

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

ДОМАР НІНА АНАТОЛІЇВНА

УДК 615.453.6:615.322:663.252.6

**РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК НА
ОСНОВІ ПОРОШКУ ВИЧАВОК ВІНОГРАДУ
КУЛЬТУРНОГО ТА МЕТИЛУРАЦИЛУ**

15.00.01 – технологія ліків та організація фармацевтичної справи

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата фармацевтичних наук

Харків – 2008

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі промислової фармації Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України.

Науковий керівник: кандидат фармацевтичних наук, доцент
СІЧКАР АНТОНІНА АНАТОЛІВНА
Національний фармацевтичний університет,
доцент кафедри промислової фармації

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор
ГЛАДУХ ЄВГЕНІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ
Національний фармацевтичний університет,
професор кафедри промислової фармації та економіки Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації

доктор фармацевтичних наук, професор
ГРОШОВИЙ ТАРАС АНДРІЙОВИЧ
Тернопільський державний медичний
університет ім. І. Я. Горбачевського,
завідувач кафедри фармацевтичних дисциплін

Захист дисертації відбудеться «28» березня 2008 року о 10⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.02 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4).

Автореферат розісланий “ ____ ” лютого 2008 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради, професор

Д.І. Дмитрієвський

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Погіршення стану навколишнього середовища та соціальних умов життя населення призводить до зростання впливу негативних факторів на здоров'я людей та адаптаційні системи організму. Це обумовлює зміни імунологічної реактивності організму та спричиняє розвиток вторинних імунodefіцитів. Розповсюдженими й ефективними імунomodуляторами є препарати синтетичного та природного походження, що в своїй більшості імпортуються з-за кордону. Широке застосування існуючих препаратів обмежено багатьма побічними ефектами, насамперед високою реактогенністю та підвищеною собівартістю. У зв'язку з цим особливого значення набуває розробка вітчизняних лікарських препаратів, що мають імунomodуючу активність та позбавлені вказаних вище недоліків.

Перспективною у даному аспекті є біологічно активна субстанція природного походження – нативний порошок вичавок винограду (ПВВ) культурного. На кафедрі хімії природних сполук Національного фармацевтичного університету (НФаУ) під керівництвом проф. Кисличенко В.С. проведено дослідження якісного та кількісного складу вичавок винограду культурного сорту Каберне-Совіньон, які при попередньому доклінічному вивченні показали імунomodуючу активність.

Широкий спектр дії поліфенолів, що містяться у виноградних вичавках, а також досвід застосування виноградних ягід червоних сортів в народній медицині та доступність сировинної бази свідчать про актуальність розробки лікарської форми для профілактики та лікування вторинних імунodefіцитних станів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету („Фармакогностичне вивчення біологічно активних речовин, створення лікарських засобів рослинного походження”, № державної реєстрації 0103U000476) та проблемної комісії „Фармація” МОЗ України.

Мета і завдання дослідження. Розробка науково обґрунтованого складу, технології та методик контролю якості таблетованої лікарської форми на основі ПВВ та метилурацилу для застосування в комплексній терапії вторинних імунodefіцитів.

Реалізація поставленої мети вимагала вирішення таких завдань:

- проаналізувати й узагальнити сучасні дані літератури щодо фармакотерапії імунodefіцитних станів і використання виноградних ягід та продуктів їх переробки у практичній та народній медицині;
- провести комплекс фізико-хімічних та фармако-технологічних досліджень ПВВ з метою вибору та обґрунтування оптимального складу таблетованого лікарського препарату;
- теоретично й експериментально обґрунтувати склад та технологію таблеток на основі комбінації ПВВ з метилурацилом; вивчити вплив допоміжних

речовин на властивості препарату;

- розробити методики ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин в препараті;

- вивчити стабільність препарату в процесі зберігання;

- провести фармакологічні та мікробіологічні дослідження розробленого засобу;

- розробити нормативні документи (проекти аналітичної нормативної документації (АНД) та технологічного промислового регламенту) на препарат, провести його апробацію в умовах промислового виробництва.

Об'єкт дослідження – субстанції ПВВ сорту Каберне-Совіньон, метилурацилу, таблеткові маси та таблетки під умовною назвою „Вітацил”.

Предмет дослідження – розробка науково обґрунтованого складу та технології таблеток на основі комбінації ПВВ з метилурацилом під умовною назвою „Вітацил” для профілактики та корекції імунодефіцитних станів.

Методи дослідження. При вирішенні поставлених у роботі завдань використовували методи оцінки фізико-хімічних властивостей порошків (вологопоглинання, вологовміст); фармако-технологічних властивостей (плинність, насипний об'єм, пресуємість та ін.); дериватографічний метод для визначення оптимальної температури сушіння гранулятив; методи дослідження показників якості таблеток згідно з вимогами Державної фармакопеї України (ДФУ) (розпадання, розчинення, середня маса, мікробіологічна чистота, однорідність дозування); кольорові реакції для ідентифікації антоціанів; хроматографічні методи (тонкошарова (ТШХ) та високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ)) для ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин; спектрофотометричний метод визначення суми антоціанів та біологічні методи, що дозволяють об'єктивно і повно оцінити якісні і кількісні показники розробленого лікарського засобу на підставі експериментально одержаних результатів. Обробку експериментальних даних проводили за допомогою методів математичної статистики згідно з вимогами ДФУ.

Наукова новизна одержаних результатів. На підставі результатів фізико-хімічних, фармако-технологічних, біологічних досліджень теоретично й експериментально обґрунтовано склад та технологію отримання лікарського препарату на основі ПВВ для профілактики та корекції імунодефіцитних станів. Запропонована технологія отримання таблеток дозволяє використання нативної сировини без стадії екстрагування.

Вперше науково обґрунтована доцільність комбінування природної субстанції – ПВВ та синтетичної речовини – метилурацилу в одному лікарському засобі і розроблена технологія одержання препарату на основі цієї комбінації.

Вперше запропонована технологія деконтамінації рослинної субстанції – ПВВ в мікрохвильовому полі під вакуумом та досліджена дія надвисоких частот на вміст БАР в сировині.

Запропоновані методики ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин розробленого препарату для створення АНД.

Встановлено імуномодулюючу дію і доведено відносну нешкідливість препарату.

Визначено оптимальні умови та термін зберігання таблеток, які забезпечують стабільність препарату протягом двох років.

За одержаними результатами отриманий патент України на корисну модель (№ 27653, Бюлетень № 18 від 12.11.07 р.).

Практичне значення одержаних результатів. Створено і запропоновано для практичної медицини новий лікарський препарат на основі ПВВ та метилурацилу „Вітацил” для застосування в комплексній терапії вторинних імунодефіцитних станів. Розроблено проект технологічного промислового регламенту на виробництво таблеток „Вітацил”, а також проект АНД, що містить опис методик контролю якості таблеток. Технологію виготовлення препарату апробовано в умовах промислового виробництва на базі філії товариства з обмеженою відповідальністю (ТОВ) «Дослідний завод „ГНЦЛС”» (акт апробації від 15.10.2007 р.).

