Ф А 2.2.1-32-367

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет фармацевтичний
кафедра заводської технології ліків

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: «**ВИБІР ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН У СКЛАДІ ТАБЛЕТОК З СУХИМ ЕКСТРАКТОМ ЧОРНИЦІ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи Фм18(4,6з) 1б спеціальності 226 Фармація, промислова фармація освітньої програми Фармація
Юлія ЖУРАВЛЬОВА
Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків, д.фарм.н., доцент Галина СЛІПЧЕНКО
Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри технології ліків, к.фарм.н., доцент Марина БУРЯК

Харків – 2023 рік

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена дослідженню асортименту допоміжних речовин при створенні таблеток та вибору допоміжних речовин при створенні таблеток з екстрактом сухим чорниці.

Автором проведено вивчення впливу зволожувачів, розпушувачів, ковзних речовин на фармакотехнологічні властивості отриманих мас та таблеток. Визначено основні речовини, які необхідно додати до складу.

Ключові слова: екстракт сухий чорниці, допоміжні речовини, таблетки, фармакотехнологічні властивості

ANOTATION

The qualification work is devoted to the study of the range of excipients in the creation of tablets and the choice of excipients in the creation of tablets with dried blueberry extract.

The author studied the effect of humectants, baking powder, sliding agents on the pharmacotechnological properties of the resulting masses and tablets. The main substances that should be added to the composition are determined.

Keywords: dry blueberry extract, excipients, tablets, pharmacotechnological properties

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	
ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ДОПОМІЖНІ РЕЧОВИНИ В ВИРОБНИЦТВІ ТАБЛЕТОК	8
1.1. Допоміжні речовини та їх роль при виробництві таблеток	8
1.2. Волога грануляція - оптимальний підхід для отримання технологічних мас для таблетування	12
1.2.1. Використання грануляції з високим зусиллям зсуву для виробництва гранул з високою щільністю	13
1.2.1.1. Поєднання гранулятора з високим зусиллям зсуву та сушки у псевдозрідженому шарі – нові ефективні параметри грануляції	14
1.2.1.2. Грануляція з використанням двошнекового гранулятора – безперервний процес	14
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1	16
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	17
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	17
2.1 Характеристика діючої речовини з метою проведення Досліджень	17
2.2. Фармакотехнологічні методи оцінки характеристик досліджуваних порошків та мас	18
2.3. Методи одержання готових продуктів	20
2.4. Методи оцінки показників якості готових продуктів	20
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2	21
РОЗДІЛ 3. ДОСЛІДЖЕННЯ З ДОБОРУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН З МЕТОЮ СТВОРЕННЯ ТАБЛЕТОК З СУХИМ ЕКСТРАКТОМ ЧОРНИЦІ	22
3.1. Асортимент препаратів, які містять чорницю на ринку	22

України	
3.2. Асортимент препаратів, які містять чорницю на ринку України	24
3.3. Дослідження впливу допоміжних речовин на фармакотехнологічні показники	28
3.4. Розробка технології виробництва таблеток з сухим екстрактом чорниці	34
3.5. Дослідження основних показників якості одержаних таблеток	38
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3	39
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	40
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	41
ДОДАТКИ	46

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

ВООЗ – всесвітня охорона здоров'я

ДФУ – Державна Фармакопея України.

ЛЗ – лікарський засіб

ЛП – лікарський препарат

ЛФ – лікарські форми

ВСТУП

Актуальність теми. Значний інтерес останнім часом спостерігається до поліфенольних сполук, який викликаний їх цінними біологічними властивостями і широким поширенням в багатьох рослинах. Поліфенольні речовини є біологічно активними компонентами низки рослин, які здавна використовуються у народній і традиційній медицині. Особливий інтерес в цьому напрямку до себе привертає екстракт сухий чорниці.

Окрім вибору діючої речовини, велике значення має вибір допоміжних речовин при розробці препаратів з рослинною сировиною.

Мета дослідження. Метою даної кваліфікаційної роботи є добір допоміжних речовин з метою створення таблеток з сухим екстрактом чорниці. Для цього необхідно вивчити фізико-хімічні та фармакотехнологічні властивостей діючої речовини та обґрунтувати вибір кожної окремої речовини.

Завдання дослідження. Для виконання завдання необхідно було:

- вивчити сировинну базу та ринок України на наявність подібних препаратів;
- провести аналіз асортименту допоміжних речовин;
- вивчити фізико-хімічні та фармакотехнологічні властивості отриманих таблеткових мас та вплив кожної речовини на фармакотехнологічні властивості;

Об'єкт дослідження. Сухий екстракти чорниці. Допоміжні речовини, суміші таблеткові, проміжні продукти.

Предмет дослідження. Дослідження добору допоміжних речових та вивчення впливу на фармакотехнологічні властивості маси та готових таблеток.

Методи дослідження. Для виконання поставлених завдань в даній роботі використовували фізичні, хімічні та фармакотехнологічні

дослідження.

Апробація результатів дослідження і публікації. Результати досліджень відображено в матеріалах конференції: матеріали VII Міжнародної науково-практичної інтернет – конференції : «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії», м. Харків, 24-25 лист. 2022 р., доповідь на секційному засіданні III Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «YOUTH PHARMACY SCIENCE».

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Магістерська робота складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків, списку використаної літератури та доповнень. Зміст роботи викладено на 40 сторінках основного тексту і містить 3 таблиці і 10 рисунків.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНІ ДОПОМІЖНІ РЕЧОВИНИ В ВИРОБНИЦТВІ ТАБЛЕТОК

На сучасному етапі розвитку фармацевтичної галузі таблетки є найбільш поширеними у фармацевтичній промисловості серед твердих дозованих лікарських форм. По зручності застосування і ідентифікації споживачем таблетовані препарати також є найбільш прийнятною лікарською формою. За способом застосування таблетки розподіляють: призначені для внутрішнього, зовнішнього, сублінгвального застосування та імплантації, що призводить до вибору відповідних по функціональному призначенню допоміжних речовин [5, 7].

Допоміжні речовини, які використовують у виробництві таблеток призначені для надання таблетковій масі необхідних технологічних властивостей (точність дозування, механічну міцність, розпадання, стабільність у процесі зберігання). В свою чергу допоміжні речовини фармацевтичної системи у формі таблеток поділяються за призначенням: розріджувачі (наповнювачі), стабілізатори, плівкоутворювачі, зв’язувачі (склеювальні), розпушувачі, антифрикційні (ковзні, змащувальні), барвники та коригенти.

При створенні таблеток розробники враховують фізико-хімічні та фармакотехнологічні властивості діючих речовин – активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) і допоміжних речовин [8, 9].

1.1. Допоміжні речовини та їх роль при виробництві таблеток

При створенні нових лікарських засобів вчені приділяють увагу не тільки пошуку більш ефективних і безпечних активних субстанцій, але й ретельному вибору допоміжних речовин, що дозволяє створити такі лікарські форми препарату, які дають змогу підвищити або знизити його фармакодинаміку та

фармакокінетику, збільшити термін придатності [4, 13].

Допоміжні речовини є обов'язковими інгредієнтами багатьох лікарських засобів. При використанні препаратів вони вступають у контакт з органами та тканинами організму, тому до них висуваються певні вимоги. Насамперед це забезпечення прояву належної фармакологічної дії препарату з урахуванням його фармакокінетики. Допоміжні речовини не повинні впливати та змінювати біологічну доступність лікарського засобу.

Крім того, кількості допоміжних речовин, що використовуються, повинні бути біологічно нешкідливими і біосумісними з тканинами організму, а також не надавати алергійної та токсичної дії. Вони покликані надавати лікарській формі необхідні властивості: структурно-механічні, фізико-хімічні і, отже, забезпечувати біодоступність, але при цьому не негативно впливати на смак, запах і колір [16, 17].

Дуже важлива роль належить такій групі допоміжних речовин, як стабілізатори, тобто. речовин, які дозволяють зберігати фізико-хімічні та мікробіологічні властивості лікарського препарату протягом певного часу з моменту його випуску. До стабілізаторів лікарських форм - гетерогенних дисперсних систем - можна віднести похідні метилцелюлози, пектини, альгінати, бентонітові глини, оксил, твіни, спени, інші ПАР.

Одним з найбільш ефективних стабілізаторів є оксил (аеросил) – колоїдний кремнію діоксид ($SiO2$) – дуже легкий, білий, високодисперсний, мікронізований, з великою питомою поверхнею порошок, що має виражені адсорбційні властивості.

В табл. 1.1. стисло наведено групи допоміжних речовин, їх представники та нормування цих речовин від загальної маси.

Багато допоміжних речовин одночасно можуть обумовлювати декілька властивостей у виробництві ліків (в’язкість, стабільність системи, пролонгація дії активних фармацевтичних інгредієнтів чи подовження терміну зберігання препарату) [19, 23, 28].

Таблиця 1.1

Коротка характеристика допоміжних речовин

Групи	Речовини	Кількість, % (від загальної маси)
1	2	3
Наповнювачі (розрі джувачі)	Крохмаль, глюкоза, сахароза, лактоза (молочний цукор) магнію карбонат основний, магнію оксид, натрію хлорид, натрію гідрокарбонат, глина біла (каолін), желатин, целюлоза мікрокристалічна (МЦК), метил-целюлоза (МЦ), натрієва сіль карбоксиметилцелюлози (NaКМЦ), кальцію карбонат, кальцію фосфат двозаміщений, гліцин (кислота аміноцтова), декстрин, амілопектин, ультраамілпектин, сорбіт, маніт, пектин.	Не нормується
Зв'язувальні	Вода очищена, спирт етиловий, крохмальний клейстер, цукровий сироп, розчини: карбокси-метилцелюлози (КМЦ), оксіетилцелюлози (ОЕЦ), оксипропілметилцелюлози (ОПМЦ); полівініловий спирт (ПВС), полівінілпіролідон (ПВП), кислота альгінова, натрію альгінат, желатин та ін.	Не нормується. Рекомендується 1-5 %

