

УДК 615.45

**РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОВАНОЇ
ФІТОКОМПОЗИЦІЇ З ДОКСИЛАМІНОМ СЕДАТИВНОЇ ДІЇ***Шульга М.С., Спиридонов С.В.***Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна**

Вступ. За статистикою, на безсоння скаржаться 20-24% дорослого населення, але характер цих скарг у різних пацієнтів може суттєво відрізнятись. У кого-то основна проблема пов'язана з частими нічними пробудженнями, після яких важко заснути, кому-то просто не вдається заснути або цей процес розтягується на 1-2 години, а деякі скаржаться, що прокидаються дуже рано і як і раніше відчують себе млявими і розбитими. На даний час розлад, пов'язаний з труднощами ініціації та / або підтримки сну, незважаючи на наявність всіх необхідних умов, класифікується як інсомнія. Інсомнія - розлад, пов'язаний з труднощами засипання або підтримки сна. Згідно DSM-IV інсомнія визначається як дефіцит якості та кількості сну, необхідних для нормальної денної діяльності. Згідно МКБ-10 інсомнія, гіперсомнія і порушення ритму сну в цілому визначаються, як «первинно психогенний стан з емоційно обумовленим порушенням якості, тривалості або ритму сну». Досить висока поширеність порушень сну в загальносоматичній мережі. Так, тільки виражена інсомнія, що вимагає медикаментозної корекції, зустрічається у 14% пацієнтів, які перебувають на лікуванні в стаціонарі з приводу будь-якого соматичного захворювання. За оцінками деяких опитувань, в популяції до 20% людей середнього віку потребують обстеження з приводу порушень сну. Епідеміологічні роботи, присвячені порушень сну, показують, що близько 24% людей скаржаться на порушення сну – інсомнію. Розлади сну можуть призводити до тимчасової або тривалої втрати працездатності, часто є причиною нестандартних та аварійних ситуацій, що обумовлює їх медико-соціальну значимість. Причини інсомнії різноманітні: стрес, неврози, психічні неврологічні соматичні захворювання (в тому числі серцево-судинні); психотропні препарати, алкоголь, токсичні фактори; ендокринно-обмінні захворювання, синдроми, що виникають уві сні (синдром апное уві сні; рухові порушення у сні), больові феномени, зовнішні несприятливі умови (шум, вологість і т.д.), змінна робота, зміна часових поясів, порушена гігієна сну. Найбільш часто інсомнія пов'язана з тривогою і депресією і тому може розглядатися, як психосоматичний розлад. Але яким би не був характер безсоння, навіть короткочасну інсомнію (тривалістю не більше 1-2 тижнів) небажано залишати без лікування, так як порушення структури і якості сну вкрай негативно позначається на загальному стані організму. Падає працездатність людини, підвищується стомлюваність, погіршується стійкість до розумових навантажень і емоційних стресів. Якщо ж явища інсомнії зберігаються протягом декількох тижнів, це може спровокувати загострення захворювань з психосоматичним компонентом: бронхіальну астму, артеріальну гіпертензію, хронічний гастрит. Сон - природний біологічний процес, необхідний для відновлення нашого організму. Під час сну відбувається оновлення багатьох систем: нервової, імунної, скелетної, м'язової. Людина

