, протизапальну, антисептичну та кровоспинну дію. Застосовується для лікування захворювання ротової порожнини (стоматити, гінгівіти, парадонтози) та верхніх дихальних шляхів (ларингіти, фарингіти, трахеїти).

– Полину гіркою трава (*Herba Artemisiae absinthii*) – стимулює діяльність залоз травного каналу, підвищує секрецію жовчі, панкреатичного та шлункового соку. До складу ефірної олії входять фелландрен, туйон, кадинен, мірцен, сесквітерпенні лактони, азулогенні речовини та ін. Препарати з рослини застосовують для збудження апетиту і поліпшення травлення. Трава містить глікозиди, флавони, дубильні речовини, бурштинову і яблучну кислоти, смоли, білки, крохмаль. Трава входить до складу жовчогінних і апетитних чаїв. Виділений з полину препарат хамазулен має протизапальну і спазмолітичну дію і використовується при опіках рентгенівськими променями, екземах, ревматизмі та бронхіальній астмі. У дослідженнях підтверджені різнобічні ефекти полину гіркою, такі як протипротозойний, антибактеріальний, протигрибковий, гепатопротекторний, протизапальний, імуномодулювальний, цитотоксичний, анальгезивний, нейропротекторний. Також у дослідженнях продемонстровано, що полин гіркий сприяє покращенню когнітивних функцій, має антиоксидантні та нейротрофічні властивості, сприяє стабілізації клітинних мембран [49].

– Полину звичайного трава (*Herba Artemisiae vulgaris*) – заспокійлива, тонізуюча, кровотворна, протиспазматична, жовчогінна дії. Трава полину містить аскорбінову кислоту, інулін, цукор, слиз, жирну олію, каротин, дубильні речовини, смоли, ефірну олію (0,1-0,2 %), цінеол, туйон, фенхон, β -цимен, камфен, борнеол, пінени. Завдяки цим речовинам полин звичайний має заспокійливу, тонізуючу, кровотворну, протиспазматичну, жовчогінну, глистогінну дію. Його використовують при неврозах, безсонні, істерії, епілепсії, порушеннях менструального циклу, виснаженні, гастриті, метеоризмі, гіпертонічній хворобі.

– Ехінацеї пурпурової кореневища та корені (*Rhizomata et radices Echinaceae purpureae*) – рослинний біогенний стимулятор, який має імуномодулювальну і протизапальну дію, стимулює кістково-мозкове кровотворення, внаслідок чого збільшується кількість лейкоцитів і клітин ретикуло-ендотеліальної системи селезінки. Активує переважно клітинний імунітет, стимулює фагоцитарну активність макрофагів і хемотаксис гранулоцитів, сприяє вивільненню цитокінів, збільшує продукування інтерлейкіну-1 макрофагами, прискорює трансформацію В-лімфоцитів у плазматичні клітини, підсилює антитілоутворення і Т-хелперну активність. Підвищує неспецифічну резистентність організму (у тому числі до збудників грипу і герпесу).

– Гвоздики запашної пуп'янки (*Alabastra Syzygii aromatici*) – має сильну антисептичну, протизапальну, спазмолітичну і стимулюючу дію. Має високу антибактеріальну і протівірусну активність. Сприяє стимуляції розумової активності. Допомагає відновити сили після нервового і фізичного напруження.

– Андрографісу волотистого трава (*Herba Andrographis paniculatae*) – є природним імуностимулятором і антибіотиком. За рахунок вмісту безлічі корисних речовин, рослина володіє антивірусним, протизапальним, протибактеріальним, відхаркувальним, жовчогінним, жарознижуючим і багатьма іншими властивостями. Андрографіс застосовується при простудах різної складності, захворюваннях шлунково-кишкового тракту, печінки, ревматизму, артриту, жовчного, молочника, різних захворювань шкіри і

багатьох інших хвороб. Часто екстракт з трави Андрографіса входить до складу в противірусних препаратів [50].

Фармакокінетика. Дія лікарського засобу є сукупною дією його компонентів, тому проведення кінетичних спостережень неможливе; всі разом компоненти не можна простежити за допомогою маркерів або біодосліджень. З тієї ж причини неможливо виявити і метаболіти лікарського засобу.

Клінічні характеристики

Показання. Застосовують для профілактики та лікування грипу, гострих респіраторних вірусних інфекцій.

Противоказання. Індивідуальна підвищена чутливість до окремих компонентів продукту, вагітність, період лактації, виразкова хвороба шлунку або дванадцятипалої кишки, жовчнокам'яна хвороба.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Випадки впливу невідомі. За призначенням лікаря препарат можна комбінувати з іншими лікарськими засобами та методами лікування, зокрема можливість та доцільність комбінації препарату з антибіотиками та протигрибковими препаратами для лікування вірусно-бактеріальних і вірусно-грибкових захворювань. Якщо застосовують лікарські засоби з вираженою гепатотоксичною дією, питання про одночасний прийом даного противірусного засобу з препаратом вирішує лікар індивідуально.

Особливості застосування. Не перевищувати рекомендовані дози.

Препарат не рекомендується застосовувати дітям віком до 4 років.

Якщо під час лікування симптоми не зникають понад 10 днів, посилюються або підвищується температура тіла, слід негайно звернутися до лікаря. Якщо респіраторні захворювання мають часті рецидиви і довготривалі симптоми, що проявляються ускладненим диханням, гарячкою, гнійною або кров'яною мокротою, необхідно обов'язково звернутися до лікаря. У пацієнтів з atopічними захворюваннями та зі спадковою схильністю до алергії існує ризик виникнення анафілактичних реакцій. Таким пацієнтам перед початком застосування препарату слід проконсультуватися з лікарем.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Досвід застосування препарату у період вагітності або годування груддю обмежений, тому не слід застосовувати даним ЛЗ у цей період, за винятком спеціального призначення лікарем. У разі необхідності застосування препарату жінкам, які годують груддю, грудне вигодовування слід припинити.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Дані відсутні.

Спосіб застосування та дози. Для профілактики застосовувати по 2 таблетки 3 рази на добу. Тривалість профілактики становить 7 днів. Для лікування препарат застосовувати по 2 таблетки 4 рази на добу. Тривалість лікування становить 7 днів.

Для профілактики і лікування препарат не рекомендується приймати понад 10 днів. Повторне застосування препарату можливе не раніше ніж через 14 днів.

Лікування слід розпочинати при перших ознаках захворювання.

Необхідно проконсультуватися з лікарем, якщо симптоми захворювання не зникають протягом 10 днів і більше.

Діти. Клінічні дані про ефективність та безпеку застосування препарату дітям відсутні, тому не слід призначати дітям віком до 14 років.

Передозування. При підвищеній чутливості до компонентів препарату передозування може спричинити шкірні алергічні реакції.

Можливий більш виражений прояв побічних ефектів.

Симптоми: нудота, блювання, діарея, запори, порушення з боку шлунково-кишкового тракту, розлади сну, підвищена збудливість нервової системи.

У випадку передозування показана симптоматична терапія, промивання шлунка, ентеросорбенти.

Лікування. Необхідно припинити прийом препарату. Рекомендується викликати блювання або провести промивання шлунка. Показано симптоматичне лікування.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. В оригінальній упаковці при температурі не вище 25°C. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 10 таблеток у блістері, по 2 блістери у пачці; по 20 або 60 таблеток у контейнері пластиковому з кришкою з контролем першого розкриття.

2.7 Розробка методик контролю якості на готові модельні таблетки

Згідно ДФУ [46-48] контроль якості таблеток здійснюють за наступними показниками якості: опис, середня маса, однорідність дозованих одиниць, розпаданя, стираність, мікробіологічна чистота, ідентифікація, втрата в масі при висушуванні, кількісне визначення.

Зовнішній вигляд. Таблетки повинні мати гладку поверхню без видимих пошкоджень.