Продовж.табл.1

1	2	3
Розпушувальні: набухаючі газоутворюючі речовини, що поліпшують змочуваність і водопроникність	Крохмаль пшеничний, картопляний, кукурудзяний, рисовий, пектин, желатин, МЦ, NaКМЦ, амілопектин, ультраамілопектин, агар-агар, кислота альгінова, калію і натрію альгінат тощо Суміш натрію гідрокарбонату з кислотою лимонною або винною та ін. Крохмаль пшеничний, картопляний, кукурудзяний, рисовий, цукор, глюкоза, твін-80, аеросил	Не нормується. Твін-80 не більше 1%
Антифрикційні: ковзні змащувальні протиприлипальні	Крохмаль, тальк, ПЕО-4000, аеросил та ін. Кислота стеаринова, кальцію і магнію стеарат. Крохмаль, тальк, поліетиленоксид-4000, кислота стеаринова, кальцію і магнію стеарат	Тальк не більше 3 %, аеросилу не більше 10 %, кислоти стеаринової, кальцію і магнію стеарату не більше 1 %
Плівкоутворювачі	Ацетилфталілцелюлоза (АФЦ), МЦ, ОПМЦ, ПВП, ПВС, етилцелюлоза (ЕЦ) та ін.	Не нормується
Коригенти: смаку запаху кольору: барвники пігменти	Цукор, глюкоза, фруктоза, сахароза, ксиліт, маніт, сорбіт, аспартам, гліцин, дульцин та ін. Ефірні масла, концентрати фруктових соків, цитраль, ментол, ванілін, етилванілін, фруктові есенції, тощо.	Не нормується

Продовж.табл.1

1	2	3
	червоний 2С, тропеолін 00, тартразин, еозин, руберозум, церулезум, флаварозум, хлорофіл, каротин та ін. Титану діоксид, кальцію карбонат, феруму гідроксид, феруму оксид, вугілля активоване, глина біла	
Пластифікатори	Гліцерин, твін-80, вазелінове масло, кислота олеїнова, поліетиленоксид-400, пропіленгліколь та ін.	Твін-80 не більше 1%
Пролонгатори і речовини для створення гідрофобного шару	Віск білий, олія соняшникова, олія бавовняна, монопальмітин, трилаурін, парафін та ін.	Не нормується
Розчинники	Вода очищена, спирт етиловий, ацетон, хлороформ, амоніак, кислота хлороводнева тощо	Не нормується

1.2. Волога грануляція - оптимальний підхід для отримання технологічних мас для таблетування

Грануляція відіграє важливу роль у виробництві твердих лікарських засобів. Завдяки цьому методу формуються грубозернисті агломерати із дрібного порошку. Агломерати можуть складатися з фіксованих сухих зерен, де кожна зернина є достатньо міцним агломератом частинок порошку. Гранули можна безпосередньо використовують як лікарський засіб, або як

проміжний матеріал у виробництві таблеток та капсул [1].

Розшарування багатокомпонентної порошкоподібної суміші відбувається за рахунок різниці в розмірах частинок і значеннях питомої густини лікарських і допоміжних інгредієнтів, що входять у її склад. Розшарування таблеткової маси — це небезпечний і неприпустимий процес, який спричиняє в деяких випадках майже повне виділення компонента з найбільшою питомою густиною із суміші і порушення її дозування. Грануляція запобігає цьому, оскільки в її процесі відбувається злипання частинок різного розміру і питомої густини. Утворений при цьому гранулят, за умови одержання гранул однакових розмірів, набуває досить сталої насипної маси. Важливу роль відіграє також міцність гранул: міцні гранули менше схильні до стирання і мають кращу текучість [2].

Існуючі на сьогодні способи грануляції поділяють на такі основні типи:

1) суха грануляція, або гранулювання розмеленням;
2) волога грануляція, або гранулювання продавленням;
3) структурна грануляція.

В промисловості зазвичай використовують чотири способи грануляції:

1. У псевдозрідженому шарі
2. З високим зусиллям зсуву
3. В одній ємності (Single-Pot)
4. За допомогою двошнекового гранулятора при безперервному процесі.

Нижче розглянемо деякі з них.

1.2.1. Використання грануляції з високим зусиллям зсуву для виробництва гранул з високою щільністю

Волога грануляція з високим зусиллям зсуву – формотворчий процес грануляції, який успішно використовують у фармацевтичній промисловості.

Гранулятори призначені для декількох застосувань у фармацевтичній, нутрицевтичній та агрохімічній галузях промисловості або при виробництві кормів для домашніх тварин. Загалом гранулятори з високим зусиллям зсуву можна розділити на два класи – з горизонтальною та з вертикальною віссю.

Основними елементами гранулятора з високим зусиллям зсуву є закрита ємність для проведення процесу з імпелером (лопаткою) та подрібнювач. Сухі порошки змішуються за допомогою рухів імпелера до подачі зв'язуючої рідини [3].

Таким чином, з використанням імпелера отримують гранули високої щільності, що гарантує ефективний та швидкй перебіг процесу грануляції. Подрібнювач запобігає надмірному росту гранул (розбиває будь-які з них) та розподіляє рідину для грануляції по всьому продукту. Як лабораторні, так і промислові гранулятори забезпечують найкращі умови для виробництва фармацевтичної продукції високої якості за короткий час [20].

1.2.1.1. Поєднання гранулятора з високим зусиллям зсуву та сушки у псевдозрідженому шарі – нові ефективні параметри грануляції

Поєднання обох усталених процесів – грануляції з високим зусиллям зсуву та сушки в псевдозрідженому шарі – сприяє скороченню витрат та забезпечує більш високий потенціал щоденного виробництва. Мінімалістичний дизайн компактних модулів грануляції забезпечує оптимальні результати і приділяє особливу увагу розташованим поруч змішувачу з високим зусиллям зсуву та сушці в псевдозрідженому шарі, між якими встановлено просіювач [26].

Одна з важливих переваг впровадження такого поєднання на сучасних підприємствах – економія загальної площі для розміщення цієї установки. Шляхом розташування обох машин поруч можна зменшити не тільки ширину, а й висоту установки, зробивши її доволі низькою. Більше того,

завдяки цьому скорочується площа, необхідна для технічних компонентів.

1.2.1.2. Грануляція з використанням двошнекового гранулятора – безперервний процес

Грануляція з використанням двошнекового гранулятора (TSG) – визнаний метод вологої грануляції в безперервному виробництві. Компанії при розробці безперервного виробництва лікарських засобів розглядають його як відправну точку. Порошок подається для грануляції за допомогою двох шнеків, які обертаються в циліндрі в одному напрямку, завдяки чому матеріал транспортується через зону обробки, одночасно перемішуючись та змішуючись [11].

В результаті дизайн двошнекового гранулятора має такі переваги: • короткий час перебування матеріалу в процесі;

• швидка і ефективна реакція на невідповідності технологічному процесу та зниження якості;

• зменшення площі, яку займають необхідні машини та пов’язані з виробництвом зони GMP;

• змішування та грануляція в одному етапі та в найкоротші терміни;

• 100% контроль якості протягом виробничого процесу на лінії;

• відсутність необхідності відбраковувати цілі партії продукції – вироби неналежної якості можна вибраковувати вибірково;

• реалізація планів експериментальних випробувань в найкоротші терміни.

Завдяки гнучкості та простому впровадженню цього процесу двошнекові гранулятори стали бездоганними машинами для безперервного виробничого процесу як на стадії досліджень та розробки, так і у виробництві препаратів, що містять високоактивні сполуки.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Вивчення літературних джерел надало змогу розглянути класифікацію існуючих груп допоміжних речовин, їх представники та функціональне призначення і нормування в складі таблеток згідно ДФУ.
2. Як один з поширених методів виробництва таблеток з рослинною сировиною для покращення фармакотехнологічних властивостей таблеткових мас, розглянуто метод волого гранулювання та новітнє обладнання для його проведення .

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА
РОЗДІЛ 2.
ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Характеристика діючої речовини з метою проведення досліджень

Для проведення досліджень в якості діючої речовини було обрано сухий екстракт чорниці.

Екстракт чорниці – порошок темного кольору, з характерним натуральним смаком.

Головне багатство чорниці - це антиоксиданти. Як відомо, вони зв'язують вільні електрони (радикали) і цим самим не дають утворюватися недоброякісним пухлин, впливаючи на організм на клітинному рівні. Таким чином, чорниця є гарним засобом для профілактики ракових захворювань. Чорничні антиоксиданти називаються антоціанами. Вони є в редисці, ожині, яблуках, червоною капусті і темному винограді. Проте рекорд за вмістом антиоксидантів, безсумнівно, належить чорниці. Вона містить значні кількості барвника антоціану. Він зменшує ризик багатьох захворювань: серця, кровоносної системи, очей та онкозахворювань [10].

Крім антоціану, в чорниці містяться протоантоціаніди, флавоноїди і таніни, які діють як антиоксиданти, що зменшують запалення. Чорниця особливо багата вуглеводами, вона зібрала в собі величезну кількість корисних для нашого організму речовин [14].

До складу чорниці входять незамінні органічні кислоти. Такі як, лимонна кислота, молочна кислота, хінна кислота, щавлева кислота, яблучна і янтарна кислоти. Саме такий унікальний кислотний склад, багато в чому, визначає її унікальні лікувальні властивості. Крім того, до складу чорниці входять багато, необхідні нам для нормальної життєдіяльності,

мінерали.

Це солі: заліза, калію, марганцю, міді, сірки, фосфору, хрому та цинку. За змістом марганцю, чорниці немає рівних серед рослин. Чорниця хороший джерело магнію і кальцію [16].

Крім того, в чорниці присутні: каротин (вітамін А), вітаміни групи В, вітаміни С і РР. Так само в чорниці є дубильні речовини, спирти і ефірна олія. Чорниця багата пектинами, які здатні вичищати кишечник від продуктів розкладання, шлаків і навіть солей важких металів.

Активні речовини чорниці також підтримують здоров'я очей, знижують втому очей, прискорюють оновлення сітківки. Чорниця надає позитивну дію і на інші органи та системи: покращує процеси кровотворення, оздоровлює серце та судини, знижує ризик розвитку ракових пухлин, надає позитивний вплив на процеси травлення, допомагає лікувати сечокам'яну хворобу та артрити, надає благодатний вплив на хворих, які страждають на анемію. Вона допомагає організму більш ефективно відновлюватися після навантажень, захворювань та травм, підвищує опірність організму, сприяє покращенню обміну речовин, виводить з організму шлаки та солі металів, є цінним вітамінним засобом та ідеальним дієтичним продуктом [22, 23].

2.2. Фармакотехнологічні методи оцінки характеристик досліджуваних порошків та мас

Для якісного обрання допоміжних речовин та обрання технологічного процесу нам необхідно було вивчити основні технологічні властивості наявних вихідних інгредієнтів.

Серед технологічних властивостей особливу увагу ми приділили таким технологічним показникам, як текучість, фракційний склад, кут

природного скосу, насипна щільність, вологопоглинання [6].