Фрагменти роботи впроваджені до навчального процесу кафедри технології ліків та клінічної фармації Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (акт впровадження від 24.01.07 р.), кафедри технології лікарських засобів Одеського державного медичного університету (акт впровадження від 31.01.07 р.), кафедри промислової фармації Київського національного університету технології та дизайну (акт впровадження від 09.02.07 р.), кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (акт впровадження від 13.02.07 р.), кафедри технології ліків, організації та економіки фармації Медичного інституту Української асоціації народної медицини (акт впровадження від 20.02.07 р.), кафедри фармацевтичних дисциплін Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського (акт впровадження від 12.10.07 р.), кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 1.02.2008 р.).

Особистий внесок здобувача. Автором проведено патентний пошук і аналіз даних літератури щодо сучасного стану імуномодулюючих засобів на фармацевтичному ринку України, використання виноградних ягід та продуктів їх переробки у практичній та народній медицині. Проведений комплекс фізико-хімічних та фармако-технологічних досліджень ПВВ з метою вибору оптимального складу препарату; теоретично й експериментально обґрунтований склад та технологія таблеток на основі ПВВ та метилурацилу; вивчений вплив допоміжних речовин на властивості препарату; відпрацьовані методики якісного та кількісного аналізу розроблених таблеток; встановлено термін придатності та раціональний вид упаковки. Узагальнені результати експериментальних досліджень та сформульовані висновки. Розроблено проекти АНД та технологічного промислового регламенту на препарат „Вітацил”. За участю автора досліджена гостра токсичність та специфічна фармакологічна активність таблеток. Наукові праці опубліковані у співавторстві з Січкарем А.А., Пашневим П.Д., Кисличен-

ко В.С., Диким І.Л., Кузнєцовою В.Ю., Філімоновою Н.І., Гейдеріх О.Г., Бочаровим О.А., Грудько В.О., Ханіним В.А., Волошко О.Ю., Виноградовим В.Є. Особистий внесок автора наведений за текстом дисертаційної роботи.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи викладені і обговорені на VI Національному з'їзді фармацевтів України „Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України” (Харків, 2005), II Міжнародній науково-практичній конференції „Створення, виробництво, стандартизація, фармакоекономічні дослідження лікарських засобів та біологічно активних добавок” (Харків, 2006), Науково-практичній конференції „Косметичні і парфумерні засоби та технології майбутнього” (Харків, 2006), Науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю „Вчені майбутнього” (Одеса, 2006), Міжнародному медико-фармацевтичному конгресі „Ліки та життя” (Київ, 2007), Всеукраїнській науково-практичній конференції студентів та молодих вчених „Актуальні питання створення нових лікарських засобів” (Харків, 2007), VII Міжнародній науково-практичній конференції „Студентська медична наука XXI століття” (Вітебськ, 2007), VII Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю „Клінічна фармація в Україні” (Харків, 2007).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 17 наукових праць, у тому числі 6 статей у фахових журналах, 10 тез доповідей, патент України.

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 154 сторінках машинопису, складається зі вступу, п'яти розділів, загальних висновків, списку використаних літературних джерел та додатків. Список використаної літератури містить 163 джерела, у тому числі 51 іноземних авторів. Робота ілюстрована 40 таблицями та 18 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** викладена актуальність теми, формулюється мета та основні завдання досліджень, відзначається наукова новизна та практична цінність отриманих результатів.

У **розділі I** „Загальний стан проблеми лікування імунодефіцитних станів, виробництва таблетованих препаратів та перспективи створення твердих лікарських форм з рослинної сировини” охарактеризовані основні напрямки терапії імунодефіцитів, відмічені недоліки існуючих препаратів, показані перспективи створення лікарських засобів на основі рослинної сировини та їх комбінування з синтетичними речовинами. Висвітлено склад виноградних ягід червоних сортів та наведено їх застосування в народній та практичній медицині. Доведена доцільність створення нового таблетованого лікарського засобу на основі ПВВ та метилурацилу.

У **розділі II** „Обґрунтування загальної концепції та методів досліджень” описана загальна методологія проведення досліджень, характеристика діючих та допоміжних речовин, які визначають технологію виробництва таблеток.

Першочерговим завданням став пошук ефективних субстанцій та вибір допоміжних речовин для таблетованої лікарської форми, що призначена для профілактики та лікування порушень імунної системи. При опрацюванні складу таблеток однією з діючих речовин була обрана природна субстанція – ПВВ, що є продуктом переробки виноградних ягід в процесі виготовлення вин, соків, напоїв. Попередні фармакологічні дослідження показали імуномодулюючу активність сировини в дозі 0,25 г на одну таблетку. Подальші імунологічні дослідження обумовили введення додаткової діючої речовини – метилурацилу, що у співвідношенні з ПВВ 1:19 відповідно проявляє синергізм дії у стимуляції факторів неспецифічної резистентності за показниками ланцюгів фагоцитарної системи та антитілоутворення. В процесі визначення оптимального складу застосовували допоміжні речовини, що широко використовуються у фармацевтичній технології.

Обґрунтовано вибір методик, що використані для проведення органолептичних, фізико-хімічних, технологічних, дериватографічних досліджень та розроблені методики ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин в лікарській формі.

У розділі III „Розробка складу та технології виробництва таблеток на основі ПВВ і метилурацилу” наведені результати теоретичних та експериментальних досліджень з вибору допоміжних речовин та технології виготовлення таблеток. Для вибору раціонального способу здійснення технологічного процесу нами досліджувались кристалографічні, фізико-хімічні та фармако-технологічні властивості ПВВ як основної біологічно активної речовини, що входить до складу таблеток.

У зв'язку з тим, що діючі речовини містяться у вичавках в шкірочках та кісточках виноградних ягід, необхідно було подрібнити сировину, щоб визначити раціональний ступінь дисперсності для введення до складу препарату. Досліджували чотири серії ПВВ, дві з яких отримували подрібненням на валковій дробарці, а дві – на мікромлині дисмембраторного типу (табл.1).

Таблиця 1

Вміст діючих речовин в подрібненій сировині

Спосіб подрібнення сировини	Розмір часток, мкм	Кількість суми антоціанів, %
Валкова дробарка	300-500	4,2±0,01
Валкова дробарка	500-1000	4,0±0,02
Мікромлин	200-300	4,7±0,01
Мікромлин	300-500	4,2±0,01

Примітка. n = 5, P = 95%.

Встановлено раціональний розмір часток (200-300 мкм) для вивільнення суми антоціанів з порошку, отриманого подрібненням на мікромлині.

За даними кристалографії, ПВВ – це полідисперсний порошок темно-коричневого або темно-вишневого кольору з частинками ізодіаметричної форми у вигляді безформних уламків, оптично непрозорих у прохідному світлі, а

також тонкі волокна. Поверхня частинок шорстка, що сприяє зчепленню їх між собою та, як наслідок, може вказувати на низьку плинність порошку. Лінійні розміри від 70 до 1300 мкм.

Суттєве значення для вибору допоміжних речовин до складу таблеток має вологопоглинання рослинної сировини. На рис. 1 наведений графік залежності вологопоглинання досліджуваних порошоків від часу при відносній вологості повітря 100% і 75%.