Ідентифікація. Визначення компонентного складу проводять згідно методик ДФУ друге видання 1 том (2.2.27).

Середня маса. Визначення середньої маси проводиться згідно методик ДФУ друге видання, 1 том (2.9.5).

Однорідність дозованих одиниць. Проводиться згідно ДФУ друге видання, 1 том (2.9.40). Таблетки витримують випробування якщо не більше двох індивідуальних мас відхиляються від середньої маси на величину, яка перевищує 5 %. При цьому жодна індивідуальна маса не має відхилитися від середньої маси на величину, що у два рази перевищує значення 5 %.

Таблетки мають витримувати тест на *розпаданя* згідно з методикою ДФУ друге видання, 1 том (2.9.1). Таблетки мають витримувати випробування на розпаданя таблеток і капсул. Як рідке середовище використовують *воду Р*. У кожную скляну трубку поміщають диск. Прилад вмикають на 15 хв, якщо не обґрунтовано та не дозволено інше. Якщо таблетки не витримали випробування внаслідок прилипання до дисків, результати вважаються недійсними. Повторюють випробування на наступних шести таблетках без дисків.

Висновки до розділу 2

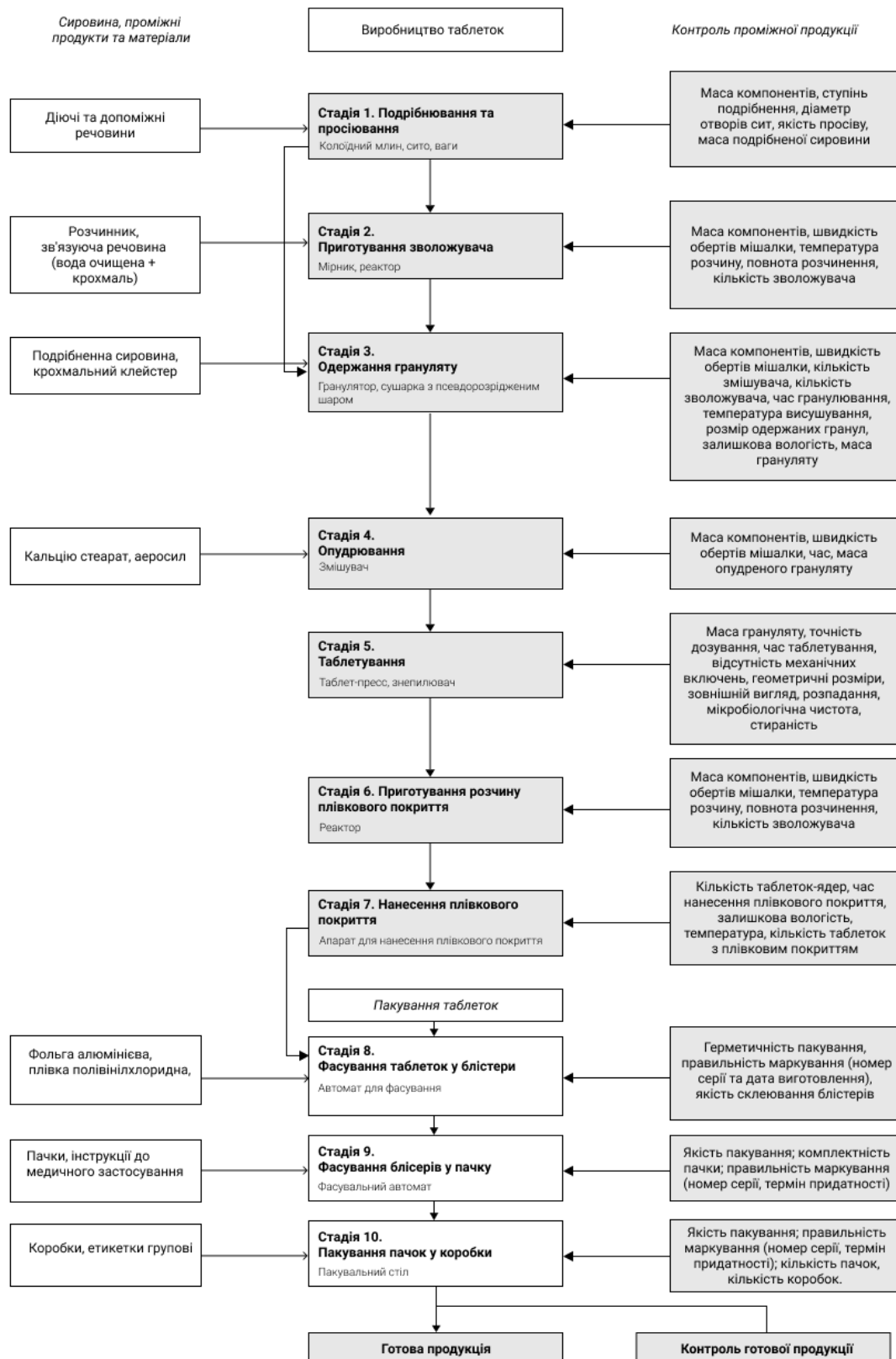
Проведено аналіз зареєстрованих противірусних лікарських засобів для системного застосування та встановлено доцільність фармацевтичної розробки препарату вітчизняного виробництва рослинного походження. Встановлено, що, переважна кількість препаратів, за винятком екстемпоральних препаратів (ЛРС у пачках та збори), на фармацевтичному ринку представлена переважно в твердій лікарській формі (капсули та таблетки).

На основі вивчення технологічних властивостей рослинної сировини (втрата в масі при висушуванні, насипна густина, плинність та ступінь ущільнення) запропоновано склади модельних таблеток на основі екстракту андрографісу волотистого, гвоздики запашної, полину звичайного, шавлії лікарської, гісопу лікарського, чебрецю звичайного, коричнику китайського та ін., проведено обґрунтування вибору допоміжних речовин для забезпечення одержання модельних таблеток методом прямого пресування. Проведено оцінку якості готових модельних таблеток та запропоновано специфікації на готові модельні таблетки.

На основі проведених досліджень для подальшого промислового виробництва було обрано склад модельних таблеток №3, оскільки при одержанні грануляту з застосуванням як зволожувача 6%-вого крохмального клейстеру було одержано гранулят з задовільними технологічними характеристиками, такими як плинність та насипна густина, а одержана таблеткова маса дозволяла одержувати таблетки з задовільними фармако-технологічними характеристиками (розпадання та стійкість до стирання). При застосуванні 5%-вого розчину полівінілпіролідону для гранулювання таблеткової маси було встановлено підвищення міцності таблеток, що призводило до збільшення часу розпадання таблеток більше ніж 15 хвилин. Застосування 3%-вого крохмального розчину призводило до одержання таблеткової маси з надлишковою липкістю і нерівномірним розподілом рослинної сировини, а одержані таблетки мали недостатню міцність та були крихкими, що в подальшому не дозволяє проводити процеси фасування таблеток належної якості.

РОЗДІЛ 3 РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА ПРОТИВІРУСНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ У ФОРМІ ТАБЛЕТОК

3.1 Технологічна схема процесу виробництва таблеток на основі подрібненої рослинної сировини



3.2 Опис технологічного процесу виробництва таблеток

Підготовка виробництва

Підготовку приміщення та обладнання проводять відповідно до затверджених стандартних операційних процедур (СОП). Перед початком технологічного процесу персоналу провести інструктаж з охорони праці, видають спецодяг персоналу для проведення технологічного процесу та засоби індивідуального захисту.

Стадія 1. Подрібнювання та просіювання сировини

ЛРС у мішках або пакетах, яка пройшла вхідний контроль якості або наявності дозволу на використання, доправляють на ділянку зі складу рослинної сировини за допомогою транспортних візків. ЛРС переглядають на переглядовому столі і відбраковують цвілу сировину, мінеральні (земля, камінці, скло) та органічні (рослинні домішки, шматочки паперу та мішковини) домішки. Після цього сировину подрібнюють на траво-коренерізці та збирають у ємності, на які прикріплюють ідентифікаційні етикетки.