Для вивчення фракційного складу використовували стандартний набір сит з розмірами отворів 2,0; 1,0; 0,5; 0,25 мм.

Вивчення фармакотехнологічних характеристик проводили за методиками, наведеними в ДФУ [6].

Текучість порошків оцінювали за здатністю текти у вертикальному напрямку при заданих умовах і виражали у секундах і десятих долях секунди, віднесених до 100 г досліджуємого зразку. Наважку порошку (гранул) з точністю 0,5 % поміщали в лійку діаметром 12 мм прибору з вібропристроєм, який забезпечує амплітуду коливань від 0,04 до 0,1 мм при частоті 50 гц, закриту знизу заслінкою. У вібропристрію після включення, через 20 с, відкривали заслінку та визначали час, необхідний для повного витікання зразку з лійки.

Випробування на насипнім об'єм та насипну густину дозволяє визначити за заданих умов насипний об'єм та насипну густину досліджуємого матеріалу, що складається з твердих частинок (порошків, гранул), до усадки, здатність матеріалу до усадки, а також його об’єм і густину після усадки.

Вміст вологи визначали як втрату в масі (виражену у відсотках) на експрес-вологомірі ВТ-500 за відомою методикою [6]. Спочатку налагоджували балансир терезів на нульову точку за допомогою важеля балансира, потім у шальці для наважок відважували приблизно 0,2 г досліджуваної речовини і вмикали електричну лампу, розташовану під шалькою. У процесі сушіння в результаті випаровування вологи балансир відхилявся від нульового рівня, тому його регулярно доводили до нуля за допомогою важеля. Кінцем сушіння вважали положення, при якому балансир залишався на нульовій точці незалежно від довготривалості подальшого сушіння. При цьому

фіксували масу висушеного матеріалу ($G_{сух}$), а вміст вологи визначали за формулою:

$$и = \frac{G_{вол} - G_{сух}}{G_{вол}} \times 100 \quad \%,$$

де: $G_{вол}$ - маса матеріалу до висушування, г;

$G_{сух}$ - маса, висушеного матеріалу, г.

Гігроскопічність. Брали наважку гранул (10,0 г) поміщали в три ексикатори, в яких створювалася вологість 45%, 75% і 100% за допомогою розчинів калію карбонату, натрію хлориду і води дистильованої відповідно [6]. Відбір проб здійснювали через 2, 4, 6, 8, 10, 12 та 24 години. Вологість гранул вивчали на експрес-вологомірі ВТ-500 як втрату у масі при висушуванні.

2.3. Методи одержання готових продуктів

Для одержання таблеток відпрацювання технологій, режимів та оптимальних технологічних параметрів таблетування проводили на типовому лабораторному обладнанні, яке моделює основні принципи роботи промислового обладнання.

Таблетування проводили на лабораторному однопуансонному таблетковому пресі типу "Engler" з продуктивністю 3600-5400 табл./годину. При цьому одержували таблетки масою 0,2 г, використовуючи пуансон діаметром 9 мм.

2.4. Методи оцінки показників якості готових продуктів

Таблетки – за своєю ознакою, тверда лікарська форма, яка містить одну дозу або більше діючих речовин і одержана пресуванням певного об’єму часток [6, 25].

Аналіз якісних характеристик одержаних таблеток проводили за показниками:

- зовнішній вигляд,
- середня маса,
- однорідність маси,
- стиранність,
- стійкість таблеток до роздавлювання,
- розчинення.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Наведено короткий опис сухого екстракту чорниці та склад біологічно-активних речовин, які містить сировина.

2. Опрацьовано методики використані для досліджень: фізичних і фізико-хімічних, фармакотехнологічних, які дозволили об'єктивно оцінити властивості отриманих порошків та таблеток.

РОЗДІЛ 3
ДОСЛІДЖЕННЯ З ДОБОРУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН З МЕТОЮ СТВОРЕННЯ ТАБЛЕТОК З СУХИМ ЕКСТРАКТОМ ЧОРНИЦІ

3.1. Асортимент препаратів, які містять чорницю на ринку України

Властивості чорниці відомі здавна. Вона містить одну з рідкісних органічних сполук - бурштинову кислоту, яка відіграє величезну роль у збереженні еластичності кровоносних судин. Чорниця збагачує організм корисними речовинами (вітамінами і мінералами), стимулює вироблення інсуліну і знижує рівень цукру в крові, нормалізує травлення і функції печінки, має виражену бактерицидну дію [27, 29, 30].

На території Україні найбільш важливе промислове значення мають зарослі ягідників у Волинській, Рівненській та Житомирській областях та в сумі складають 54.0, 86.9 і 72.3 тис га, в кожній відповідно. З наведеної вище загальної площі ягідників черничники у Волинській області займають 88.1, у Рівненській – 76.6 і Житомирській – 89.3% . Значні запаси чорниці знаходяться також на Закарпатті та у Львівській, Тернопільській, Хмельницькій, Київській, Чернігівській і Сумській областях.

На сьогодні ні в Україні, ні за кордоном чорниця все ще не введена в культуру. Селекційні роботи з нею практично не ведуться. Лише в Італії з дикоростучої чорниці відібраний ряд коштовних форм. Чорниця є перспективною рослиною для введення в культуру, особливо з врахуванням того, що при "одомашнюванні" розмір її ягід збільшується. Тому садівники, що хочуть мати у своєму саду цю прекрасну рослину, можуть провести цілеспрямований пошук найбільш цікавих клонів у природі з наступним вирощуванням їх на садовій ділянці. У природі чорниця поширена переважно в хвойних і змішаних вологих або заболочених лісах, а також у тундрі і високогір'ях [10].

На ринку представлено низку препаратів, які містять чорницю. В табл. 3.1. наведено асортимент препаратів [12].

Таблиця 3.1.

Лікарські засоби рослинного походження, які містять чорницю

Торгове найменування	Форма випуску	Склад активних компонентів	Виробник
1	2	3	4
Чорниці пагони	пагони по 75 г у пачках, по 1,5 г у фільтр-пакетах № 20	чорниці пагони	ПрАТ "Ліктрави", Україна
Садіфіт	збір по 75 г у пачках; по 3,0 г у фільтр-пакетах № 20	топінамбура бульби, стевії листя, чорниці пагони, квасолі стулки плодів, чай зелений, м’яти перцевої листя	ПрАТ "Ліктрави", Україна
«Офта-біол»	таблетки по 0,4 г	листя кропиви, листя розмарину, плоди і пагони чорниці, насіння соняшнику, корінь кульбаби, насіння моркви, плоди обліпихи, β-каротин	Біоліка, Україна
Чорниця-Ф	таблетки по 0,5 г	ягоди і пагони чорниці, очанка, вітамінний премікс.	ТОВ ВТФ «Фармаком», Україна
Миртилене форте	капсули по 177 мг	сухий екстракт плодів чорниці	Кардінал Хелс Італія
Чорниця форте	таблетки	екстракт чорниці – 200,0, цинку аспарагінат – 10,6	Еліт-фарм, Україна
Візіокс Чорниця	капсули, 540 мг	сухий екстракт чорниці	Юніверс Фарм, Україна

Асортимент лікарських препаратів рослинного походження на основі чорниці характеризується як обмежений, більшість з цих засобів виробляється у формі лікарських дієтичних добавок. Отже розробка нових препаратів у вигляді таблеток є актуальною проблемою.

3.2 Дослідження фармакотехнологічних властивостей сухого екстракту чорниці

Однією із поширених лікарських форм є таблетки, до переваг яких належить: повна механізація процесу отримання; точність дозування; портативність; можливість поєднання несумісних речовин; локалізація дії лікарської речовини; маскування неприємних органолептичних властивостей; регулювання послідовного всмоктування лікарських речовин із таблетки в певні проміжки часу [15].

При розробці технології таблеток, до складу яких входять екстракти сухі, необхідно враховувати їх фармакотехнологічні властивості. Залежно від технології виробництва, способу застосування таблеток, фізико-хімічних властивостей діючих речовин, їх дозування, швидкості та характеру вивільнення застосовують різні допоміжні речовини. При виготовленні слід враховувати вологопоглинання екстрактів, що може спричинити погіршення текучості, збільшення сили виштовхування).

Серед параметрів, що визначають властивості досліджуваного матеріалу для таблетування, найповніше поведінку під час пресування показують насипна маса, текучість, ступінь ущільнення і спресованість [24].

Слід зазначити, що екстракт гігроскопічний та має здатність до агломерації під дією вологи навколишнього середовища, а також має специфічний запах.

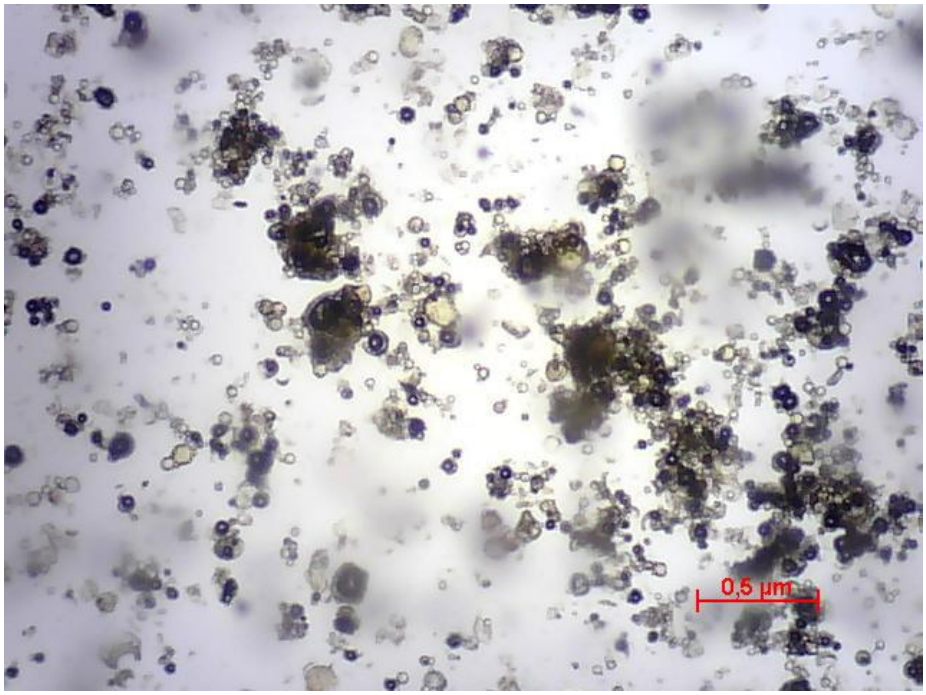


Рисунок 3.1. Фотографія сухого екстракту чорниці

Форма та розмір часток суттєво впливає на фракційний склад, тому наступним кроком його вивчення є вивчення з використанням ситового аналізу (рис. 3.2.). Отримані показники впливають на технологічні властивості і точність дозування діючої речовини.