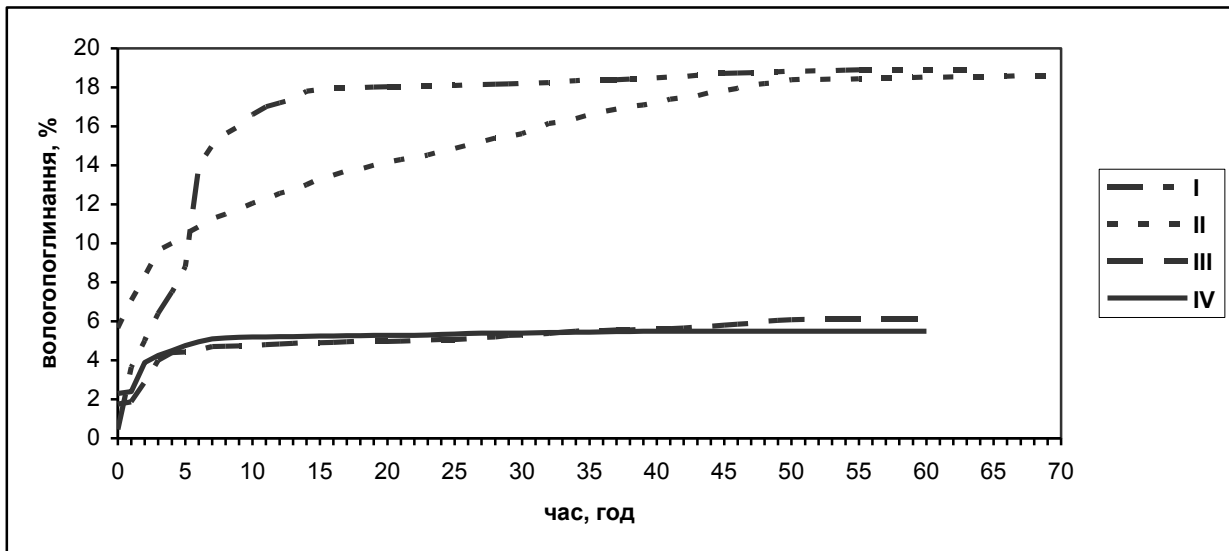


Рис. 1. Залежність вологопоглинання порошку вичавок від часу:

I, IV – вологопоглинання порошоків, отриманих подрібненням на валковій дробарці при відносній вологості повітря 100 та 75 % відповідно;

II, III – вологопоглинання порошоків, отриманих подрібненням на мікрмлині дисмембраторного типу при відносній вологості повітря 100 та 75 % відповідно.

З рисунка видно, що порошки з різним фракційним складом мають високу вологопоглинаючу здатність. Вже за 6 годин при відносній вологості повітря 100 % вологопоглинання становить 14,0 та 10,5 %, кінцеве значення показника, визначене спостереженням протягом кількох діб складає 18,69 та 18,60 % для порошоків I і II відповідно. При 75 % відносній вологості повітря вологопоглинання за 6 годин становить 4,53 % та 4,95 %, кінцеве значення – 6,1 та 5,5 % для порошоків III і IV відповідно. Результати свідчать про можливість утворення вологих мас в процесі зберігання і дозволяють прогнозувати необхідність нанесення вологозахисної оболонки на таблетки, крім того цей показник впливає на плинність та пресуємість порошоків.

Фізико-хімічні та фармако-технологічні властивості ПВВ наведені в табл. 2. Одержані результати свідчать, що плинність порошку, отриманого подрібненням на валковій дробарці, має дещо кращі показники ніж серії порошку, отриманого подрібненням на мікрмлині, але не задовільна. Однак обидва зраз-

Фізико-хімічні та фармако-технологічні властивості ПВВ

Назва показника	Об'єкти дослідження			
	ПВВ (подрібнення на валковій дробарці)		ПВВ (подрібнення на мікрмлині)	
	вологовміст сировини, %			
	1,37±0,10	2,26±0,20	4,88±0,14	1,67±0,20
Плинність, с/100 г а) метод нерухомої лійки б) метод лійки з вібропристроєм	Порошок не висипається з лійки 41,67±5,00	Порошок не висипається з лійки 40,66±6,00	Порошок не висипається з лійки Те саме	Порошок не висипається з лійки Те саме
Кут природного відкосу, град. а) метод нерухомої лійки б) метод лійки з вібропристроєм	Відсутній 40,18±0,50	Відсутній 42,00±0,10	Відсутній Те саме	Відсутній Те саме
Насипна густина, г/мл	0,449±0,020	0,417±0,003	0,423±0,006	0,412±0,005
Густина після усадки, г/мл	0,677±0,001	0,575±0,012	0,588±0,001	0,575±0,001
Пресуємість, Н	0	0	0	0
Сила виштовхування, МПа	0,38±0,20	0,36±0,30	0,46±0,10	0,45±0,20

Примітка. n = 5, P = 95%.

ки характеризуються відсутністю пресуємістості, що визначається наявністю високопружних властивостей порошків.

Отже, дослідження властивостей ПВВ вказують на необхідність введення до складу лікарської форми наповнювачів та зв'язувальних речовин, які б покращили плинність та пресуємість таблеткової маси.

Підсумовуючи викладене вище, для подальших досліджень був обраний ПВВ, отриманий подрібненням на мікрмлині з розміром часток 200-300 нм як найбільш раціональний для вивільнення діючих речовин.

Спочатку нами проводилося отримання таблеток методом прямого пресування. Були розглянуті таблеткові маси з різним вмістом допоміжних речовин, але маси не мали плинності і характеризувалися високим значенням насипного об'єму. Стираність таблеток не була задовільною. Відхилення від середньої ма-

си таблеток, отриманих прямим пресуванням, становило $(6,67 \pm 0,50) \%$, що не відповідає вимогам ДФУ.

На підставі експериментальних даних було зроблено висновок, що для таблетування ПВВ не може бути використаний метод прямого пресування, що зумовило вибір технології вологого гранулювання з використанням ефективних зв'язувальних речовин для того, щоб надати масі необхідної плинності та здатності зчеплення часток між собою за рахунок одержання рівномірних за розміром гранул.

Для вивчення впливу зв'язувальних речовин на фармако-технологічні властивості гранулятів і показники якості таблеток були досліджені такі зволожуючі агенти: 3-7% крохмальний клейстер; цукровий сироп 64%; водні розчини желатину 20%; натрію карбоксиметилцелюлози (Na-КМЦ) 8%; полівінілпіролідону (ПВП) 10-25%; Plasdone К 29/32 15-25%, 3% розчин пектину з цукром; цукровий сироп, приготований на 20% розчині ПВП (табл. 3).