Відважування сировини проводиться відповідно до виробничої рецептури. Ємності з відваженою ЛРС, на які також прикріплюють ідентифікаційні етикетки, за допомогою транспортних візків передають для просіювання. Просіювання проводять на віброситі з діаметром отворів сит 1,0 мм. Просіяну сировину з ємностей передають на стадію одержання грануляту.

Стадія 2. Приготування зволожувача (6%-го крохмального клейстеру)

Відміряну мірником порцію води очищеної додають в ємність і розводять в ній попередньо відважений крохмаль картопляний. В реактор відміряють мірником другу порцію води очищеної і нагрівають її до кипіння, після чого задають до неї водний розчин крохмалю та перемішують. Візуально контролюють повноту розчинення крохмалю. Готовий зволожувач охолоджують та передають на Стадію 3 «Одержання грануляту».

Стадія 3. Одержання грануляту

Ємності з просіяною сировиною через тамбур-шлюз передають у виробниче приміщення. Перевіряють найменування сировини на етикетках,

кількість, зовнішній вигляд, кількість контейнерів із сировиною, що зазначено у технологічному листі. Змішування проводять при ввімкненій вентиляції.

Зважену сировину (подрібнена сировина андрографісу волотистого, гвоздики запашної, полину звичайного, шавлії лікарської, гісопу лікарського, чебрецю звичайного, коричнику китайського та ін.), завантажують у змішувач-гранулятор. Встановлюють необхідну швидкість обертів та час змішування на панелі управління та проводять змішування сухих інгредієнтів.

Після завершення змішування до маси додають відважений зволожувач (6%-й крохмальний клейстер) встановлюють необхідну швидкість обертів мішалки, кутера та час роботи, і знову проводять зволоження та вологу грануляцію маси. Зволожений гранулят із змішувача-гранулятора вивантажують в пресувний збірник та передають на операцію сушіння грануляту.

Пересувний збірник з вологим гранулятом завантажують в сушарку з псевдорозрідженим шаром. Встановлюють необхідну температуру (40-50 °C) та проводять сушіння грануляту протягом необхідного часу. Висушену масу перевіряють на залишковий вологовміст, який повинен бути в межах 1,0-5,0%.

Висушений гранулят зі збірника сушки-гранулятора порційно, за допомогою совка завантажують в калібратор (роздрібноуючу та гранулювальну машину) з встановленим діаметром отворів сита 1,5-2 мм і гранулюють при необхідній швидкості.

Стадія 4. Опудрення грануляту

Просіювання та відважування компонентів опудрення (аеросил, кальцію стеарат). В багатонапрямний рухомий міксер завантажують одержаний сухий гранулят та відважені компоненти опудрення. Встановлюють необхідну частоту обертів та час змішування на панелі управління і проводять перемішування.

Стадія 5. Таблетування

Перевірити, що виробниче приміщення та обладнання підготовлено до роботи. Перевірити візуально, що таблетковий прес та знепилювач підготовлені до роботи за наявності бірок «Очищено» та змінити бірки

обладнання «В роботі». Одержану масу для таблетування із збірника завантажують в бункер таблетпресу. На початку таблетування встановлюють необхідні режими таблетування: середню масу таблетки (від 0,2375 г до 0,2625 г), тиск пресування та проводять таблетування маси.

Отримані таблетки завантажують до знепилювача та встановлюють продуктивність 100 тис. таб/ год. Отримані таблетки перевантажують в тару, на тарі чіпляють етикетку з вказівкою про назву препарату, середню масу, діаметр, висоту таблетки, номер серії, датою та підписом.

Таблетувальник безперервно слідкує за процесом та відбраковує неконденційні таблетки та відправляє їх на утилізацію.

Після одержання перших таблеток передають їх для здійснення контролю напівпродукту до відділу контролю якості.

В протоколі серії роблять запис про результати проведення таблетування, етикетки прикріплюють до протоколу.

Проводять процедуру очищення та мийки таблеткового пресу та знепилювача, чіпляють бірки «Очищено».

Після отримання дозволу відділу контролю якості на подальше виробництво промарковану тару з таблетками передають на стадію 7.

Готові таблетки обезпилюються і збираються в ємність.

Стадія 6. Приготування розчину плівкового покриття

Для нанесення плівкового покриття на таблетки використовується розчин, що складається з Opadry П85F28751 розчиненого в 96 % спирті етиловому. У реактор додають етиловий 96 % і туди ж протягом двох годин тонким струменем засипають Opadry П85F28751 і перемішують до повного розчинення.

Стадія 7. Нанесення плівкового покриття

Процес нанесення покриття на таблетки-ядра проводять у дражувальному котлі, який оснащений форсункою для подачі плівкоутворювальної сполуки. Швидкість обертання котла 7 об/хв. Таблетки-ядра завантажують у дражувальний казан і знепилюють за допомогою сильного струменя повітря

протягом 5-10 с і подають покриваючий розчин шляхом періодичного розбризкування за допомогою встановленої в отворі казана форсунки. Плівкоутворювального розчину на один полив беруть у такій кількості, щоб змочилася поверхня таблеток. Перший шар оболонки сушать теплим повітрям протягом 1-2 хв. Потім знову наносять розчин плівкоутворювальної речовини, сушать і так здійснюють багаторазово до одержання таблеток середньою масою 0,11 г. Після подачі всього плівкоутворювального розчину таблетки підсушують в котлі, що обертається протягом 10-15 хв теплим повітрям при температурі 45-50⁰С.

Всі отримані таблетки зважують на тарних або ручних вагах для складання матеріального балансу.

Контроль якості таблеток проводять за наступними показниками: зовнішній вигляд, середня маса і відхилення від середньої маси, розпадання, розчинність.

Стадія 8 Фасування таблеток у блістери

Перевіряють, що виробниче приміщення та обладнання підготовлено до роботи. Перевіряють візуально, що блістерна машина підготовлена до роботи за наявністю бірки «Очищено» та змінюють бірку обладнання «В роботі».

Фасування таблеток у блістери із полівінілхлоридної плівки та фольги алюмінієвої здійснюють на блістерній машині. До бункеру блістерної машини завантажують таблетки і обирають параметри: продуктивність 180 блістерів/хв.

Із полівінілхлоридної плівки формують потрібні форми, відформована плівка наповнюється таблетками та наноситься фольга. Блістери маркуються назвою препарату, номером серії та терміном придатності.

В протоколі серії записують результати проведення процесу фасування таблеток у блістери, етикетки прикріпити до протоколу.

Проводять процедуру очищення блістерної машини, чіпляють бірку «Очищено».

Вібраковані блістери поміщають у промарковану ємність, зважують та передають на утилізацію.

Стадія 9. Фасування блістерів у пачки

Перевіряють, що виробниче приміщення та обладнання підготовлено до роботи. Перевіряють візуально, що пакувальна машина підготовлена до роботи за наявністю бірки «Очищено» та змінюють бірку обладнання «В роботі».

Отримані блістери подають до пакувальної машини разом із пачками та інструкціями для медичного застосування та встановлюють продуктивність пакування 130 пачок/год.

Здійнюють контроль напівпродукту за наступними показниками: комплектність пачки, правильність маркування (номер серії та термін придатності), кількість пачок.

В протоколі серії роблять запис про результати проведення технологічного процесу. Вібраквані пачки поміщають у промарковану ємність, зважують та передають на утилізацію. Проводять процедуру очищення пакувальної машини, чіпляють бірку «Очищено».

Отримані пачки передати на стадію 10.

Стадія 10. Пакування пачок в коробки

Отримані пачки пакують в групову упаковку – картонні коробки. Здійснюють контроль кількості пачок, правильності маркування (номер серії та термін придатності), кількості коробок.