розслабляється, у неї зменшується сприйняття оточуючих подразників (тобто підвищується поріг сприйняття). Коли ми спимо, мозок отримує розвантаження, обробляє інформацію, яку ми почерпнули за день і впорядковує спогади. Порушення сну - безсоння - є серйозним розладом, який веде до значних проблем зі здоров'ям і погіршення якості життя. Відновленню нормального циклу сон-бадьорість сприяють модифікація способу життя і правильно підібрана медикаментозна терапія. Фізіологія сну на сьогоднішній день досить добре вивчена. Відомі також і наслідки його порушення. У регуляції сну беруть участь біологічний «годинник головного мозку», який реагує на зміни рівня освітленості (день-ніч). Циркадний цикл регулюється циркадними годинами в супрахіазматичному ядрі, які синхронізовані з навколишнім світом за допомогою світла. Цикл сон-бадьорість регулюється аденозином і мелатоніном, який виробляється в шишкоподібній залозі. Для природного сну гомеостатичний регулятор аденозин - нейротрансмітер, який володіє інгібуючою дією на центральну нервову систему, і мелатонін повинні працювати разом. Останній служить для ініціювання та підтримки сну. Певний рівень мелатоніну викликає у людини сонливість, знижує температуру тіла, готуючи організм до відпочинку. Тобто цей гормон регулює циркадний цикл сну. Нестача мелатоніну пов'язана з виникненням розладів сну (особливо у пацієнтів з депресією і літніх людей). Коли ми спимо, мозок продовжує працювати. За допомогою електроенцефалографії, яка дозволяє вивчити нейронну активність мозку, виявлені дві основні фази сну: швидкого (REM - rapid eye movement), або БДГ («швидкі рухи очей») і повільного (Non-REM). Фаза швидкого сну (REM) повторюється 4-5 разів за ніч і становить 20-25% загального часу сну. Нейрони дуже активні в цій фазі, їх функціонування подібно з таким в стані бадьорості. У цій фазі активність головного мозку підвищена, спостерігаються практично повне розслаблення м'язів тіла, підвищення артеріального тиску, почастищення серцебиття і дихання, швидкі рухи очних яблук. Більшість сновидінь приходить до людини саме під час швидкого сну. Фаза повільного сну (Non-REM) підрозділяється на три етапи і характеризується зниженням показників фізіологічної діяльності організму: частоти серцевих скорочень і дихання. У цій фазі рідкісні сновидіння і немає повного розслаблення м'язів тіла. Таким чином, сон має певну послідовність фаз, свій патерн. З віком і в силу різних причин архітектура сну може змінюватися, що призводить до відчуття «легкого сну» або його відсутності (порушення сну у вигляді труднощів із засипанням, частих пробуджень). Найбільш частим розладом сну є безсоння (інсомнія, діссомнія). Вона входить в число основних захворювань у жителів розвинених країн світу, поширеність становить 30-48% (за даними різних досліджень). Частіше страждають жінки і люди похилого віку, у яких з віком з'являється «легкий сон». Останні дослідження показують, що інсомнія буває і у дітей: проблеми зі сном є у 10-20% школярів, яким заважають заснути тривога, страхи. Однак дуже мало хто звертається за допомогою до лікарів зі скаргами на проблемний сон. Люди намагаються самостійно боротися з підвищеною втомою, поганим настроєм, складнощами концентрації уваги і сприйняття нової інформації, погіршенням короткочасної пам'яті, проблемами запам'ятовування і часто навіть не

підозрюють, що страждають на захворювання, яке потрібно лікувати. Симптомом цього розладу є діссомнія. Характерні ознаки безсоння: труднощі в засипанні, відсутність бажання спати; складність в підтримці хорошого сну, часті пробудження; раннє пробудження; поверхневий сон і погана його якість, що не дозволяє відновити сили і відпочити. Діссомнія може бути симптомом іншого захворювання або сама бути хворобою. Якщо інсомнія триває менше 4 тижнів, її називають гострою або короткостроковою; якщо проблеми зі сном зберігаються довше - хронічним безсонням. Гостре безсоння виникає при емоційних стресах, в результаті яких відбувається фізіологічне збудження, неможливо розслабитися і спокійно заснути. Нормалізація сну спостерігається тоді, коли тригер, що викликає стрес, зникає. Хронічне безсоння, як правило, є наслідком основного захворювання, тому вона ще називається супутньою. Якщо складно з'ясувати етіологію безсоння, використовують термін «первинна». При виникненні безсоння необхідно пройти комплексне обстеження. Безсоння має багато наслідків. Недостатній і неповноцінний сон зумовлює: денну втому, відчуття напруги, дратівливості, часті зміни настрою, зниження працездатності, труднощі з концентрацією уваги і запам'ятовуванням інформації, проблеми в міжособистісних відносинах і на роботі. Якщо безсоння турбує людину тривалий час, то призводить до серйозних проблем зі здоров'ям. Збільшується ризик виникнення невротичних розладів/ Хвороб серця, підвищення артеріального тиску, порушення функціонування імунної системи. Захворювання ще більш знижують працездатність, що призводить до «самопоїдання» і збільшення кількості робочого часу, необхідного для поліпшення результатів. І, в свою чергу, це тільки погіршує стан людини. Існує безліч причин, що сприяють виникненню безсоння, серед яких: Нездоровий спосіб життя, що призводить до нерегулярного сну: робота у вечірні, нічні зміни, подобовий графік; спроби заснути в різний час, відсутність налагодженого графіка сну-бадьорості; несприятливе середовище для засипання (шум, яскраве світло); часті психотравмуючі ситуації, стреси; тривале проведення часу в ліжку в стані неспанья, використання телефону, ноутбука в ліжку, перегляд телевізора; вживання кави, алкоголю, куріння; часта зміна місця проживання, часових поясів, що призводить до труднощів в адаптації; вживання медикаментів для поліпшення сну, звикання до них. Хвороби, при яких спостерігається діссомнія: психічні розлади (депресивне, біполярне афективне, тривожне, панічне, шизофренія та ін.) є причиною понад 50% випадків безсоння; соматичні захворювання (патологія шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи, хвороби щитовидної залози та ін.); черепно-мозкові травми, інтоксикація організму.