Таблиця 3

Вплив природи та концентрації зволожувача на показники якості гранулятів та таблеток

Зволожувач	Параметри				
	вологість грануляту, %	насіпна густина, г/мл	плинність, с/100 г	розпадан-ня таблеток, с	стійкість до розда-влю-вання, Н
1	2	3	4	5	6
Крохмальний клейстер 3%	3,49±0,01	0,417±0,040	14,58±1,50	20,0±0,1	4,6±0,2
Крохмальний клейстер 5%	3,64±0,02	0,400±0,060	20,75±1,00	22,0±0,1	5,5±0,1
Крохмальний клейстер 7%	2,92±0,02	0,404±0,040	23,45±1,00	26,0±0,1	7,6±0,2
Цукровий сироп 64%	1,73±0,01	0,450±0,040	63,35±1,50	360,0±1,5	6,8±1,2
Розчин желатину 20%	4,13±0,02	0,370±0,040	70,02±1,40	563,0±2,5	15,4±0,6
Розчин Na-КМЦ 8%	2,79±0,01	0,340±0,210	25,25±2,50	1500,0±6,3	13,1±0,5
Розчин пектину 3%	4,60±0,03	0,350±0,040	20,15±1,30	120,0±0,5	12,8±0,1
Розчин цукрового сиропу, приготований на 20% ПВП	3,50±0,02	0,360±0,040	43,25±1,00	291,0±9,3	22,5±0,4
Розчин ПВП 10%	2,34±0,02	0,416±0,020	23,45±1,00	106,0±0,6	11,8±1,5
Розчин ПВП 20%	1,55±0,01	0,417±0,060	13,45±0,50	840,0±3,4	25,8±0,7
Розчин ПВП 25%	3,52±0,02	0,390±0,041	23,45±0,90	1250,0±5,5	25,6±0,1
Розчин Plasdone К 29/32 15%	4,65±0,01	0,403±0,040	16,45±0,04	30,0±0,2	12,5±0,4
Розчин Plasdone К 29/32 25%	4,13±0,03	0,416±0,040	14,67±1,00	960,0±4,0	22,6±0,2

Примітка. n = 5, P = 95.

Оптимальну кількість зволожувача визначали експериментально в кожному випадку – до отримання вологої компактної маси, що вільно гранулюється. Масу гранулювали крізь сито з розміром отворів 1 мм. Висушені гранули піддавали грануляції крізь те ж сито, опудрювали кальцію стеаратом і таблетували.

Використання як зволожувача 20% розчину желатину виключає можливість одержання якісного грануляту, при використанні крохмального клейстеру, цукрового сиропу, розчину Na-КМЦ, пектину гранулят мав задовільні характеристики, але таблетки не мали достатньої міцності. Найкращі показники якості мали таблетки, отримані зволоженням 20% водним розчином ПВП, тому подальші дослідження були спрямовані на вдосконалення складу таблеток з цим зв'язувальним розчином з метою створення таблеток, що відповідають вимогам ДФУ.

Готували таблеткові маси з різними допоміжними речовинами та зволожені 20% водним розчином ПВП (табл. 4). Кількість ПВВ була однаковою у кожному зразку і становила 0,25 г. Грануляти опудрювались 1% кальцію стеарату. Результати розпадання та стійкості до роздавлювання отриманих таблеток наведені на рис. 2.

Таблиця 4

Склад таблеткових мас дослідних зразків

Склад	Вміст, %				
	1	2	3	4	5
ПВВ	94,4	43,86	43,86	43,86	43,86
МКЦ	–	49,29	44,29	39,29	–
Колідон	–	–	5,00	5,00	–
Макрогол типу 4000	–	–	–	5,00	–
Сорбіт	–	–	–	–	49,29
ПВП	4,60	4,60	4,60	4,60	4,60
Натрію кроскармелоза	–	1,25	1,25	1,25	1,25
Кальцію стеарат	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00

Як видно з рис. 2, таблетки, до складу яких входив сорбіт, мають найкращу стійкість до роздавлювання та розпадаються згідно з вимогами ДФУ. Величина стираності отриманих таблеток з сорбітом склала $0,20 \pm 0,02\%$.

Для покращення розпадання, розчинності та дезінтеграції таблеток використовували крохмаль картопляний та натрій кроскармелозу, для чого готували таблеткові маси з вмістом цих речовин від 1 до 5% (рис. 3). З рисунка видно, що використання у складі препарату крохмалю картопляного не дозволяє отримати якісні таблетки, їх розпадання незадовільне. При використанні натрію кроскармелози показник розпадання таблеток покращується. Встановлено, що

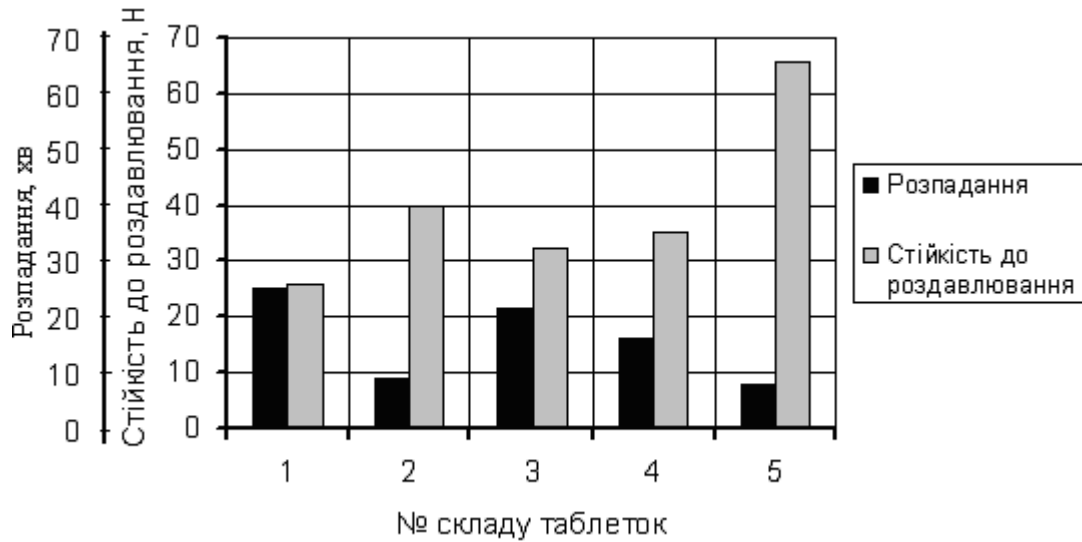


Рис. 2. Вплив допоміжних речовин на розпадання та стійкість до роздавлювання таблеток

раціональний вміст натрію кроскармелози складає 1,25-1,5 %, при цьому розпадання таблеток складає $8,5 \pm 0,5$ хв.

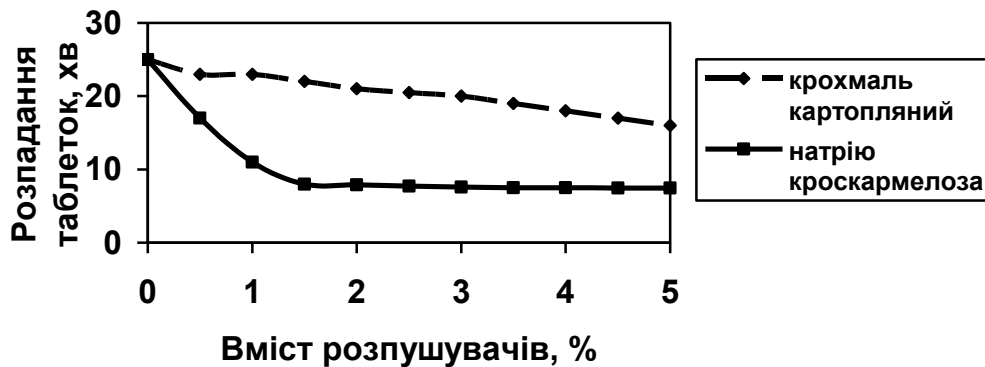


Рис. 3. Розпадання таблеток залежно від природи та вмісту розпушувачів

При нанесенні на таблетки захисного покриття виявилася недостатня міцність таблеток-ядер, тому що при проведенні цієї операції як у дражирувальних котлах, так і в установках псевдозрідженого шару, таблетки-ядра зазнають значного впливу механічних зусиль.