Контроль готової продукції здійснюється згідно вимог специфікації.

3.3. Специфікація обладнання для здійснення технологічного процесу

У технологічному процесі використовували сучасне обладнання, яке відповідає вимогам GMP та параметрам технологічного процесу. Вибране обладнання є максимально автоматизованим, цей параметр необхідний для зниження ризиків контамінації.

У таблиці 3.3.1 представлено обладнання та його основні характеристики, що використовується для здійснення технологічного процесу таблеток на основі подрібненої рослинної сировини.

Таблиця 3.3.1 Специфікація обладнання

Назва обладнання	Основні характеристики	Матеріал обладнання
1	2	3
Вібросито модель SR 300	Вібросито із набором сит із розміром отворів 1,0, 0,75, 0,5, 0,2 мм, ротор і сита виготовлені з нержавіючої сталі, потужність 2,5 кВт. Коефіцієнт використання встановленої потужності 0,8 Кв. Регульована швидкість подрібнення в діапазоні 3.000 - 10.000 об/хв. Оснащене опціональними (180°) подрібнюючими вставками для подрібнення твердо-крихких матеріалів за допомогою удару, також дистанційним ротором для зменшення нагріву. Виробник «Retsch», Німеччина	Нерж. сталь AISI 316
Траво- і коренерізка	Траво- і коренерізка призначена для подрібнення рослин і їхніх частин. Складається зі станини, містить стрічковий транспортер (передача) та систему ножів (барабанні та дискові). Габарити: довжина з лотком 187 см, ширина 91 см, висота 126 см. Частота обертів ножового барабана – 350-400 об/хв., Продуктивність 300кг/год., Україна	Нерж. сталь AISI 304
Мірник об'ємом 65 л	Мірник оснащений трьома опорами, які спираються на піддон, який у свою чергу спирається на 3 регульовані опори. Номінальний обсяг ємності – 65 л. Контролює завантаження за допомогою мірної шкали, розташованої між мірним склом. Величина поділу мірної шкали – 200 мл. Оснащений штуцерами «clamp» Dn15 і сферичним рівнем для установки осі мірника строго по вертикалі. Виробник НВК «ПРОМФАРМ», Україна.	Нерж. сталь 316L AISI
Ваги платформні модель 4BDU300-1212-E	Ваги платформні спеціальні. За ступенем захисту при експлуатації в промислових умовах відповідають вимогам стандарту IEC529 IP 65. Найбільша межа зважування 300 кг. Найменша межа зважування 1 кг. Ціна повірочної поділки від 0,4 до 60 кг-до 20г; від 60 до 150кг-50г; понад 150 кг-100г. Клас точності по МОЗМ III. Точність (d),г-100 (50). Межі допустимої похибки: при експлуатації (±20) г в інтервалі від 1 до 10 кг; (±40) г в інтервалі від 10 до 40 кг; (±60) г в інтервалі від 40 до 60 кг;(±100) г в інтервалі понад 60 до 100 кг. Споживана потужність 40ВА. 4-х тензометричних датчиків з класом захисту IP68 (Vishay TedeA-Huntleigh, Zemic). Діапазон робочих температур: (-10+40)°C. Клас захисту - IP67 Габаритні розміри платформи, мм:	Нерж. Сталь корозостійка V2A (AISI 304)

продовження таблиці 3.3.1

	1250x1250. Виробник: фірма АКСІС Україна серії 4BDU "ЕЛІТ"	
Реактор для приготування зволожувача РС 100	Реактор з робочим об'ємом 100 літрів, пересувний, герметичний з теплообмінною та ізотермічною сорочками. Робочий тиск у корпусі - 0,7+3 бар. Швидкість обертання мішалки плавно регульована: 0-360об/хв., виробник ТОВ «КабельфармТехніка», Україна	Нерж. сталь AISI 304
Гранулятор серії HLSG 600	Дана машина змішує сировину з адгезивом на дні циліндричного бункера, перетворюючи сировину на вологу та м'яку речовину. Після цього сировина обробляється лопатями мішалки на надвисоких швидкостях, перетворюючи його на гранули. Має горизонтальну конструкцію. Продуктивність (л) кг/година – 600. Виробник Taizhou Quanta Machinery Equipment Co.,Ltd, Китай.	Нерж. сталь AISI 304
Сушарка з псевдорозрідженим шаром LFP	Призначена для сушіння, гранулювання та обволікання. Завантаження: від 0,1 до 2000 кг Просте керування Система Turn-Key. Спеціальна форсунка, що розпорошує кілька речовин, дозволяє досягти найтоншого розпилення рідин. Завдяки цьому стає можливим гранулювання та обволікання найдрібніших частинок. Керування, що складається з SPS і панелі оператора або персонального комп'ютера, дозволяє регулювати і відображає всі параметри, що відносяться до процесу. Виробник «Gebrüder Lödige Maschinenbau GmbH», Німеччина	Нерж. сталь AISI 316
Реактор DRUVATHERM DVT 2000	Зміна числа обертів за допомогою гідростатичного блоку приводу або регулювання частоти. Діапазон тиску до 40 бар. Температурний діапазон до 650 °С. Вмонтовані збоку в барабан машини - високооборотні ножові головки, роблять додаткове змішування при розподілі реагентів. Покращене перетворення реактантів, що забезпечує високий вихід продукції при великій чистоті продукту.	Нерж. сталь AISI 316
Таблетковий прес модель KTS 1000 Romaco Kilian	Таблетковий прес. Кількість пуансонів: 33 Максимальний діаметр таблетки: 16 мм Максимальна продуктивність: 3000 таблеток/ хв. Максимальне навантаження пуансона: 80 кН. Тип матриці: В Виробник: Romaco Holding GmbH, Німеччина.	Нерж. сталь AISI 316

продовження таблиці 3.3.1

Знепилювач Krämer тип 2000, серія 02	Знепилювач складається з пристрою для галтовки і знепилювання і пирососа. Напруга, В: 220. Продуктивність, таблеток 3000000/годину. Габаритні розміри, мм: 730x300x560-820. Призначений для видалення пилу з робочої зони таблетпресів, знепилювачів таблеток, вібро-бункерів фасувальних машин і автоматів. Об'єм оброблюваного повітря: 750 м ³ /ч. Потужність двигуна всмоктуючої турбіни: 0,55 кВт. Габаритні розміри, мм: 500x450x1480. Виробник: Виробник: фірма Krämer, Switzerland.	Нерж. сталь AISI 316
Коатер Lödige LC	Оптимізоване кріплення форсунки гарантує ідеальне регулювання для направлення в область шару таблеток - найкраща відстань та кут розпилення, а також датчики температури. Безпосередньо під зону розпилення подається потік підігрітого повітря в область таблеткового шару, що забезпечує швидке висихання вологої поверхні таблеток. Інтуїтивний та легкий в управлінні, колір фону показує режим роботи, гнучка рецептура для виробництва та очищення. Оснащений системою WIP, що є новим рішенням для поліпшення процесу очищення: інтегрований ультразвуковий генератор значно скорочує час очищення. Виробник «Gebüder Lödige Maschinenbau GmbH», Німеччина	Нерж. сталь AISI 316
Пакувальна машина модель UPS 5	Пакувальна машина Ульманн. У комплекті: Термоформувальна пакувальна машина. Продуктивність 400 бліст./хв. Споживана потужність 3,8 кВт/год. Споживання охолоджувальної води 0,2 м ³ /г. Споживання стисненого повітря 9-15 м ³ /г. Тиск на вході 6-8 бар. Габаритні розміри, мм: 1,998*1,950. Система управління машиною UPS. Основні компоненти системи: дисплей і клавіатури на панелі управління. Виробник: Uhlman, Німеччина.	Нерж. сталь AISI 316
Пакувальна машина модель Mini Shell	Пакувальна машина Mini Shell.. Габаритні розміри камери, мм: 440x420x300. Потужність споживана, кВт/год: 2, Напруга, В: 220, частота, Гц: 50. Габаритні розміри машини, мм: 650x1100x400. Фактична продуктивність, пачок/годину: 130-140. Виробник: «Mini Shell», Ізраїль, м. Тель-Авів.	Нерж. сталь AISI 316

3.4 Забезпечення якості продукції відповідно вимогам GMP

Визначальна роль лікарських засобів (ЛЗ) в реалізації основних засад системи охорони здоров'я потребує на якісно новому рівні вирішувати питання забезпечення їхньої якості. Сучасне розуміння підходів до забезпечення якості базується на всеосяжній концепції, яка охоплює гарантування якості ЛЗ, починаючи від етапу їх фармацевтичного розроблення, досліджень, через належне виробництво, контроль якості, зберігання, реалізацію та до наданням інформації лікарю і пацієнту.