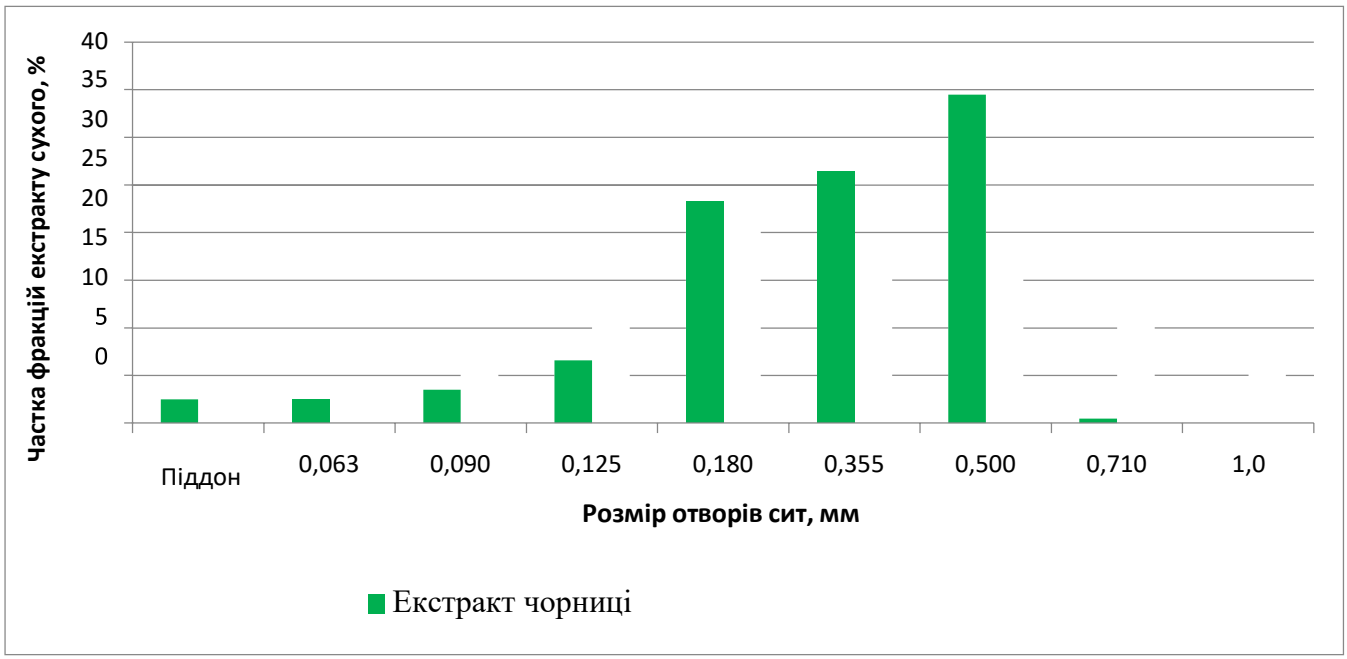


Рисунок 3.2. Фракційний склад сухого екстракту

Вище наведені зображення форми і розміру сухого екстракту, зроблені за допомогою мікрофотозйомки (рис. 3.1). Аналіз отриманих даних показує, що порошок має близькі розміри до монодисперсної системи, що може свідчити про відносно задовільну текучість та мінімальну пористість і ущільнюваність.

Важливе значення в доборі допоміжних речовин в розробці твердих лікарських форм з рослинними субстанціями мають їх вологосорбційні властивості. Переважна більшість сухих екстрактів характеризуються великою гігроскопічністю, що може негативно позначитись на їх технологічних властивостях таблеткової маси та стабільності отриманого препарату в процесі зберігання. Тому ми проводили дослідження вологопоглинання сухого екстракту чорниці при різній вологості повітря. Результати наведено на рис.3.3.

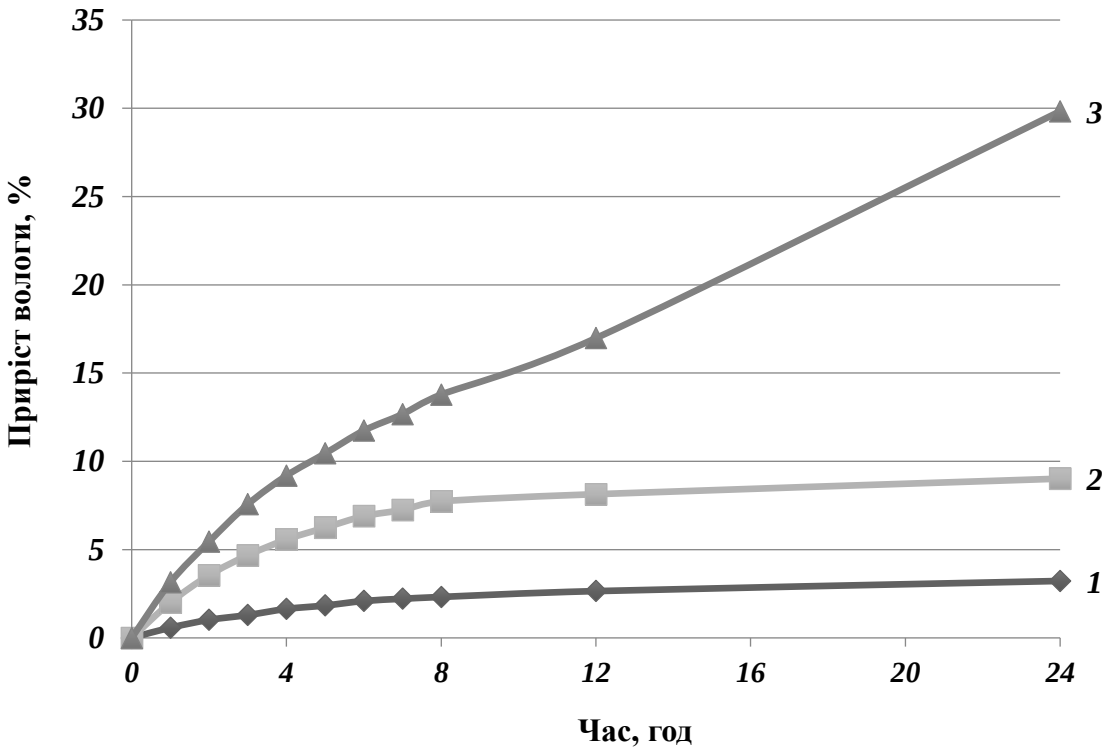


Рисунок 3.3. Вологопоглинання сухого екстракту чорниці при різній відносній вологості повітря: 1 – 45 %; 2 – 75 %; 3 – 100 %

Вологопоглинання екстракту сухого при 45 % та 75 % відносної вологості повітря впродовж 24 годин було 3 % та 9 % відповідно. Зменшення вологосорбційної активності екстракту спостерігалось за даних умов спостерігалося після 4 годин від початку даного експерименту. При 100 % вологості повітря вологовміст екстракту зріс на 30 % впродовж доби, при цьому аж до кінцевої точки нашого експерименту відносний приріст вологи збільшувався.

Сухий екстракт чорниці має досить задовільні характеристики текучості (табл.3.1), але стійкість до пресування незадовільна, що потребує введення допоміжних речовин.

Таблиця 3.1

Характеристика показників

Показники		Сухий екстракт чорниці
Втрата в масі при висушуванні, %		4,68 ± 0,12
Насипнийоб’єм	V_0, мл	96 ±1,2
	V_{10}, мл	90 ± 0,8
	V_{500}, мл	72 ± 1,12
	V_{1250}, мл	70 ± 0,65
Насипна щільність	P_0, г/см³	0,520 ± 001
	P_{10}, г/см³	0,560 ± 003
	P_{500}, г/см³	0,690 ± 0,01
	P_{1250}, г/см³	0,710 ± 0,02
Текучість, с/100г		52 ± 2,1

3.3. Дослідження впливу допоміжних речовин на фармакотехнологічні показники

Попередні дослідження показали, що екстракт мав задовільні показники текучості проводили добір допоміжних речовин для отриманням таблеток методом прямого пресування.

Досліджували вплив допоміжних речовин на фармакотехнологічні показники таблеткових мас, використовуючи загальноприйняті методи, регламентовані ДФУ. В якості об'єктів було обрано кальцію карбонат, цукор, магнію карбонат та МКЦ 102. На рис. 3.2. наведено результати впливу наповнювачів на однорідність маси.

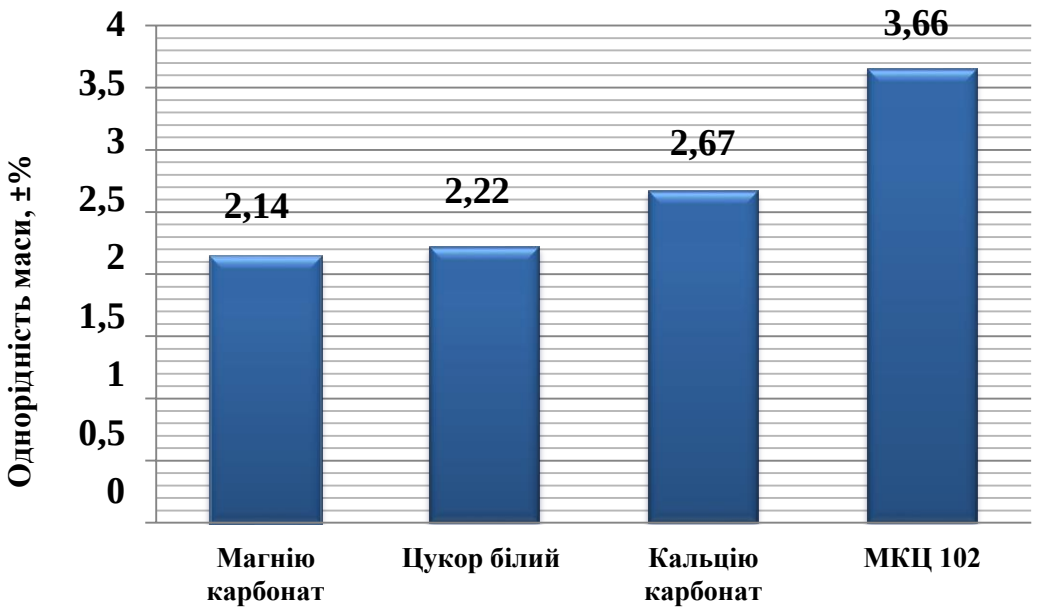


Рисунок 3.2. Вплив наповнювачів на однорідність таблеткової маси

Кращі показники отримували при залученні у експеримент магнію карбонату та цукру білого. Але слід зазначити, що спостерігалось розшарування маси та збільшення маси таблетки, що може призвести до неоднорідного розподілення діючої речовини. Тому раціональним є використання методу вологого гранулювання. До складу таблеток в якості допоміжних речовин було введено: лактозу моногідрат, МКЦ та крохмаль. В