Для покращення стійкості таблеток до роздавлювання ретельно змішували гранулят з ПВП у вигляді порошку. Графік залежності стійкості таблеток до роздавлювання від вмісту порошку ПВП наведений на рис. 4.

Як видно з рисунка, оптимальною кількістю ПВП є 1 %, збільшення вмісту ПВП не приводить до суттєвого підвищення значення стійкості до роздавлювання таблеток.

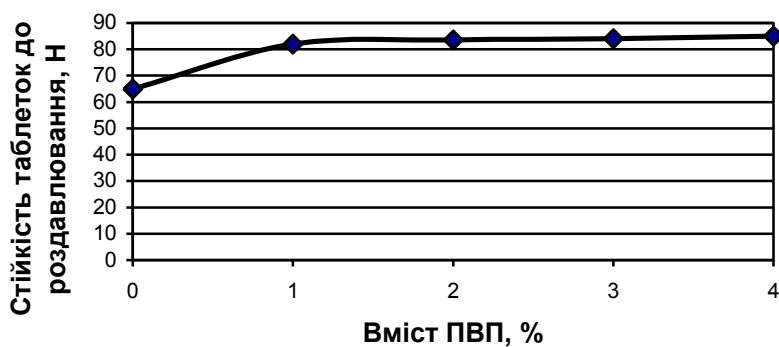


Рис. 4. Вплив вмісту порошку ПВП, введеного на операції опудрювання гранул на стійкість таблеток до роздавлювання

Як антиоксидант (АО) для олії кісточок винограду був використаний бутилгідроксианізол (БОА), як один з найбільш ефективних та економічно вигідних. Була теоретично розрахована та експериментально підтверджена необхідна кількість БОА у складі розроблених таблеток. На рис. 5 показана залежність ефективності БОА при гальмуванні процесу утворення перекисів.

З рисунка видно, що оптимальною кількістю БОА у складі таблеток є 0,02 %. Зважаючи на дуже малу кількість АО у препараті, БОА доцільно вводити у вигляді тритурації з ПВВ 1:100, щоб максимально розподілити його між частинками сировини.

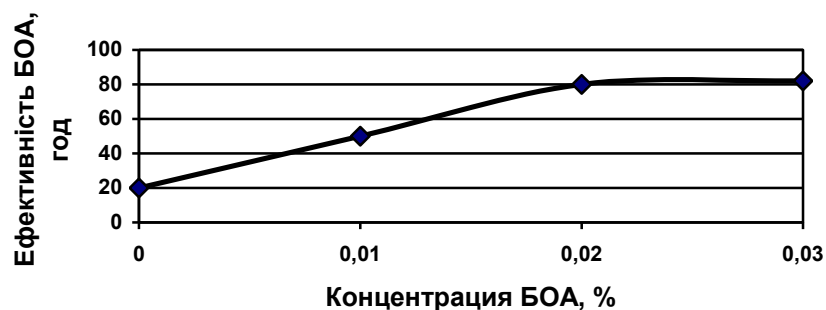


Рис. 5. Вплив кількості БОА на процес окислення жирних кислот, що містяться в ПВВ

Для усунення прилипання таблеткової маси до прес-інструментів нами були проведені дослідження із застосуванням різної кількості кальцію стеарату у складі таблеток.

Результати з вибору оптимальної кількості антифрикційної речовини, а також оптимальної волості грануляту наведені в табл. 5, з даних якої видно, що раціональна кількість антифрикційної речовини – 1 % від таблеткової маси. Оптимальною залишковою вологістю грануляту є 1,8-2,0 %. За таких умов нами отримані якісні таблетки-ядра без сколів, зі стійкістю до роздавлювання достатньою для нанесення плівкового покриття – 78,8-81,2 Н, стираністю $0,20 \pm 0,05\%$, розпаданням $8,5 \pm 0,5$ хв.

Таблиця 5

Вплив концентрації кальцію стеарату і залишкової вологості грануляту на процес пресування і стійкість таблеток до роздавлювання при постійному тиску пресування

Вміст кальцію стеарату в 1 таблетці, %	Стойкість таблеток до роздавлювання, Н					
	вологість грануляту, %					
	0,50± ±0,40	1,02± ±0,05	1,55± ±0,02	1,90± ±0,20	2,25± ±0,03	2,64± ±0,08
0	50,7±1,2 ВП	55,9±0,5 ВП	68,4±0,4 ВП	85,2±0,1 НП	75,1±0,5 НП	63,2±1,5 НП
0,4	49,3±0,8 ВП	52,8±1,2 ВП	67,8±1,2 ВП	83,0±0,7 НП	74,5±1,0 НП	60,6±1,9 НП
0,8	47,7±0,2 ВП	49,4±1,5 ВП	67,2±1,5 ВП	81,1±0,6 НП	71,6±0,7 НП	58,4±0,8 НП
1	45,5±0,8 ВП	48,4±1,1 ВП	65,4±1,4 ВП	80,0±1,2 ВП	70,3±0,9 НП	57,5±0,9 НП

Примітки: 1. n = 5.

2. НП – незначне прилипання.

3. ВП – відсутність прилипання.

Фармакологічні дослідження зумовили можливість розробки комплексного препарату у формі таблеток на основі комбінації ПВВ з метилурацилом.

Оптимальна кількість метилурацилу визначена експериментально і складає 5% від маси ПВВ, тобто 12,5 мг на одну таблетку. Тому до складу таблеткової маси нами був введений метилурацил. Були проведені дослідження гранулятів та таблеток з метилурацилом.

Встановлено, що фармако-технологічні властивості таблеткових мас та показники якості таблеток значною мірою визначаються наявністю та кількістю ПВВ. За всіма показниками якості отримані таблетки-ядра відповідали вимогам ДФУ (табл. 6).

Таблиця 6

Показники якості гранулятів та таблеток-ядер на основі ПВВ і метилурацилу

Назва показника	Одиниці вимірювання	Значення
1	2	3
Насипна густина	г/мл	0,420±0,03
Плинність	с/100 г	16±1
Стойкість до роздавлювання	Н	79,0±0,9
Розпадання	хв	8,7±0,5
Стираність	%	0,31±0,01

Примітка. n = 5, P = 95%,

Дериватографічний аналіз і вивчення кінетики сушіння дозволили встановити оптимальні технологічні параметри процесу сушіння таблеткового грануляту в сушарці псевдозрідженого шару до залишкової вологості 1,8-2,0 %: температура сушіння (75 ± 5)°C і тривалість сушіння – 15 хв.

Одержані таблетки-ядра з ПВВ та метилурацилом мали двоопуклу форму, сіруватий неоднорідний колір з темними вкрапленнями та мармуровістю, під час зберігання значно збільшувався їх вологовміст.

З метою захисту діючих речовин таблеток від дії несприятливих факторів зовнішнього середовища і покращення зовнішнього вигляду на таблетки-ядра наносили плівкове покриття. Нами розроблена технологія покриття таблеток водною суспензією на основі готової композиції Opadry white, до складу якої входить плівкоутворювач гідроксипропілцелюлоза, пластифікатор ПЕО-400, пігмент титану двоокис; з метою більш рівномірного розподілу покриття по поверхні таблеток-ядер до складу системи введений тальк. Для забарвлення оболонки нами був використаний кислотний червоний 2С, кількість якого встановлена експериментально. Для одержання стійкого до дії вологи покриття та надання таблеткам задовільного зовнішнього вигляду для останніх необхідно нанесення більш товстого шару покриття, масою 20 мг в перерахунку на суху суміш.