Мета дослідження. Розробка на основі вивчених літературних джерел складу та технології нової фармацевтичної фітокомпозиції у вигляді таблеток з сухих екстрактів лікарської рослинної сировини та доксиламіном, які пропонується застосувати у якості заспокійливого засобу.

Методи дослідження. Фізико-хімічні та технологічні методи дослідження, такі, як визначення показників кута природного відкосу, сипкості, насипної щільності, міцності до стирання, до роздавлювання, часу розпадання та інші.

Основні результати. На підставі вивчених літературних джерел, беручи за основу принципи лікування, фармакологічну активність та перспективність лікування фітозасобами нами був запропонований склад фармацевтичної композиції, який включав екстракти валеріани лікарської, пасифлори інкарнатної та доксиламін. Перед початком розробки технології перш за все, для виконання технологічного процесу, нам необхідно було вивчити основні технологічні властивості порошкоподібних інгредієнтів, серед яких особливу увагу нами було приділено таким технологічними показниками, як фракційний склад, плинність, кут природного укосу, насипна щільність, вологість таблеткової маси, а також стиранисть, міцність, та розпад отриманих таблеток. З цією метою рослинні сухі екстракти та доксиламін подрібнювали в млині молоткового типу, змішували до отримання однорідної маси і розсіювали по фракціях. В переважній кількості після подрібнення були дуже дрібні фракції з розміром частинок 0,2 мм. Це може говорити про низькі технологічні властивості даної суміші, які ми вивчали надалі.

Таблиця 1.

Технологічні показники суміші порошків та запресовки

Показник	Одиниця вимірювання	Значення
Суміш сухих екстрактів та доксиламіну		
Сипкість	г/с	3,08±0,01
Кут природного відкосу	Градуси	51,5±0,1
Насипна густина	г/см ³	0,254±0,003
Вологовміст	%	1,12±0,02
Запресовка		
Міцність до роздавлювання	Н	18,8±0,1
Міцність до стирання	%	68,5±0,1
Розпаданя	Хв	3,7±0,1

Як видно з таблиці 1, суміш мала незадовільні технологічні показники, а саме низький показник сипкості, дуже переривчастий характер течії, у зв'язку з цим надвисокий кут природного відкосу. Нашою метою було створення таблеток (діаметром 9 мм) методом прямого пресування завдяки тому, що він є простим та ресурсоефективним методом. Без додавання допоміжних речовин таблетки мали неприйнятні технологічні властивості за такими показниками, як міцність на роздавлювання та стиранисть. Тому наступним етапом був вибір допоміжних речовин. У якості ковзної речовини для підвищення показника плинності ми запропонували використання аеросилу, додавання якого сприяє підвищенню плинності суміші сухих екстрактів та оптимальний його вміст знаходиться на рівні 1,2%. Для підвищення показників міцності таблеток на роздавлювання та стиранисть ми використовували метилцелюлозу та целюлозу мікрокристалічну. Всі використані допоміжні речовини здатні підвищувати стійкість таблеток до роздавлювання, та найбільший показник у даному випадку спостерігався при

додаванні целюлози мікрокристалічної у концентрації 1,4%.

Далі вивчали стійкість таблеток на стираність з використанням тих же самих допоміжних речовин. Як і в попередньому випадку, саме целюлоза мікрокристалічна забезпечує високу міцність до стирання вже від концентрації 1,4%. Тому саме її у даної концентрації ми використовували надалі (у якості зв'язувального агента).

Таблиця 2.

Технологічні показники таблеткової маси та отриманих з неї таблеток після додавання допоміжних речовин

Показник	Одиниця вимірювання	Значення
Технологічні показники таблеткової маси		
Плинність	г/с	5,57±0,01
Характер плинності	-	безперервний
Кут природного відкосу	град	31,2±0,1
Насипна щільність	г/см ³	0,269±0,003
Вологість	%	0,96±0,02
Технологічні показники таблеток		
Зовнішній вигляд	Візуальне спостереження	Таблетки світло-коричневого кольору, діаметром 9 мм, плоскоциліндричні, висотою 3 мм, з рискою
Міцність на роздавлювання	Н	37,2±0,3
Міцність на стирання	%	99,9±0,1
Розпадання	Хв	4,2±0,1
Середня маса	0,245±7,5%	0,247±0,001

Висновки. Нами був проведений контроль якості таблеткової маси за показниками, які наведені в таблиці 2. Як видно, її технологічні властивості суттєво поліпшилися - підвищилася плинність, знизився кут природного відкосу, течія набула безперервного характеру. Контроль якості таблеток показав, що їх технологічні властивості відповідають фармакопейним вимогам (міцність на роздавлювання та стирання, час розпаду та відхилення від середньої маси).

Список літератури

1. Державна Фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Х. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
2. Мельников А.Ю. Острая инсомния: естественное течение и возможности коррекции. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2019. №.119(4). С. 28-35.