якості зв’язуючих речовин використовували розчини води, різних крохмалів, повідону та гіпромелози. Концентрацію змінювали та спостерігали отримані

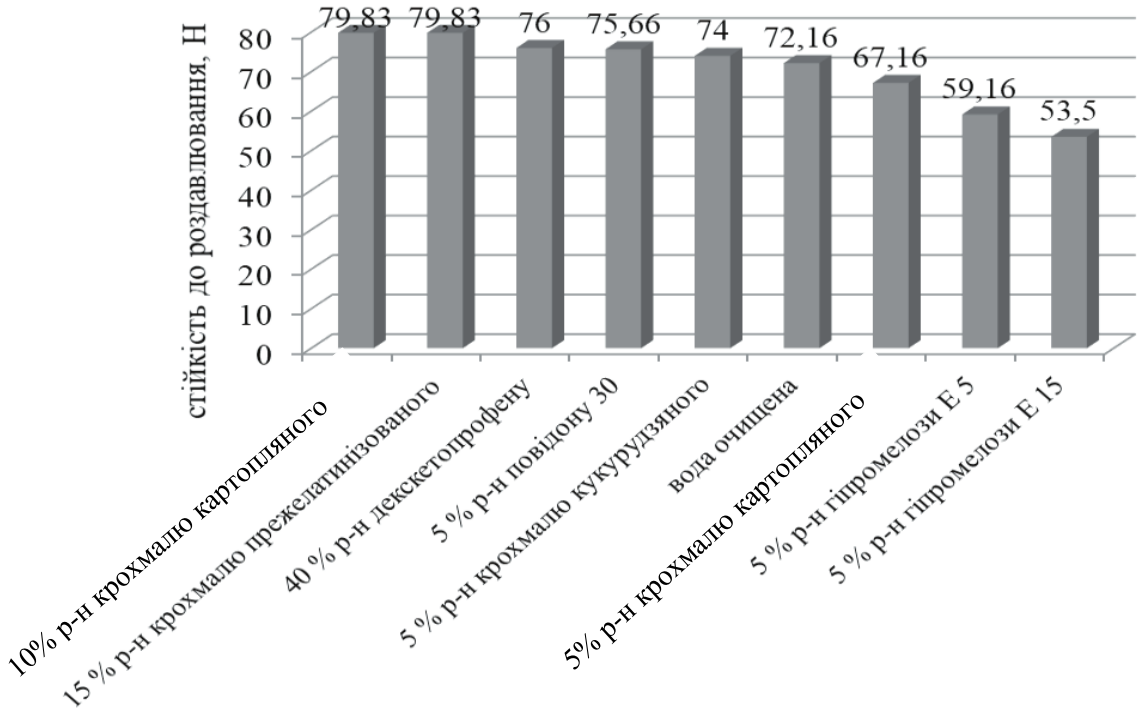


Рисунок 3.3. Вплив зв’язуючих речовин на стійкість до роздавлювання

дані впливу зволожувача на стійкість до роздавлювання. Дослідження наведено на рис. 3.3.

Вплив зволожувачів на стійкість до роздавлювання виглядає таким чином: 10%-й розчин крохмалю картопляного (79,83 Н) > 15%-й розчин крохмалю прежелатинізованого (79,83 Н) > 5%-й розчин крохмалю картопляного (76,00 Н) > 5%-й розчин повідону 30 (75,66 Н) > 5%-й розчин крохмалю кукурудзяного (74,00 Н) > вода очищена (72,16 Н) > 5%-й розчин мальтодекстрину (67,16 Н) > 5%-й розчин гіпромелози Е 5 (59,16 Н) > 5%-й розчин гіпромелози Е 15 (53,50 Н)

Якість таблеткової маси найбільше залежала від використаного розчину для зволоження, тому природа зв’язуючої речовина і спосіб зволоження мають визначальний вплив на насипну густину таблеткової маси. На рис. 3.4. зображено отримані дані.

З отриманих даних бачимо, що у разі використання 10%-ного розчину крохмалю картопляного можна отримати таблеткову масу, яка характеризує-

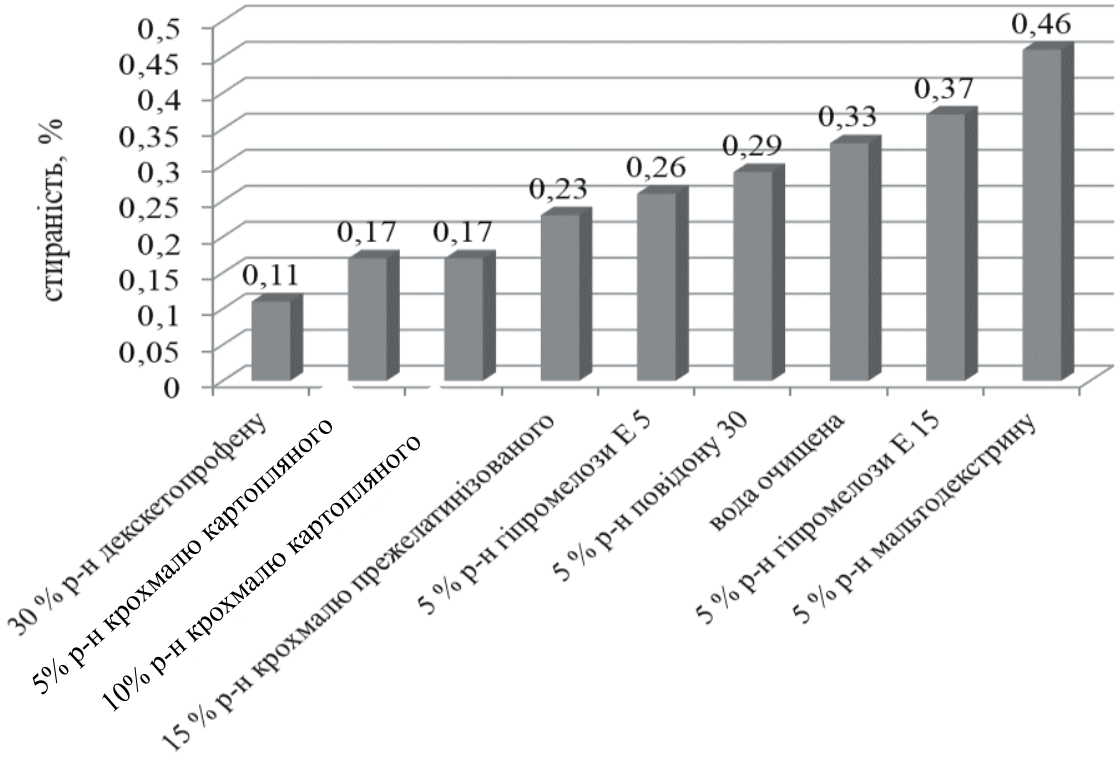


Рисунок 3.4. Вплив зв’язуючої речовина і способу зволоження на насипну густину таблеткової маси

ться найбільшою насипною густиною 0,425 г/мл. Йому поступаються розчини на основі крохмалю кукурудзяного, що забезпечує насипну густину на рівні 0,397 г/мл, повідону 30 – 0,382 г/мл, гіпромелози Е 5 – 0,374 г/мл, мальтодекстрину – 0,371 г/мл, гіпромелози Е 15 – 0,363 г/мл, крохмалю прежелатинізованого – 0,362 г/мл. У разі використання 5%-го розчину крохмалю картопляного досягали насипної густини в середньому 0,351 г/мл. Найнижчий показник на рівні 0,286 г/мл отримали при зволоженні грануляту водою очищеною.

Наступні етапи наших досліджень були направлені на вивчення впливу

зв’язуючих на стираність таблеток.

За отриманими даними їх можна розташувати в наступний ряд: 10%-й розчин крохмалю картопляного > 5%-й розчин крохмалю картопляного (5%-й розчин крохмалю кукурудзяного) > 15%-й розчин крохмалю

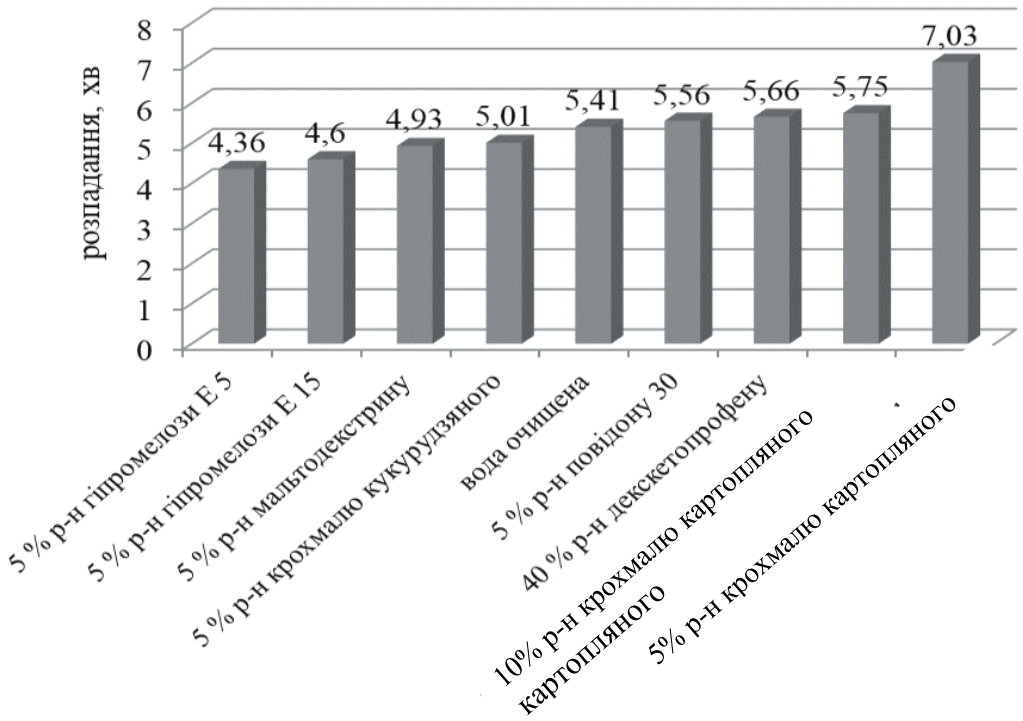


Рисунок 3.5. Вплив зв’язуючих речовин і способу зволоження на стираність таблеток

прежелатинізованого > 5%-й розчин гіпромелози Е 5 > 5%-й розчин повідону 30 > вода очищена > 5%-й розчин гіпромелози Е 15 > 5%-й розчин мальтодекстрину. Отримані дані наведено на рис. 3.5.