Належна виробнича практика є частиною управління якості та гарантує, що ЛЗ постійно виробляються та контролюються відповідно до загальноприйнятих стандартів якості, вимог реєстраційного досьє, досьє досліджуваного лікарського засобу для клінічних випробувань або специфікації на цю продукцію [51].

Належна виробнича практика пов'язана як із виготовленням (технологічним процесом), так і з контролем якості.

Основні вимоги GMP:

1) усі виробничі процеси мають бути чітко визначені; їх слід систематично переглядати з урахуванням набутого досвіду; необхідно, щоб була продемонстрована можливість постійного виготовлення лікарських засобів необхідної якості згідно зі специфікаціями;

2) повинні пройти валідацію критичні стадії виробничого процесу та істотні зміни процесу;

3) мають бути наявні всі засоби для GMP, включаючи:

- кваліфікований персонал;
- відповідні приміщення та площі;
- належне обладнання і правильна його експлуатація та обслуговування;
- необхідні матеріали, контейнери (первинні пакування) та етикетки;
- затверджені методики та інструкції згідно з фармацевтичною системою якості;
- належне зберігання та транспортування;

- 4) інструкції та методики мають бути викладені у формі розпоряджень чітко й однозначно та конкретно застосовуватися до наявних засобів;
- 5) всі процедури необхідно згідно розпоряджень, а оператори повинні бути навчені належному виконанню;
- 6) під час виробництва слід складати протоколи (рукописним способом і/або з використанням приладу, що записує), які документально підтверджують, що справді проведені всі стадії, які вимагають встановлені методики й інструкції, а також те, що кількість і якість продукції відповідають запланованим нормам;
- 7) будь-які значні відхилення мають бути повністю запротокольовані та досліджені з метою визначення основної причини та здійснення відповідних коригувальних та запобіжних дій;
- 8) протоколи виробництва, включаючи дистрибуцію, що дозволяють простежити вичерпну історію серії, зберігаються у зрозумілій і доступній формі;
- 9) при дистрибуції продукції зведений до мінімуму ризик зниження її якості та враховані вимоги належної практики дистрибуції;
- 10) має бути в наявності система відкликання будь-якої серії продукції з продажу або постачання;
- 11) слід розглядати рекламації на продукцію, виявляти випадки дефектів якості та приймати відповідні заходи як щодо дефектної продукції, так і для запобігання подібним випадкам.

Для забезпечення якості продукції необхідно розробити схему валідації технологічного процесу виробництва таблеток на основі подрібненої рослинної сировини. Схема валідації технологічного процесу виробництва таблеток на основі подрібненої рослинної сировини:

Зважування сировини: маса компонентів, зовнішній вигляд, чистота та однорідність.

Стадія 1. Подрібнювання та просіювання: маса компонентів, ступінь подрібнення, діаметр отворів сит, якість просіву, маса подрібненої сировини.

Стадія 2. Приготування зволожувача: маса компонентів, швидкість обертів мішалки, температура розчину, повнота розчинення, кількість зволожувача.

На стадії 3 Одержання грануляту контролюють: масу компонентів, швидкість обертів мішалки, кількість змішувача, кількість зволожувача, час гранулювання, температура висушування, розмір одержаних гранул, залишкова вологість, масу грануляту.

На стадії 4 Опудрювання контролюють: масу компонентів, швидкість обертів мішалки, час, масу опудреного грануляту.

На стадії 5 Таблетування контролюють: масу грануляту, точність дозування, час таблетування, відсутність механічних включень, геометричні розміри, зовнішній вигляд, розпадання, мікробіологічна чистота, стиранисть.

На стадії 6 Приготування розчину плівкового покриття контролюють: масу компонентів, швидкість обертів мішалки, температура розчину, повноту розчинення, кількість зволожувача.

На стадії 6 Нанесення плівкового покриття контролюють: кількість таблеток-ядер, час нанесення плівкового покриття, залишкова вологість, температура, кількість таблеток з плівковим покриттям.

На стадії 8 Фасування таблеток у блістери контролюють: герметичність пакування, правильність маркування (номер серії та дата виготовлення), якість склеювання блістерів

На стадії 9 фасування блістерів у пачки: якість пакування; комплектність пачки; правильність маркування (номер серії, термін придатності). Після цього, на стадії 10, пачки запаковуються у картонні коробки. На даному етапі контролюють: якість пакування; правильність маркування (номер серії, термін придатності); кількість пачок, кількість коробок.

Контроль якості – це та частина належної виробничої практики, яка пов'язана із відбором проб, специфікаціями і проведенням випробувань, а також із процедурами організації, документування і видачі дозволу на випуск, які гарантують, що дійсно проведені всі необхідні й відповідні випробування і

що матеріали не будуть дозволені для використання, а продукція не буде допущена до реалізації або постачання доти, доки їхня якість не буде визнана задовільною.

Критичні стадії технологічного процесу повинні піддаватися періодичній ревалідації.

Правила GMP призначені в першу чергу для зниження ризику, властивого фармацевтичної продукції, якого не можна повністю запобігти шляхом проведення випробувань готової продукції.

Елементи системи забезпечення якості: система моніторингу функціональних характеристик процесу та якості продукції; система коригувальних та запобіжних дій (corrective action and preventive action (CAPA) system); система управління змінами; аналізування з боку керівництва функціональних характеристик процесу та якості продукції [48].

Для забезпечення належної якості ЛЗ здійснюється контроль у процесі виробництва.

Контроль у процесі виробництва можна здійснювати у різні способи:

- Контроль at-line – випробування, коли пробу відбирають, видаляють з технологічного потоку та аналізують в безпосередній близькості від здійснюваного процесу;
- Контроль in-line – випробування, коли пробу аналізують у технологічному потоці і не видаляють з нього;
- Контроль on-line – випробування, коли пробу відбирають у ході виробничого процесу і не повертають у технологічний потік.

Для даного технологічного процесу мною було обраний контроль at-line, коли пробу відбирають, видаляють з технологічного потоку та аналізують в безпосередній близькості від здійснюваного процесу.

Контроль у процесі виробництва таблеток на основі подрібненої рослинної сировини передбачає: контроль проміжної продукції; контроль параметрів процесу; контроль навколишнього середовища; контроль параметрів обладнання.

У відповідності до вимог належної виробничої практики об'єктами валідації є [52]:

- технологічний процес;
- обладнання;
- приміщення;
- системи;
- аналітичні методики;
- комп'ютеризовані системи.

На відповідних етапах життєвого циклу ЛЗ реалізують наступні види валідації:

- Перспективна валідація (prospective validation) – це валідація, яку проводять до початку серійного виробництва продукції, призначеної для продажу;
- Супутня валідація (concurrent validation) - валідація, яка здійснюється у виняткових випадках на підставі значних переваг для пацієнта, при якій серії, вироблені під час виконання протоколу валідації, дозволяють до реалізації
- Ревалідація; повторна валідація (re-validation) - повторення валідації процесу для забезпечення гарантії того, що зміни процесу/обладнання, внесені відповідно до процедур контролю змін, не вплинули несприятливо на характеристики процесу та якість препарату.