На основі комплексу проведених досліджень запропоновано склад таблеток „Вітацил”, вкритих плівковою оболонкою.

Склад на 1 таблетку (в грамах):

ПВВ	0,2500
Метилурацил	0,0125
Сорбіт	0,2903
Полівінілпіролідон (ПВП)	0,0336
Натрію кроскармелоза	0,0075
Бутилгідроксианізол (БОА)	0,0001
Кальцію стеарат	0,0060
Маса таблетки без оболонки	0,6000
Склад оболонки на одну таблетку:	
Opadry white	0,0199
Кислотний червоний 2С	0,0001
Маса оболонки	0,0200
Маса таблетки, вкритої оболонкою	0,6200

Результати проведених досліджень покладені в основу технології виготовлення таблеток. Отриманий за розробленою технологією препарат являє собою таблетки двоопуклої форми, вкриті плівковою оболонкою світло-рожевого кольору. Геометричні розміри таблеток: діаметр ($12,0\pm 0,3$) мм, висота – ($6,0\pm 0,3$) мм. Середня маса – 0,62 г (від 0,5890 до 0,6510 г). Відхилення від середньої маси таблеток не перевищує 5%.

В розділі IV „Розробка методик якісного та кількісного аналізу таблеток на основі порошку вичавок винограду культурного та метилурацилу і дослі-

дження стабільності таблеток в процесі зберігання” наведені результати ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин в препараті, а також дослідження його стабільності. Розробка методик аналізу таблеток проводилась за консультацією з проф. Кисличенко В.С., доц. кафедри хімії природних сполук Кузнєцовою В.Ю., доц. кафедри фармацевтичної хімії Грудько В.О., завідувачем лабораторії фізико-хімічних методів аналізу ТОВ ФК „Здоров'я” Ханіним В.А. з безпосередньою участю автора.

Для ідентифікації суми антоціанів в таблетках „Вітацил” запропоновано: якісні хімічні реакції з 10% водним розчином натрію гідроксиду, з розчином свинцю ацетату, ТШХ на пластинах “Sorbfil” типу ПТСХ-П-А-УФ в системі розчинників етилацетат – льодяна оцтова кислота – мурашина кислота – вода (100:11:11:25) та спектрофотометрію у видимій області спектра від 450 до 600 нм. Останній метод використовували для кількісного визначення суми антоціанів при довжині хвилі 545 нм. Ідентифікацію та кількісний вміст метилурацилу здійснювали за допомогою ВЕРХ, застосовуючи градієнтне елюювання (рухома фаза 1 – вода Р, 2 – метанол для хроматографії).

Одним з головних показників якості препарату є стабільність його фізико-хімічних, фармакологічних та споживчих властивостей. З метою вивчення стабільності таблеток “Вітацил” та терміну їх придатності були виготовлені декілька серій препарату у контурному чарунковому пакуванні, контейнерах пластмасових та закладені на зберігання при кімнатній температурі (15-25 °С) впродовж 27 місяців. Кожні 6 місяців таблетки піддавалися контролю згідно з вимогами проекту АНД на препарат. Згідно отриманих даних таблетки “Вітацил” у контурних чарункових пакуваннях та контейнерах пластмасових відповідають вимогам ДФУ за всіма показниками впродовж 27 місяців зберігання. На підставі проведених досліджень встановлений орієнтовний термін придатності препарату – 2 роки.

Розділ V „Обґрунтування вибору способу деконтамінації порошку виноградних вичавок, вивчення імуномодулюючої активності препарату та гострої токсичності” присвячений вивченню обробки ПВВ в умовах надвисокочастотного (НВЧ) поля та обговоренню результатів біологічних досліджень.

Сушіння ПВВ з одночасною деконтамінацією проводили в НВЧ-установці “Фарма-мікро” на базі ДНУ НТК “Інститут монокристалів” під керівництвом с.н.с. Волошка О.Ю. за допомогою комбінації мікрохвильового підігріву і вакууму при різних режимах для визначення оптимальних параметрів, що забезпечать мікробіологічну чистоту. Випробування зразків на мікробіологічну чистоту проводили на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології НФаУ під керівництвом проф. Дикого І.Л. Визначений раціональний режим – подвійна обробка вичавок винограду в мікрохвильовому полі з потужністю НВЧ-генератора 500-700 Вт до та після подрібнення, що забезпечує необхідну деконтамінацію сировини. Дія НВЧ-поля з вакуумом пояснюється тим, що при висушуванні стерилізуючим агентом є не тільки температурний режим, але й згубний вплив проникаючих мікрохвильових променів на клітинну мембрану і ци-

топлазму мікробної клітини; в результаті інтенсивного ударного надвисокочастотного нагрівання практично миттєво припиняються процеси життєдіяльності, відбувається знищення мікрофлори.

Після сушіння ПВВ було проведено дослідження впливу режимів обробки на вміст антоціанів, що показало поряд зі зменшенням мікробної контамінації збереження біологічно активних речовин. За мікробіологічною чистотою таблетки, виготовлені з обробленого в НВЧ-полі порошку, відповідали вимогам ДФУ.

Вивчення імуномодулюючої активності таблеток „Вітацил” було проведено під керівництвом проф. Дикого І.Л. за участю автора. На підставі проведених досліджень встановлена взаємопотенціююча за абсолютними рівнями підвищена фармакологічна сумісність між субстанцією з вичавок винограду і метилурацилом у стимуляції факторів неспецифічної резистентності за показниками ланцюгів фагоцитарної системи. Доведено, що таблетки „Вітацил” мають імуномодулюючу активність, яка реалізується через підвищення фагоцитарної активності та активацію антимікробного і антитоксичного імунітету до стафілококу.

Вивчення гострої токсичності досліджуваного препарату, проведене на базі ЦНДЛ НФаУ під керівництвом проф. Яковлевої Л.В., свідчить про відносну нешкідливість препарату при внутрішньошлунковому введенні.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукового завдання, що виявляється в розробці складу та технології таблеток на основі ПВВ сорту Каберне-Совіньон і метилурацилу для застосування в комплексній терапії вторинних імунодефіцитів.

1. В результаті аналізу даних літератури щодо фармакотерапії імунодефіцитних станів, використання виноградних ягід та продуктів їх переробки у практичній та народній медицині обґрунтована доцільність створення нового імуномодулюючого препарату на основі ПВВ та метилурацилу.
2. На підставі досліджень кристалографічних, фізико-хімічних і фармако-технологічних властивостей ПВВ експериментально підтверджений раціональний склад та розроблена технологія виробництва препарату „Вітацил”.
3. Внаслідок проведеного дериватографічного вивчення субстанцій та таблеток мас встановлений оптимальний температурний режим сушіння вологого таблеткового грануляту, що складає $(75\pm 5)^\circ\text{C}$. Дослідження кінетики сушіння в сушарці псевдозрідженого шару дозволило встановити час сушіння – 15 хв при температурі $(75\pm 5)^\circ\text{C}$ до залишкової вологи 1,8 -2,0 %.
4. Розроблені методики ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин в препараті. Для ідентифікації суми антоціанів запропоновано використовувати кольорові реакції, спектральні характеристики, ТШХ, для кількісного визначення – спектрофотометрію у видимій області спектра. Для ідентифікації та кількісного визначення метилурацилу – ВЕРХ.