Наступний крок було присвячено вивченню розпаданню таблеток в залежності від зволожувача. На розпадання найбільш вагомий вплив чинять зв’язуюча речовина і спосіб зволоження.

Їх вплив можна зобразити такою послідовністю: 5%-й розчин гіпромелози Е 5 (4,36 хв) > 5%-й розчин гіпромелози Е 15 (4,60 хв) > 5%-й розчин мальтодекстрину (4,93 хв) > 5%-й розчин крохмалю кукурудзяного (5,01 хв) > вода очищена (5,41 хв) > 5%-й розчин повідону 30 (5,56 хв) >

10%-й розчин крохмалю картопляного (5,66 хв) > 15%-й розчин крохмалю прежелатинізованого (5,75 хв) > 5 %-й розчин крохмалю картопляного (7,03 хв).

Отримані дані зображено на рис. 3.6.

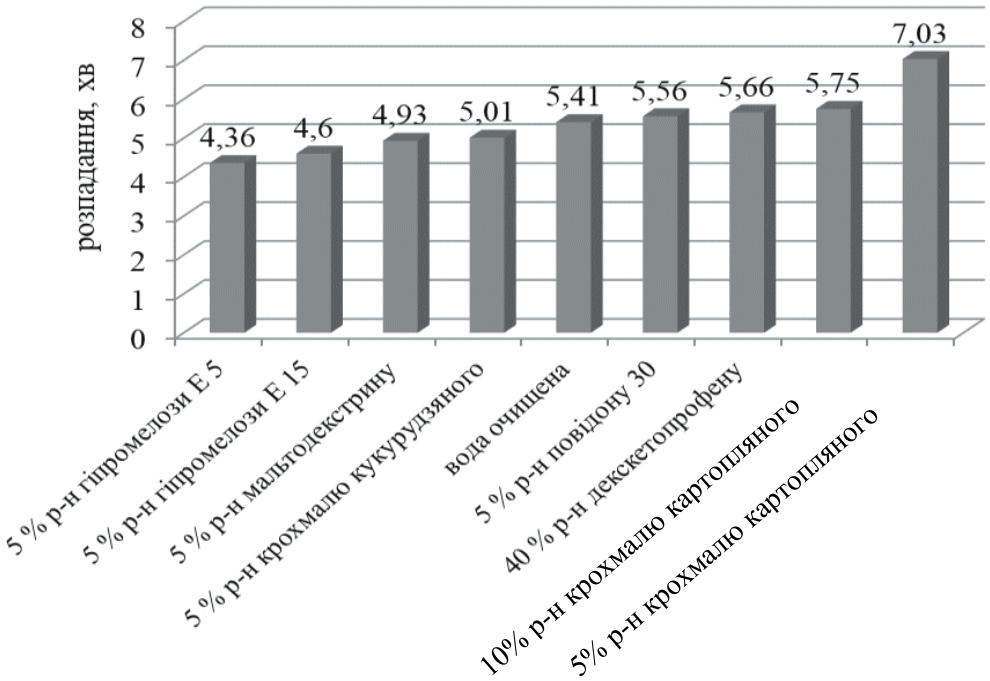


Рисунок 3.6. Вплив природи зв’язуючої речовини на розпадання

Також слід зазначити, що гранули отримані при використанні 10%-ного розчину крохмалю картопляного, 15%-ного розчину крохмалю прежелатинізованого та 5%-ного розчину крохмалю картопляного мали більшу шорсткість та міцність, що негативно може впливати на розпадання, зовнішній вигляд. Тому для подальших досліджень було обрано 5 % р-н повідону 30.

Для встановлення раціонального розпушувача до складу таблеткової маси додавали розпушувачі: натрію кроскармелозу, кросповідон XL 10 та крохмаль преджелатинізований у кількості 5%. Результати отриманих досліджень наведені на рис. 3.7.

Як видно з рис. 3.7 час розпадання був кращий при використанні натрію кроскармелози, дещо поступався кросповідон XL та поступався крохмаль преджелатинізований. Таким чином, до складу таблеток обрано введення натрію кроскармелози.

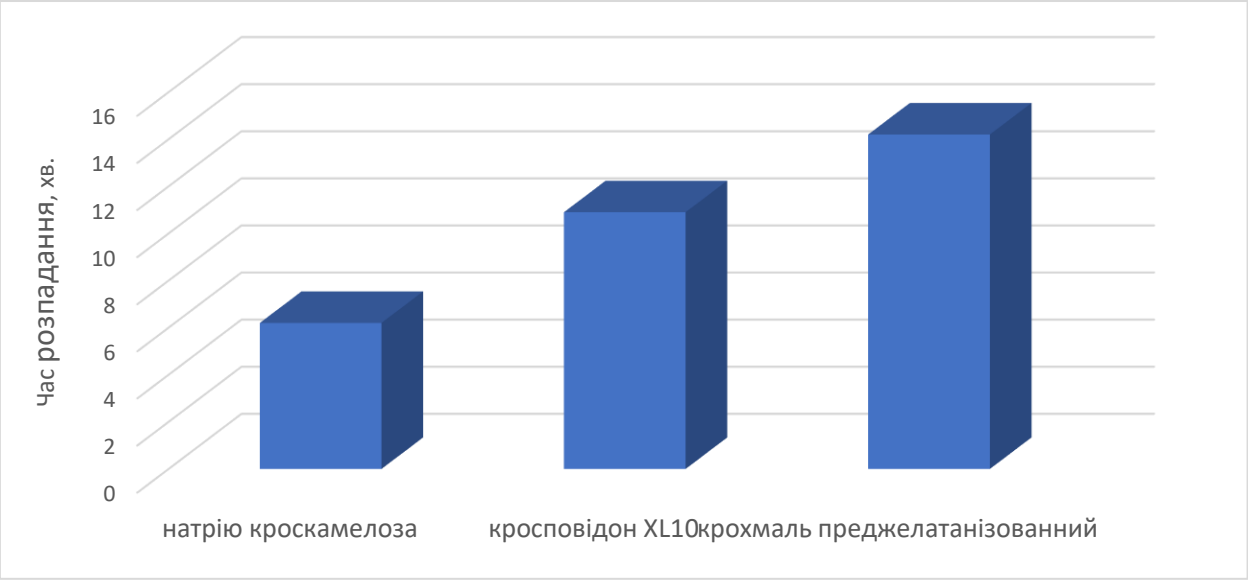


Рисунок 3.7. Вплив розпушувачів на час розпадання отриманих таблеток

Наступним дослідженням стало вивчення впливу змащувальних речовин на однорідність маси таблеток, результати наведено на рис. 3.8.

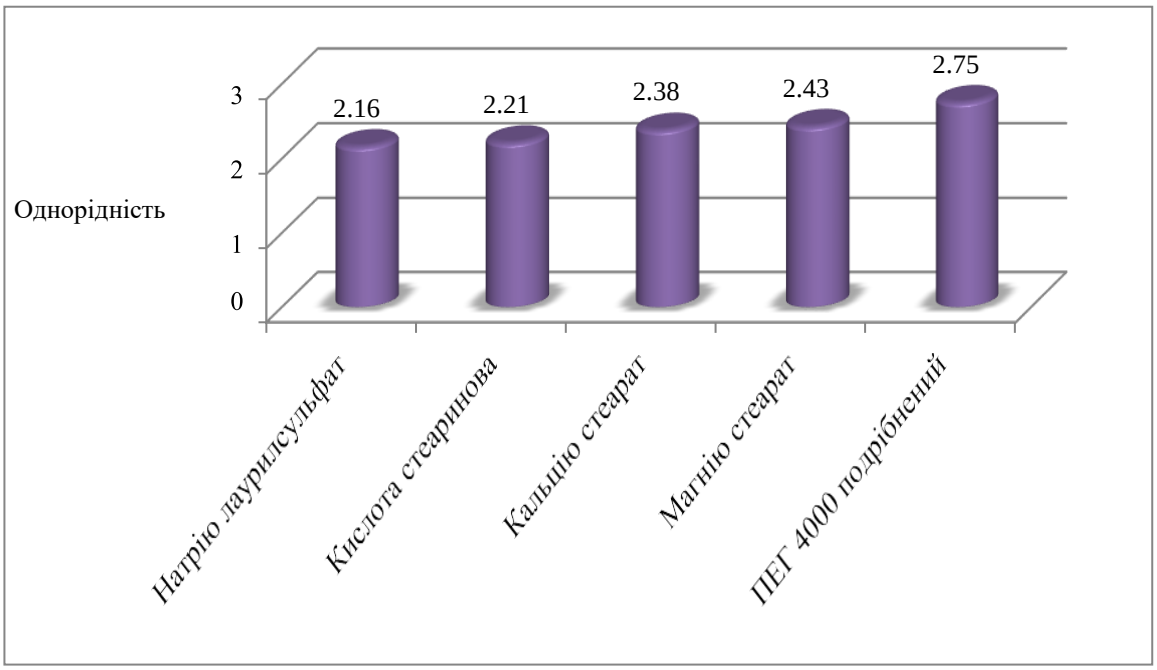


Рисунок 3.8 Вплив змащувальних речовин на однорідність маси таблеток

Проаналізувавши рис. 3.8. можна сказати, що найкраще впливають на однорідність маси таблеток допоміжні речовини натрію лаурилсульфат і кислота стеаринова, які мають перевагу над кальцію стеаратом і магнію стеаратом та суттєву перевагу над ПЕГ 4000.