Валідація процесу – це документальне підтвердження того, що процес, який функціонує в межах встановлених параметрів, може бути здійснений ефективно та з відтворюваними результатами і приводить до отримання лікарського препарату, що відповідає заздалегідь встановленим специфікаціям і показникам якості.

Валідацію процесу можна здійснювати: традиційним способом валідації процесу; постійною верифікацією процесу; комбінованим підходом; верифікацією простору проектних параметрів.

Валідація процесу має підтвердити, що стратегія контролю є відповідною з огляду на процес та якість продукції. Для технологічного процесу отримання

таблеток на основі подрібненої рослинної сировини була надана перевага традиційному підходу до валідації із застосуванням перспективної валідації та ревалідації [53].

Виробництво, для забезпечення належної якості таблеток на основі подрібненої рослинної сировини, повинно здійснюватись у чистих приміщеннях класу D.

До початку робіт з валідації процесу слід завершити належну кваліфікацію обладнання та допоміжних систем. Всі приміщення, обладнання та інші системи забезпечення, які будуть задіяні для виробництва таблеток на основі подрібненої рослинної сировини мають пройти відповідну кваліфікацію.

Кваліфікація – це всі дії, що засвідчують і документують той факт, що обладнання чи допоміжні системи змонтовані належним чином, правильно функціонують і призводять до передбачуваних результатів.

Кваліфікація складається з наступних етапів: кваліфікація проекту (DQ), кваліфікація монтажу (IQ), кваліфікація функціонування (OQ), кваліфікація експлуатаційних якостей (PQ).

Згідно GMP перед здійсненням технологічного процесу, необхідно проводити процедуру очистки для обладнання та.

ЛЗ, у процесі очистки, можуть бути контаміновані миючими та дезінфікуючими засобами, що несе негативний вплив на якість, тому обов'язково необхідно проводити валідацію очистки, з урахуванням рівня автоматизації процесу очищення. Якщо використовують автоматичний процес, необхідно провести валідацію приладів та обладнання в межах встановленого нормального робочого діапазону.

Всі аналітичні методики випробувань, що використовувались при роботах з кваліфікації, валідації або очищення є валідованими з відповідною межею виявлення та межею кількісного визначення.

За останні роки у фармацевтичному секторі України здійснюються процеси щодо динамічного впровадження системи забезпечення якості ЛЗ на всіх етапах їх обігу. Державна політика щодо розвитку вітчизняної

фармацевтичної галузі спрямована на створення ефективної системи забезпечення якості ЛЗ, яка ґрунтується на міжнародних принципах, інноваційних підходах, належному нормативно-правовому забезпеченні та раціональному застосуванні регуляторних функцій.

Подальше нарощування потенціалу у сфері забезпечення якості ЛЗ дає змогу реалізувати дієві технічні бар'єри, які здатні гарантувати входження на національний ринок якісних ЛЗ та надати реальні можливості виходу на світові ринки вітчизняної фармацевтичної продукції.

3.5 Управління ризиками для якості

При виробництві та застосуванні лікарського засобу, включаючи його компоненти, у певному ступені присутній ризик. Ризик для якості є лише однією складовою загального ризику. Тож важливо усвідомлювати, що якість продукції слід підтримувати протягом усього життєвого циклу препарату таким чином, щоб характеристики, важливі для якості лікарського засобу, залишалися такими ж, як і у препаратів, які застосовувалися при клінічних випробуваннях.

Ефективний підхід до управління ризиками для якості може у подальшому гарантувати пацієнтові високу якість лікарського засобу шляхом встановлення превентивних заходів для ідентифікації та контролю можливих питань щодо якості у ході розробки та виробництва.

Управління ризиками для якості є систематичним процесом для загальної оцінки, контролю, передачі інформації, а також огляду ризиків для якості лікарських засобів та ґрунтується на науковому та практичному підході до прийняття рішень. Передбачає документовані, прозорі та відтворювані методи по завершенню етапів процесу управління ризиками для якості на підставі наявних знань стосовно оцінювання ймовірності, тяжкості та іноді здатності до виявлення ризику.

Управління ризиками для якості є невід'ємним від ефективної фармацевтичної системи якості, може забезпечити превентивний підхід до визначення, наукової оцінки та контролювання потенційних ризиків для якості.

Це сприятиме постійному поліпшенню функціональних характеристик процесу та якості продукції протягом її життєвого циклу.

Крім того, застосування управління ризиками для якості може сприяти прийняттю кращих та більш обґрунтованих рішень, надати працівникам регуляторних органів більшу гарантію щодо можливостей компаній вирішувати питання з потенційними ризиками, а також може носити сприятливий вплив на масштаб та рівень безпосереднього контролю з боку регуляторних органів. На рис. 3.5.1 наведено загальну схему типового процесу управління ризиками для якості.

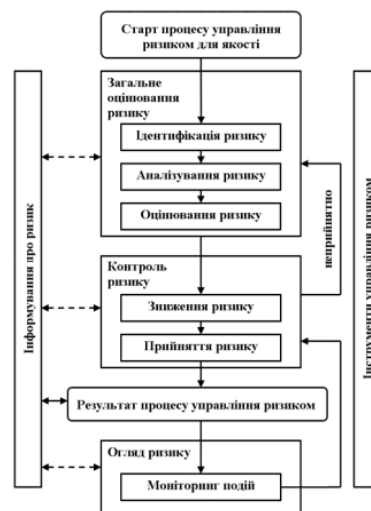


Рис. 3.5.1 Загальна схема типового процесу управління ризиками для якості.

Існують два основні принципи управління ризиками для якості:

- оцінювання ризику для якості має базуватися на наукових даних та бути безпосередньо пов'язаним із захистом пацієнта;
- рівень зусиль, формалізації та документування процесу управління ризиками для якості має відповідати рівню ризику.

Управління ризиками для якості має включати систематичні процеси, що призначені для координації, полегшення та покращення прийняття науково обґрунтованих рішень стосовно ризику.

Можливі етапи, використовувані для старту та планування процесу управління ризиками для якості, можуть включати наступне:

- визначення проблемного питання та/або питання, що становить собою ризик, у тому числі відповідні припущення, що визначають можливість ризику;
- збір вихідної інформації та/або даних стосовно потенційної небезпеки, шкоди або впливу на здоров'я людини, що мають відношення до загального оцінювання ризику;
- призначення керівника та визначення необхідних ресурсів;
- встановлення графіку, очікувані результати та відповідний рівень прийняття рішення щодо процесу управління ризиками.

Одними з найпростіших підходів, що широко застосовуються для структурування управління ризиками шляхом упорядкування даних та для сприяння прийняттю рішень, є:

- блок-схеми;
- контрольні карти;
- складання карти процесу (мапінг процесу);
- діаграми причин та наслідків (що також називають діаграмами Ішикави (Ishikava diagram) або деревоподібної діаграми (приклади діаграм наведено на рис. 3.5.2 та 3.5.3).

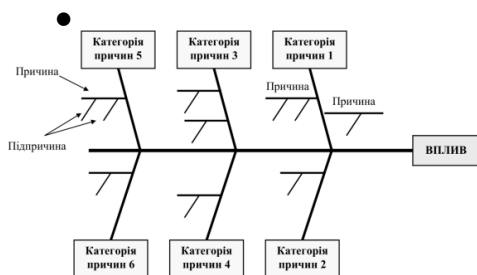


Рис. 3.5.2 Приклад діаграми Ішикави (Ishikava diagram)

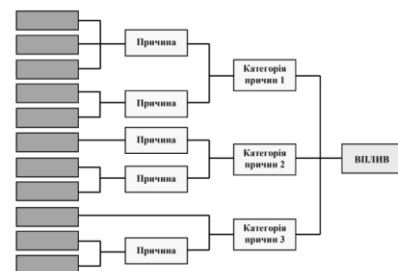


Рис. 3.5.3 Приклад деревоподібної діаграми

Діяльність щодо управління ризиками для якості, як правило, здійснюється мультидисциплінарними групами (до них слід включати експертів у відповідних галузях (наприклад, відділ якості, розробка бізнесу,

інжиніринг, регуляторна діяльність, технологічні операції, продаж та маркетинг, юридична служба, статистика та клініка) на додаток до осіб, які обізнані щодо процесу управління ризиками для якості).