5. Експериментально доведена стабільність таблеток „Вітацил” у контурному чарунковому пакованні та пластмасових контейнерах протягом двох років. Рекомендовано зберігати препарат у темному сухому місці при температурі 15-25 °С.
6. Для зниження мікробного обсіменіння ПВВ запропоновано використання висушування його в мікрохвильовому полі під вакуумом. Встановлені оптимальні технологічні режими для здійснення цього процесу: подвійна обробка вичавок винограду до та після подрібнення потужністю НВЧ-генератора 500-700 Вт.
7. Проведені фармакологічні дослідження дозволили поєднати в одній лікарській формі субстанції синтетичного (метилурацил) і природного походження (ПВВ) та встановити співвідношення компонентів в комбінації (1:19). Встановлено, що таблетки „Вітацил” мають імуномодулюючу дію, яка реалізується через підвищення функціональної активності фагоцитів периферичної крові та стимуляцію антитілоутворення. Доведена відносна нешкідливість препарату „Вітацил” при вивченні його гострої токсичності.
8. За результатами проведених досліджень розроблено проекти технологічного промислового регламенту та АНД на препарат. Технологія одержання таблеток „Вітацил” апробована в умовах виробництва філії ТОВ „Дослідний завод „ГНЦЛС” (акт апробації від 8.11.2007 р.). Фрагменти роботи включені до робочих програм ряду вищих навчальних медичних та фармацевтичних закладів України.

Список опублікованих праць за темою дисертації

1. Домар Н.А. Дослідження фізико-хімічних і технологічних властивостей порошку вичавок винограду культурного / Н.А. Домар, А. А. Січкара // Вісник фармації. – 2006. – №3. – С. 15-17. (*Особистий внесок* – аналіз літературних джерел, планування та проведення експерименту, аналіз та узагальнення результатів досліджень, статистична обробка результатів, підготовка статті).
2. Домар Н.А. Розробка складу та технології таблеток з вичавками винограду культурного / Н.А. Домар, А.А. Січкара, П.Д. Пашнев // Фармаком. – 2006. – №4. – С. 79-83. (*Особистий внесок* – виконання експериментальних досліджень, узагальнення результатів досліджень, статистична обробка результатів, підготовка статті).
3. Імуномодулюючі властивості таблеток та композицій з вичавками винограду культурного і метилурацилом / Н.А. Домар, І.Л. Дикий, О.А. Бочаров, А.А. Січкара, В.С. Кисличенко // Фітотерапія. Часопис. – 2007. – №3. – С. 25-28. (*Особистий внесок* – підготовка зразків таблеток для експерименту, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення результатів, підготовка статті).
4. Мікробіологічне обґрунтування сушіння рослинного порошку вичавок винограду культурного в мікрохвильовому полі під вакуумом / Н.А. Домар,

- А.А. Січкарь, О.Ю. Волошко, Н.І. Філімонова, О.Г. Гейдеріх // Запорізький медичний журнал. – 2007. – №5. – С. 119-122. (*Особистий внесок* – підготовка зразків для експерименту, участь у проведенні експериментальних досліджень, узагальнення та аналіз результатів досліджень, підготовка статті).
5. Домар Н.А. Дериватографічний аналіз порошку вичавок *Vitis Vinifera* та гранул на його основі / Н.А. Домар, А.А. Січкарь, В.Є. Виноградов // Вісник фармації. – 2007. – №4 (52). – С. 23-25. (*Особистий внесок* – планування експерименту, підготовка зразків, аналіз та узагальнення результатів досліджень, підготовка статті).
 6. Ідентифікація та кількісне визначення діючих речовин в таблетках з вичавками винограду та метилурацилом / Н.А. Домар, А.А. Січкарь, В.Ю. Кузнєцова, В.А. Ханін, В.О. Грудько // Фармаком. – 2007. – №4. – С. 48-55. (*Особистий внесок* – виконання експериментальних досліджень, статистична обробка результатів, підготовка статті).
 7. Пат. 27653, Україна, А61К 9/00, А61К 31/7064 (2006.01). Фармацевтична композиція для профілактики та корекції імунодефіцитних станів / Н.А. Домар, А.А. Січкарь, В.С. Кисличенко, В.Ю. Кузнєцова, П.Д. Пашнєв, І.Л. Дикий, О.Г. Башура, В.І. Чуєшов, О.А. Бочаров. – Заявлено 25.06.2007; Опубл. 12.11.07. – Бюл. № 18. (*Особистий внесок* - участь у виконанні експериментальних досліджень, оформлення патенту).
 8. Домар Н.А. Вивчення властивостей порошку вичавок винограду культурного з метою створення таблетованого лікувально-профілактичного засобу / Н.А. Домар, А.А. Січкарь, П.Д. Пашнєв // Тез. доп. конф. VI Національного з'їзду фармацевтів, 28-30 вер. 2005 р. – Х., 2005. – С. 215-216.
 9. Дослідження фізико-хімічних та технологічних властивостей порошку вичавок винограду культурного / Н.А. Домар, А.А. Січкарь, В.С. Кисличенко, П.Д. Пашнєв // Дні науки – 2006: Матер. II Міжнар. наук.-практ. конф. 17-28 квітня 2006 р. – Дніпропетровськ; Наука і освіта, 2006. – Т. 33. – С. 29-31.
 10. Домар Н.А. Визначення оптимальної температури сушіння грануляту з допомогою дериватографічного методу / Н.А. Домар, А.А. Січкарь // Тез. доп. II Міжнар. наук.-практ. конф., 12-13 жов. 2006 р. – Х., 2006. – С. 113-114.
 11. Домар Н.А. Обґрунтування складу та технології таблеток з вичавками винограду / Н.А. Домар, А.А. Січкарь // Український вісник психоневрології (додаток). – 2006. – Том 14. – №2(47). – С. 151.
 12. Домар Н.А. Покриття таблеток-ядер з вичавок винограду плівковою оболонкою / Н.А. Домар, А.А. Січкарь, П.Д. Пашнєв // Тез. доп. наук.-практ. конф., 8 груд. 2006 р. – Х., 2006. – С. 37.
 13. Дослідження мікробної контамінації порошку вичавок винограду та таблеток на його основі / Н.А. Домар, А.А. Січкарь, І.Л. Дикий, Н.І. Філімонова, О.Г. Гейдеріх // Тез. доп. наук.-практ. конф. студ. та молодих вчених, 17-18 трав. 2007 р. – Х.: Вид-во НФаУ, 2007. – С. 113-114.