Таким чином, обрано допоміжні речовини та метод отримання таблеток, які містять екстракт сухий чорниці, який наведено нижче:

Речовини	Вміст, г
Екстракт сухий чорниці	0,025
МКЦ	0,082
Лактоза	0,061
Натрію кроскармелоза	0,010
Повідон 30	0,020
Кальцію стеарат	0,0020
Середня маса	0,2000

3.4. Розробка технології виробництва таблеток з сухим екстрактом чорниці

Сам процес виготовлення таблеток повинен проводитись з дотриманням санітарно-гігієнічних вимог, які спрямовані на запобігання мікробної контамінації сировини, напівпродуктів та готової продукції. З цією метою необхідно проводити санітарну підготовку виробництва, яка в свою чергу включає підготовку виробничих приміщень, технологічного обладнання та необхідного персоналу [40].

Технологія отримання таблеток з сухим екстрактом чорниці методом вологої грануляції має наступні технологічні стадії:

Стадія 1. Підготовка сировини

Сухий екстракт чорниці, лактозу, натрію кроскармелозу, повідон 30, мікрокристалічну целюлозу та кальцію стеарат відважують у розрахованій кількості на вагах у збірники.

У разі виникнення грудкування або злежування при зберіганні проводять подрібнення сухих компонентів, після чого проводять операцію просіювання компонентів на відповідному віброситі.

Стадія 2. Приготування зволожувача

Необхідну кількість повідону 30 та води очищеної завантажують у реактор . Суміш перемішують до повного розчинення всіх компонентів.

Стадія 3. Одержання маси для таблетування

Відважену кількість сухого екстракту чорниці та подрібнені, просіяні та відважені лактозу моногідрат, мікрокристалічну целюлозу та натрію кроскармелозу завантажують у змішувач і ретельно перемішують до однорідності протягом 5-7 хв. Потім зволожують масу приготовленим розчином 5% полідону 30. Розчин додають порціями, після чого масу перемішують до однорідності. Після закінчення змішування готовий продукт вивантажують в збірник. Залишки маси із змішувача вивантажують вручну шпателем при вимкнених мішалках.

Стадія 4. Волога грануляція та сушка гранулята

Одержану масу гранулюють на універсальному грануляторі крізь сітку з діаметром отворів 2 мм з нержавіючої сталі. Перед проведенням операції перевіряють чистоту гранулятора та збірника гранулята, його справність, наявність заземлення. Встановлюють сито з діаметром отворів 2,0 мм.

Вручну совком вологу масу завантажують в бункер гранулятора та вмикають прилад. Маса продавлюється через сито за допомогою двох шнеків, що обертаються в напрямках протилежних один одному.

Одержані вологі гранули збирають у підготовлений заздалегідь збірник для вологого грануляту.

Сушка гранулята

Сушку гранул проводять при температурі встановленій температурі 50-60 °С до залишкової вологості не більше 2,0 %.

Стадія 5. Сухе гранулювання

Сухі гранули піддають сухому гранулюванню шляхом протирання крізь сито з діаметром отвороів (1,5 мм) на грануляторі.

Стадія 6. Опудрювання грануляту

Отримані сухі гранули завантажують у змішувач і опудрюють порошком кальцію стеарату. Масу перемішують протягом 3-5 хв. Шляхом обертання змішувача масу вивантажують в готовий збірник.

Стадія 7. Таблетування та знепилення.

Готову масу для таблетування пресують на таблетковій машині, що має пуансони діаметром 8 мм.

Перед початком процесу таблетування перевіряють чистоту прес-інструменту і рухомих частин машини, наявність заземлення. Таблетпрес налаштовують на необхідну масу таблеток (0,2 г) і тиск пресування.

Таблетки потрапляють на установку для знепилення. Перевіряють за зовнішнім виглядом та збирають у збірник, некондиційні таблетки повертають на переробку. Знепилені таблетки збирають у збірник і передають на стадію пакування.

Стадія 8. Фасування таблеток у контурну чарункову упаковку. Таблетки фасують по 10 таблеток у блістери з плівки полівінілхлоридної на автоматі для фасовки і передають на пакування.

Стадія 9. Пакування у пачки.

Готові блістери з інструкцією до застосування вкладають у пачки з картону.

Стадія 10. Пакування пачок у коробки.

Готові пачки пакують у групову упаковку на пакувальному столі. Перевіряють маркування серії. З кожної серії відбирають зразки для проведення аналізу за усима показниками.

Технологічна схема одержання таблеток з сухим екстрактом чорниці наведена на рис. 3.9.

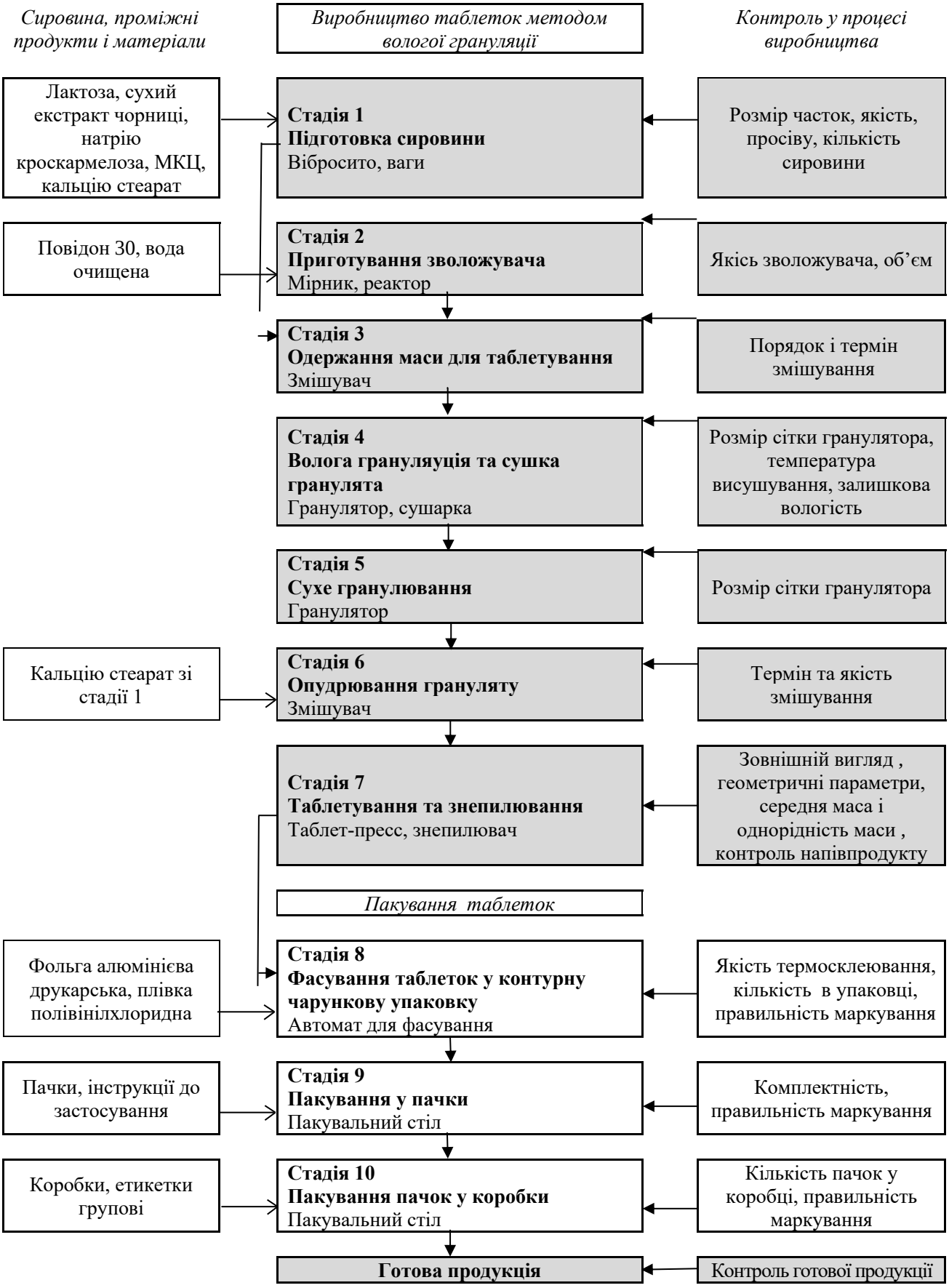


Рисунок 3.9. Технологічна схема одержання таблеток

3.5. Дослідження основних показників якості одержаних таблеток

Згідно до вимог ДФУ, отримані таблетки з сухим екстрактом чорниці, оцінювали за такими основними показниками: опис, середня маса, час розпадання, стираність, стійкість до роздавлювання. Результати досліджень наведені у табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Показники якості таблеток

Показники	Норма	Значення показника у розроблених таблеток
Зовнішній вигляд	Таблетки темно-коричневого кольору, з однорідною поверхнею	Відповідає
Середня маса	± 5 %	0,203±0,0004
Стійкість до роздавлювання, Н	Не менше 30	52±0,2
Міцність на стираність, %	Не більше 1,0	0,62±0,02
Час розпадання, хв	Не більше 15	4,2±0,21
Вологовміст, %	2,0%	1,8±0,1

Дослідження одержаних таблеток з екстрактом сухим чорниці за основними фізико-хімічними і технологічними показниками підтвердило відповідність їх якості згідно вимог ДФУ.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Проведено вивчення асортименту препаратів рослинного походження з чорницею. Встановлено, що багато з них це дієтичні добавки та з багатокомпонентні. Встановлено, що сировинна база В Україні дає змогу створювати препарати з цією сировиною.
2. Досліджено фізико-хімічні та фармакотехнологічні властивості екстракту сухого чорниці. Встановлено, що вона має задовільні показники текучості, але стійкість до роздавлювання потребує додаткових технологічних прийомів.
3. Вивчено вплив наповнювачів на однорідність таблеткової маси та визначено доцільність використання методу волого гранулювання.
4. Досліджено вибір зволожувача та їх вплив на процес пресування, стійкість до роздавлювання і стиранність таблеток. В якості зволожувача обрано 5% розчин повідон 30.
5. Проаналізовано вплив розпушувачів на розпадаємість таблеток та обрано в якості розпушувача натрію кроскармелозу.
6. Розглянуто вплив змащувальних речовин на однорідність таблеткової маси.
7. Встановлено, що до складу таблеток з сухим екстрактом чорниці слід ввести: лактозу, МКЦ, натрію кроскармелозу, повідон 30, кальцію стеарат.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Проведено аналіз літератури щодо асортименту допоміжних речовин при виробництві таблеток. В якості об'єкта для проведення досліджень обрано екстракт сухий чорниці.