Особи, відповідальні за прийняття рішень, повинні:

- нести відповідальність за координацію управління ризиками для якості між різними функціями та відділами їх установи;
- гарантувати, що процес управління ризиками для якості визначеним, приведеним у дію та перевірюваним, а також, що наявні достатні ресурси.

Також необхідно здійснювати загальну оцінку ризиків, контроль ризиків та управління ризиками.

Загальне оцінювання ризику полягає у ідентифікації небезпеки та аналізуванні й оцінюванні ризиків, що пов'язані із цією небезпекою. Загальне оцінювання ризиків для якості розпочинають з чіткого опису проблеми або аспекту ризику. Якщо ризик, що розглядають, є чітко визначеним, легше встановити відповідний інструмент управління ризиками.

Контроль ризику передбачає прийняття рішення щодо зниження та/або прийняття ризиків. Метою контролю ризику є зниження ризику до прийняттого рівня. Кількість зусиль, прикладених для контролю ризику, має бути пропорційною важливості ризику. Для розуміння оптимального рівня ризику особи, відповідальні за прийняття рішення, можуть застосовувати різні проєси, у тому числі аналіз витрат та прибутків.

Управління ризиками має бути частиною діючого процесу управління якістю. Слід впровадити механізм огляду або моніторингу подій. Результати процесу управління ризиками слід переглядати з урахуванням нових знань та досвіду. Якщо процес управління ризиками для якості був розпочатий, його слід продовжувати, щоб розглядати події, які можуть вплинути на попереднє рішення в рамках процесу управління ризиками для якості, незалежно від того, чи є ці події запланованими (наприклад, огляд препарату, інспекції, аудити,

контроль змін), чи незапланованими (наприклад, основна причина при розслідуванні невідповідності, при відкритті) [54].

Висновки до розділу 3

З урахуванням сучасних вимог Державної фармакопеї України, отриманих фармако-технологічних і фізико-хімічних характеристик було розроблено та обґрунтовано специфікацію на готовий лікарський засіб, до якої включено наступні показники якості: опис, ідентифікація, середня маса таблеток, однорідність маси, стиранисть, розпадання, мікробіологічна чистота, кількісне визначення. На основі проведених досліджень була розроблена технологічна схема отримання таблеток на основі подрібненої рослинної сировини з попередньою грануляцією. Виконано опис технологічного процесу виробництва з урахуванням контролю проведення технологічного процесу, контролю вихідної сировини, проміжного та готового контролю продуктів в процесі виробництва.

Для виробництва продукції належної якості було здійснено вибір сучасного технологічного обладнання, яке відповідає вимогам GMP та параметрам процесу виробництва таблеток на основі лікарської рослинної сировини, розроблено специфікацію на вибране обладнання.

Запропоновано організацію системи забезпечення якості продукції відповідно вимог GMP та системи управління ризиками для виробництва продукції належної якості.

ВИСНОВКИ

Проведено аналіз літературних даних та встановлено, що кількість хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції та грипоподібні захворювання неухильно зростає в усьому світі, що стимулює розробку нових препаратів вітчизняного виробництва на основі рослинних екстрактів, оскільки переважна кількість лікарів та пацієнтів надають перевагу використанню ЛЗ саме рослинного походження.

Проведено аналіз, щодо вивчення хімічного складу противірусного лікарського засобу у формі таблеток на основі подрібненої рослинної сировини та встановлено, що його діючі речовини забезпечують противірусну, антибактеріальну, протизапальну та антиоксидантну дії, всебічно впливаючи на патологічний процес, а рослинне походження препарату - його відмінну переносимість завдяки незначній кількості слабовиражених побічних явищ.

Проведено аналіз зареєстрованих противірусних лікарських засобів для системного застосування та встановлено доцільність фармацевтичної розробки препарату вітчизняного виробництва рослинного походження. Встановлено, що переважна кількість препаратів, за винятком екстемпоральних препаратів (ЛРС у пачках та збори), на фармацевтичному ринку представлена переважно в твердій лікарській формі (капсули та таблетки). На основі вивчення технологічних властивостей рослинної сировини (втрата в масі при висушуванні, насипна густина, плинність та ступінь ущільнення) запропоновано склад модельних таблеток на основі подрібненої сировини андрографісу волотистого, гвоздики запашної, полину звичайного, шавлії лікарської, гісопу лікарського, чебрецю звичайного, коричнику китайського та ін., проведено обґрунтування вибору допоміжних речовин для забезпечення одержання модельних таблеток належної якості.

На основі проведених досліджень, запропоновано розробити лікарський засіб на основі подрібненої сировини андрографісу волотистого, гвоздики запашної, полину звичайного, шавлії лікарської, гісопу лікарського, чебрецю

звичайного, коричнику китайського та ін. у формі таблеток методом вологої грануляцією.

Здійснено обґрунтування вибору допоміжних речовин для одержання модельних таблеток з попередньою вологою грануляцією.

Проведено оцінку фармако-технологічних показників якості таблеток та розроблено специфікацію на готові модельні таблетки.

На основі проведених досліджень для подальшого промислового виробництва запропоновано склад модельних таблеток №3, з використанням як зволожувач 6%-вого крохмального клейстеру.

Розроблено технологічну схему виробництва таблеток на основі подрібненої рослинної сировини та наведено опис технологічного процесу виробництва, запропоновано методики контролю якості готового лікарського засобу.

Здійснено вибір та розроблено специфікацію обладнання, яке відповідає вимогам GMP та параметрам проведення технологічного процесу.

Запропонована система забезпечення якості продукції відповідно вимог GMP та система управління ризиками для одержання продукції належної якості.

ВИКОРИСТАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Medicines use in primary health care in developing and transitional countries: fact book summarizing results from studies reported between 1990 and 2006. – Geneva: World Health Organization. 2009 (WHO/EMP/MAR/2009.3).
2. Режим доступу <http://medconfer.com./files/archive/2013-01/2013-01-4011-T-1819.pdf>].
3. Бердникова Н.Г. Комбинированная терапия острых респираторных вирусных инфекций с позиций клинического фармаколога. Медицинский Совет. 2018;(6):66-70. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-6-66-70>].
4. Косяков С.Я., Анготоева И.Б. Острые респираторные инфекции в практике оториноларинголога. Медицинский Совет. 2013;(7):26-31. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-7-26-31>].
5. Современные подходы к лечению кашля при ОРВИ в детской практике / И.А. Зупанец, М.А. Георгиянц, Н.П. Безуглая [и др.] // Ліки України. – 2014. – № 5–6 (181–182). – С. 5-9.
6. Номоеopathia antihomotoxica. Band I. Aurelia-Verlag. – Baden-Baden. – 1984. – P. 640.
7. Survey of non-prescribed use of antibiotics for children in an urban community in Mongolia / Togoobaatar G., Ikeda N., Ali M. [et al.] // Bull. World Health Organ. – 2010. – Vol. 88. – P. 930–936.
8. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study / Kumarasamy K.K., Toleman M.A., Walsh T.R. [et al.] // Lancet Infect Dis. – 2010. – Vol. 10. – P. 597–602. – doi: 10.1016/S1473-3099(10)70143-2pmid:20705517.
9. WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance. – Geneva: World Health Organization, 2001 (WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2).
10. Annual report EARSS. 2008. – Stockholm: European Antimicrobial Resistance Surveillance System, 2009.