14. Імунологічне обґрунтування перспективності створення препарату імунокорегуючої дії на основі субстанцій рослинного та синтетичного походження / О.А. Бочаров, І.Л. Дикий, Н.А. Домар, А.А. Січкарь // Тез. доп. Міжнар. медико-фарм. конгресу, 6-9 лют. 2007 р. – К., 2007. – С. 89-90.
15. Домар Н.А. Створення нового препарату імуномодулюючої дії на основі рослинної сировини / Н.А. Домар, А.А. Січкарь // Тез. доп. наук.-практ. конф. молодих вчених, 25-26 жов. 2006 р. – Одеса: ОДМУ, 2006. – С. 57-58.
16. Домар Н.А. Изучение острой токсичности препаратов на основе выжимок винограда культурного / Н.А. Домар, О.Н. Кириченко, А.А. Сичкарь // Студенческая медицинская наука XXI века: Тез. докл. VII Международной науч.-практ. конф. 1-2 ноября 2007 г. – Витебск, 2007. – С. 257-259.
17. Иммуномодулирующий эффект взаимодействия стафилококковой вакцины и таблеток с выжимками винограда культурного и метилурацилом / И.Л. Дикий, А.А. Бочаров, Н.А. Домар, А.А. Сичкарь // Клінічна фармація в Україні: Тез. доп. VII Всеукр. наук.-практ. конф з міжнар. участю, Харків, 15-16 листоп. 2007 р. – Х.: НФаУ, 2007. – С. 139.

Домар Н.А. Розробка складу та технології таблеток на основі порошку вичавок винограда культурного та метилурацилу. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук зі спеціальності 15.00.01. – “Технологія ліків та організація фармацевтичної справи”. – Національний фармацевтичний університет, Харків, 2008.

В дисертації наведено теоретичне та експериментальне обґрунтування складу та технології виготовлення нового лікарського препарату у формі таблеток, вкритих плівковою оболонкою, з порошком вичавок винограда культурного сорту Каберне-Совіньон та метилурацилом під умовною назвою „Вітацил” для профілактики та лікування вторинних імунодефіцитних станів. Для зменшення мікробної контамінації вичавок запропонований метод висушування сировини в мікрохвильовому полі під вакуумом.

Доведена стабільність препарату в процесі зберігання. Розроблено методики стандартизації таблеток, вкритих плівковою оболонкою.

Проведені доклінічні дослідження розроблених таблеток. Доведена імуномодулююча активність та нешкідливість препарату.

Ключові слова: імуномодулюючі препарати, вторинні імунодефіцити, порошок вичавок винограда культурного, метилурацил, таблетки, технологія.

Домар Н.А. Разработка состава и технологии таблеток на основе порошка выжимок винограда культурного и метилурацила. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01. – «Технология лекарств и организация фармацевтического дела». – Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2008.

В диссертации дано теоретическое и экспериментальное обоснование состава и технологии получения нового лекарственного препарата в форме таблеток «Витацил», покрытых пленочной оболочкой, для профилактики и лечения вторичных иммунодефицитных состояний.

Для сушки и деконтаминации растительного сырья – выжимок винограда – предложен метод их обработки в микроволновом поле под вакуумом. На основании проведенных фармакологических исследований подобрано содержание действующих веществ в таблетках: 0,25 г порошка выжимок винограда и 0,0125 г метилурацила на таблетку массой 0,62 г, установлен синергизм действия компонентов при этом соотношении.

Проведены исследования кристаллографических, физико-химических и фармако-технологических свойств порошка выжимок винограда. Установлено, что таблетки на основе выжимок винограда невозможно получить методом прямого прессования. Это обусловило использование в технологии таблеток влажной грануляции. С целью повышения прессуемости порошка выжимок винограда и стойкости к раздавливанию таблеток в таблеточную массу был введен сорбит. Исследовано влияние увлажнителей различной природы и концентрации на прочность и распадаемость таблеток. Установлено, что рациональным увлажнителем является 20% водный раствор поливинилпирролидона (ПВП). Для обеспечения оптимального времени распадаемости таблеток в их состав вводили дезинтегрант – натрия кроскармеллозу в количестве 1,25%. Как антиокислитель для масла виноградных косточек, которые в небольшом количестве содержатся в виноградных выжимках, использовали бутилгидроксисанизол в количестве 0,02%.

С целью повышения прочности для возможности нанесения пленочной оболочки на таблетки-ядра гранулят смешивали с 1% ПВП в виде порошка. Проведен дериватографический анализ и изучена кинетика сушки таблеточного гранулята в сушилке псевдооживленного слоя. При этом была определена оптимальная температура сушки виноградных выжимок, гранулята для получения таблеток – $(75 \pm 5)^\circ\text{C}$, а также время сушки – 15 мин. Анализ кривых дериватограмм показал полную идентичность тепловых эффектов отдельных веществ, что свидетельствует об отсутствии взаимодействия между компонентами и доказывает, что таблетки являются механической смесью исходных ингредиентов лекарственного средства.

Как антифрикционное вещество для облегчения выталкивания таблеток из матрицы пресс-инструмента был использован кальция стеарат в количестве 1% в пересчете на массу таблетки-ядра.

Исследования показали, что таблетки «Витацил» имеют способность поглощать влагу, что влияет на их свойства в процессе хранения. Это обусловило нанесение на таблетки влагозащитной пленочной оболочки на основе готовой композиции Opadry white с применением красителя кислотного красного 2С.

Изучена стабильность таблеток в процессе хранения. Установлено, что препарат сохраняет свои свойства в течение двух лет хранения в контурной

ячейковой упаковке и контейнерах пластмассовых для фармацевтического применения при комнатной температуре.

Разработанная схема производства таблеток положена в основу проекта технологического регламента. Разработаны методики идентификации и количественного содержания действующих веществ таблеток, которые вошли в проект АНД. Для идентификации суммы антоцианов в таблетках предложены качественные реакции, тонкослойная хроматография, для их количественного определения – спектрофотометрия в видимой области спектра. Для качественного и количественного анализа метилурацила – высокоэффективная жидкостная хроматография.

Экспериментальная оценка фармакологических свойств таблеток «Вита-цил» показала их выраженную иммуномодулирующую активность. Изученная острая токсичность таблеток показала, что препарат принадлежит к классу относительно безвредных при внутрижелудочном введении.

Ключевые слова: иммуномодулирующие препараты, вторичные иммунодефициты, порошок выжимок винограда культурного, метилурацил, таблетки, технология.

Domar N.A. Development of composition and technology of tablets with grape cultural husks powder and methyluracilum. – Manuscript.

The thesis for the Candidate of Pharmacy Degree in speciality 15.00.01. – Technology of Drugs and Organization of Pharmacy. – National University of Pharmacy, Kharkiv, 2008.

The theoretical and experimental grounding of the composition and created of new preparation technology in the form of coated tablets with grape cultural husks powder and methyluracilum has been shown in the thesis. The sort Cabernet-Sovinion grapes has been used for creating tablets.

The tablets intended for immunodeficiency states treatments and prophylactics have been conventionally called „Vitacil”.

The techniques of coated tablets standardization have been developed.

The preclinical investigations of created tablets have been developed. The specific activity and harmlessness of the preparation have been proved.

Key words: immunomodulators, second immunodeficiency, grape cultural husks powder, methyluracilum, tablets, technology.

Підписано до друку 25.02.2008 р. Формат 60x84 1/16
Папір офсетний. Друк ризо.
Умов. друк. арк. 1.0. Тираж 100 пр. Зам. № 218.

Віддруковано з оригінал–макету в друкарні ФОП “Азамаєва В.П.”
Свідоцтво про державну реєстрацію
Серія В02 № 229277 від 06.06.2001 р.
Україна, 61111, м. Харків, вул. Познанська, 6, к. 84. Тел.: 761-25-84