11. Генетический анализ вируса гриппа А Н1N1 "пандемический" в условиях эпидемии / Е. С. Костюкова, Н. Б. Захаржевская, П. А. Костин и др. // Терапевтический архив. – 2012. – № 3. – С. 48–54.
12. Додаток 1 до листа ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України».
13. Солодовніченко Н. М. Лікарська рослина сировина та фітопрепарати / Н. М. Солодовніченко, М. С. Журавльов, В. М. Ковальов. – Х. : Вид-во НФАУ ; Золоті сторінки, 2001. – 408 с.
14. Гарник Т.П. Фітотерапія при ГРЗ і неспецифічних захворюваннях органів дихання / Гарник Т.П., Андріюк Л.В., Гарник К.В., Мацко Н.В., Петріщева В.О. // Здоров'я України. – 2017. – № 21 (418). – С. 24-25.
15. Биологический энциклопедический словарь / Гл. ред. М.С. Гиляров. — М., 1984; Hendrich S., Bjeldanes L.F. Effects of dietary Schizandra chinensis, brussels sprouts and Illicium verum extracts on carcinogen metabolism systems in mouse liver // Food Chemical Toxicology. — 1986. — № 24
16. Лікарські рослини: енциклопедичний довідник / відповідальний редактор. А. М. Гродзінський. — Київ : Видавництво «Українська енциклопедія імені М. П. Бажана», Український виробничо-комерційний центр «Олімп», 1992. — 544 сторінки. — ISBN 5-88500-055-7. С. 408-409
17. Энциклопедический словарь лекарственных, эфирномасличных и ядовитых растений / Сост. Г. С. Оголевец. — М.: Сельхозгиз, 1951. — С.
18. Полный справочник лекарственных растений / Под ред. П.А. Кьосева. — М., 2001; Энциклопедический словарь лекарственных растений и продуктов животного происхождения. — СПб., 2002; European Pharmacopoeia. — Strasburg, 2001.
19. Носов А.М. Лекарственные растения. — М., 2004
20. Ефіроолійні рослини України / Котов М. І., Карнаух Є. Д., Морозюк С. С. – К.: Наукова думка, 1969. – 192 с. – С. 124.
21. Кароматов Иномжон Джураевич, Каххорова Сохиба Ихтиёр Кизи. Лекарственное растение полынь горькая — химический состав, лечебные свойства // Биология и интегративная медицина. — 2018. — Вып. 9.

22. Нужный В. П., Рожанец В. В., Ефремов А. П. Лекарственные растения и фитокомпозиции в наркологии. — М.: КомКнига, 2006. — С. 71—72. — 512 с.
23. Ковальов, В. М. Фармакогнозія з основами біохімії рослин : підручник для студ. вищих фармац. установ освіти та фармац. факультетів вищих мед. установ освіти III-IV рівнів акредитації / В. М. Ковальов, О. І. Павлій, Т. І. Ісакова; за ред. : В. М. Ковальова . - Х. : Прапор; НФаУ, 2000. - 704 с.
24. Повний атлас лікарських рослин / уклад. І. С. Алексеев. — Донецьк: Глорія Трейд, 2013. — С. 108. — 398 с. — ISBN 978-617-536-326-3
25. Е. Г. Горячкина, В. М. Мирович, Г. М. Федосеева. Официальные лекарственные растения, не включённые в государственную фармакопею XI издания (производящие растения, сырьё, химический состав, применение, препараты) Учебное пособие – С. 55-57.
26. International Journal of Biomolecules and Biomedicine ISSN: 2221-1063 Print, 2222-503X Vol. 3, No. 2, p. 1-12, 2013, <http://www.innspub.net>
27. Srivastava N, Akhila A (August 2010). "Biosynthesis of andrographolide in *Andrographis paniculata*". *Phytochemistry*. 71 (11–12): 1298–304. doi:10.1016/j.phytochem.2010.05.022. PMID 20557910.
28. Hossain MS, Urbi Z, Sule A, Hafizur Rahman KM (2014). "*Andrographis paniculata* (Burm. f.) Wall. ex Nees: a review of ethnobotany, phytochemistry, and pharmacology". *ScientificWorldJournal*. 2014: 1–28.
29. Никифорова Г.Н. Профилактика и лечение острых респираторных вирусных инфекций комплексными гомеопатическими препаратами / Г.Н. Никифорова, В.М. Свистушкин // TERRAMEDICA. – 2012. – № 2. – С. 24–28
30. Современные подходы к лечению кашля при ОРВИ в детской практике / И.А. Зупанец, М.А. Георгиянц, Н.П. Безуглая [и др.] // Ліки України. – 2014. – № 5–6 (181–182). – С. 5–9.
31. Survey of non-prescribed use of antibiotics for children in an urban community in Mongolia / Togoobaatar G., Ikeda N., Ali M. [et al.] // Bull. World Health Organ. – 2010. – Vol. 88. – P. 930–936.].

32. Довідник лікарських засобів Компендіум (2021). – Режим доступу: <https://compendium.com.ua/u/>.
33. Державний реєстр лікарських засобів. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/>.
34. <https://mozdocs.kiev.ua/liki.php?nav=11>.
35. Технологія ліків промислового виробництва, частина 1 // В.І.Чуєшов, Є.В.Гладух, І.В. Сайко и др. – Харків Оригінал, 2012. – 694 с.
36. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. / Уклад.: І. М. Перцев, Д. І. Дмитрієвський, В. Д. Рибачук; Нац. фармац. ун-т. Харків : Золоті бокивки, 2010. 600 с.
37. Гордієнко О. І., Вронська Л. В., Мельник О. А., Грошовий Т. А. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Фармац. часопис. 2015– С.126-133.
38. Compressibility and compactibility of granules produced by wet and dry granulation / С. Bacher et al. International Journal of Pharmaceutics. 2008. Vol. 358, № 1/2. P. 69–74.
39. Шалугін В. С. Процеси та апарати промислових технологій : навч. посіб. Київ : Центр навчально літератури, 2008. 392 с.
40. Сучасні фармацевтичні технології, Навчальний посібник до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та зочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація» Харків, НФаУ, 2016 – С. 18–25.
41. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів / О. І. Онишків, Н. М. Белей, В. М. Коваль [та ін.] // Фармацевтичний часопис. – 2010. – № 3. – С. 102– 108.
42. Гарник Т. П. Сучасні технології виробництва фітозасобів та перспективи фітотерапії. Фармац. часопис. 2008. № 1.С. 59–63.
43. Сліпченко Г. Д., Басакіна І. І. Дослідження з вибору допоміжних речовин при розробці препарату з рослинної сировини для поліпшення 380

- інтеграційної діяльності головного мозку. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2012. № 2. С. 97–101.
44. Crompton GK Mchardv GR 1991.
 45. Crompton GK Thamlikukul Venal 1991.
 46. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
 47. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 732 с.
 48. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 3. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. – 416 с.
 49. Pharmacopoeia of the People`s Republic of China (2015). Volume I. P.32.
 50. Szopa A. et al., 2020.
 51. Anticancer and immunostimulatory compounds from *Andrographis paniculata*. Kumar RA, Sridevi K, Kumar NV, Nanduri S, Rajagopal SJ *Ethnopharmacol.* 2004 Jun; 92(2-3):291-5.
 52. Лікарські засоби. Фармацевтична система якості: Настанова 42-4.3:2011. К.:МОЗ України, 2011. – 30 с.
 53. Лікарські засоби. Валідація процесів: Настанова 42-3.5:2016. – К.: МОЗ України, 2016. – 23 с.
 54. Лікарські засоби. Управління ризиками для якості: Настанова 4.:2011. К.: МОЗ України, 2011. – 35с.