2. Вивчено фізичні та фармакотехнологічні властивості екстракту. Встановлено, що обраний сухий екстракт має задовільну текучість та незадовільну пресуємість. Для отримання таблеток обрано метод волого гранулювання.

3. Проведено добір допоміжних речовин для отримання таблеток з сухим екстрактом чорниці та проведено вивчення технологічних показників з метою створення раціонального складу. Досліджено показники якості отриманих таблеток.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бідненко О. С., Кучеренко Л. І. Вибір раціональних допоміжних речовин з метою створення таблеток "Ангіолін" методом вологої грануляції. Фармація XXI століття: тенденції та перспективи : матеріали VIII Нац. з'їзду фармацевтів України, 13-16 вересня 2016 р. Харків : НФаУ, 2016. Т. 1. С. 323.

2. Вибір раціональних допоміжних речовин з метою створення таблеток «Ангіолін» методом вологої грануляції / Л. І. Кучеренко, І. А. Мазур, О. С. Бідненко та ін. Фармац. часопис. 2016. № 2. С. 16-22.

3. Гарник Т. П. Сучасні технології виробництва фітозасобів та перспективи фітотерапії / Т. П. Гарник // Фітотерапія–часопис. – 2008. – № 1. – С. 59 –63.

4. Георгиевский Г. В. Разработка комплекса физико-химических методик, обеспечивающих создание и контроль качества оригинальных отечественных препаратов, производных 1,2,4-триазола. Запорож. мед. журн. 2011. Т. 13, № 1. С. 58-69.

5. Гуреєва С. М. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують в лікарських засобах, що зареєстровані на території України / С. М. Гуреєва, О. І. Лукашів, Т. А. Грошовий // Фармацевтичний часопис. – 2012. – № 4. – С. 178–183

6. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Доповнення 2. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. 336 с.

7. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність / [Перцев І. М., Дмитрієвський Д. І., Гудзенко О. П. та ін.] ; за ред. І. М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2010. – 600 с.

8. Допоміжні речовини у виробництві ліків: навч. посіб. для студентів вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан та ін.; за ред. І. М. Перцева. Харків: Золоті сторінки, 2016. 720 с.

9. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують у лікарських засобах, зареєстрованих на території України / О. І. Лукашів, М. Б. Демчук, С. М. Гуреєва та ін. // Фармацевтичний часопис. – 2013. – № 3. – С. 50–54

10. Екстракт чорниці - його цілющі властивості. Режим доступу: https://prymaflora.com/article/ekstrakt-cherniki-ego-celebnye-svoystva

11. Козак І. В. Вплив кількісних факторів на фармако-технологічні властивості таблеток екстракту шкірки лимона / І. В. Козак, Н. М. Белей, Т. А. Грошовий // Фармацевтичний часопис. – 2013. – № 1. – С. 86–89.

12. Компендиум. Лекарственные препараты (on line) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://compendium.com.ua.

13. Крутских Т. В. Изучение влияния антифрикционных веществ на качественные свойства таблеточных масс и таблеток с альтабором / Т. В. Крутских, А. С. Шаламай // Вестник Таджикского национального университета. – 2015.– № 1/2. – С. 244–246.

14. Макарова М. Н. Биодоступность и метаболизм флавоноидов. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2011. Т. 74, № 6. С. 33–40.

15. Рубан, Е. А. Изучение кристаллографических характеристик порошка экстракта хмеля / Е. А. Рубан, М. Аль-Товайти, С. А. Малиновская // Фармация Казахстана. – 2014. – № 8. – С. 46–49.

16. Сметаніна К. І. Рослинні ліки. Проблеми розробки лікарських засобів рослинного походження / К. І. Сметаніна // Фармац. часопис. – 2011. – № 2. – С. 95–98.

17. Тригубчак ОВ, Равлів ЮА, Грошовий ТА. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 10. Характеристика режимів пресування таблетованих

лікарських препаратів. Фармацевтичний часопис. 2013; 2:137-41.

18. Фитохимическое изучение сухого экстракта из листьев черники обыкновенной / О. Н. Кошевой и др. *Азейбарджанский фармацевтический и фармакотерапевтический журнал*. 2016. № 1. С. 18–23.

19. Шостак Т. А., Калинюк Т. Г., Гудзь Н. І. Особливості фармацевтичної розробки рослинних препаратів (огляд літератури). *Фітотерапія. Часопис.* 2014. № 4. С. 77–82.

20. Щодо постадійного контролю виробництва таблеток / Кучеренко Л. І., Хромильова О. В., Моряк З. Б. [та ін.] // Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. – 2014. – № 2. – С. 31–34.

21. Antibacterial and antioxidant activities of bilberry (Vaccinium myrtillus L.) in vitro / D. M. Vučić et al. *Afr. J. Microbiol. Res*. 2013. Vol. 7. P. 5130–5136.

22. Characterization of metabolite profiles of leaves of bilberry (Vaccinium myrtillus L.) and lingonberry (Vaccinium vitis-idaea L.) / P. Liu et al. *J. Agric. Food Chem*. 2014. Vol. 62. P. 12015–12026.

23. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology / ed. by J. Swarbrick. – 3-rd ed. – New York ; London : Informa Healthcare, 2007. – 4128 p.

24. European Pharmacopoeia / European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. – 7th ed. – Strasbourg, 2013. – 3638 p.

25. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg: Council of Europe, 2019. 4370 p

26. Glube, N. Capsule shell material impacts the *in vitro* disintegration and dissolution behaviour of a green tea extract / N. Glube, L. von Moos, G. Duchateau // Results in Pharma Sciences. – 2013. – Vol. 3, N 1. – P. 1–6.

27. Habanova M. Intake of bilberries (Vaccinium myrtillus L.) reduced risk factors for cardiovascular disease by inducing favorable changes in lipoprotein profiles / M. Habanova, J. A. Saraiva, M. Haban // Nutrition Research. – 2016. – Vol. 36, No. 12. – P. 1415–1422.

28. Kucherenko L., Nimenko A., Moryak Z. About staged control of "Karbatril" tablets. Рецепт. 2017. № 1. С. 17-24.

29. Prokop PJ, Lněničková K, Cibiček N, Kosina P, Tománková V, Jourová L, Láníčková T. Effect of bilberry extract (Vaccinium myrtillus L.) on drug-metabolizing enzymes in rats. Food and Chemical Toxicology. 2019;129: 382-90

30. Vaccinium myrtillus leaves and Frangula alnus bark derived extracts as potential antistaphylococcal agents / B. Sadowska et al. *Acta Biochim. Pol*. 2014. Vol. 61. P. 163–169.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТКАФЕДРА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ
КАФЕДРА ЗАВОДСЬКОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ

МАТЕРІАЛИ
VII Міжнародної науково-практичноїінтернет-конференції

«ТЕХНОЛОГІЧНІ ТА БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ РІЗНОЇ НАПРАВЛЕНОСТІ ДІЇ»

«TECHNOLOGICAL AND BIOPHARMACEUTICALASPECTS OF DRUGS DEVELOPING WITH DIFFERENT ORIENTATION OF ACTION»

25 листопада 2022 р.
м. Харків

7. Зупанець К. О., Шебеко С. К., Ратушна К. Л., Катілов О. В. Кумулятивні ризики допоміжних речовин у дитячих фітомуколітичних сиропах: значення для аптечної практики. Sci. Pharm. 2021, 89, 32. С. 1-19. https://doi.org/10.3390/scipharm89030032

8. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підручник для студ. вищ. навч. фармац. закладу (фармац. ф-тів) / Є.В. Гладух, О.А. Рубан, І В. Сайко [та ін.].; за ред. Є.В. Гладуха, В. І. Чуєшова. – Вид. 2-ге, випр. і допов. Х: НФаУ: Новий світ-2000, 2020 – 520 с.

9. Салій О.О., Головкін В.О. Лікарські сиропи. Фармацевтичний журнал, 2001; (4). С. 56-

59. [Електронний ресурс] – Режим доступу: https://www.researchgate.net/publication/349698994_LIKARSKI_SIROPI

ВИБІР ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН У СКЛАДІ ТАБЛЕТОК З СУХИМ ЕКСТРАКТОМ ЧОРНИЦІ

Журавльова Ю. І., Сліпченко Г.Д.
Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Допоміжні речовини, які використовують у виробництві таблеток призначені для надання таблетковій масі необхідних технологічних властивостей (точність дозування, механічна міцність, розпадання, стабільність у процесі зберігання). У свою чергу, допоміжні речовини таблеток поділяються за призначенням: розріджувачі (наповнювачі), стабілізатори, плівкоутворювачі, зв’язувачі (склеювальні), розпушувачі, антифрикційні (ковзні, змащувальні), барвники та коригенти.

При створенні таблеток розробники враховують фізико-хімічні та фармакотехнологічні властивості діючих речовин – активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) і допоміжних речовин [1, 2].

Для проведення досліджень в якості діючої речовини було обрано сухий екстракт чорниці, до складу якого входять незамінні органічні кислоти. Такі як лимонна кислота, молочна кислота, хінна кислота, щавлева кислота, яблучна і янтарна кислоти. Саме такий унікальний кислотний склад багато в чому визначає її унікальні лікувальні властивості. Крім того, у складі сухого екстракту чорниці міститься багато необхідних для життєдіяльності людини мінералів.

Метою даної роботи є вибір допоміжних речовин для створення таблеток з сухим екстрактом чорниці.

Методи дослідження. Для створення нового препарату у вигляді таблеток було досліджено фізико-хімічні та фармакотехнологічні властивості сухого екстракту чорниці

ПРОДОВЖ. ДОДАТКУ А

(розмір частинок, розчинність, вологовміст, насипна густина, плинність та ін.).

Результати. Проведені дослідження довели неможливість використання прямого пресування для отримання таблеток та спрогнозовано уведення зв'язувальної речовини. Обґрунтовано вибір допоміжних речовин для використання методу вологого гранулювання.

В якості допоміжних речовин, які впливають на основні фармако-технологічні показники порошкових мас і таблеток із сухим екстрактом досліджені: неусілін UFL 2, неусілін US 2, МКЦ 102, МКЦ 200, натрію кроскармелоза, крохмаль прежелатинізований, манітол 60, лудіпрес, емкомпрес, магнію стеарат.

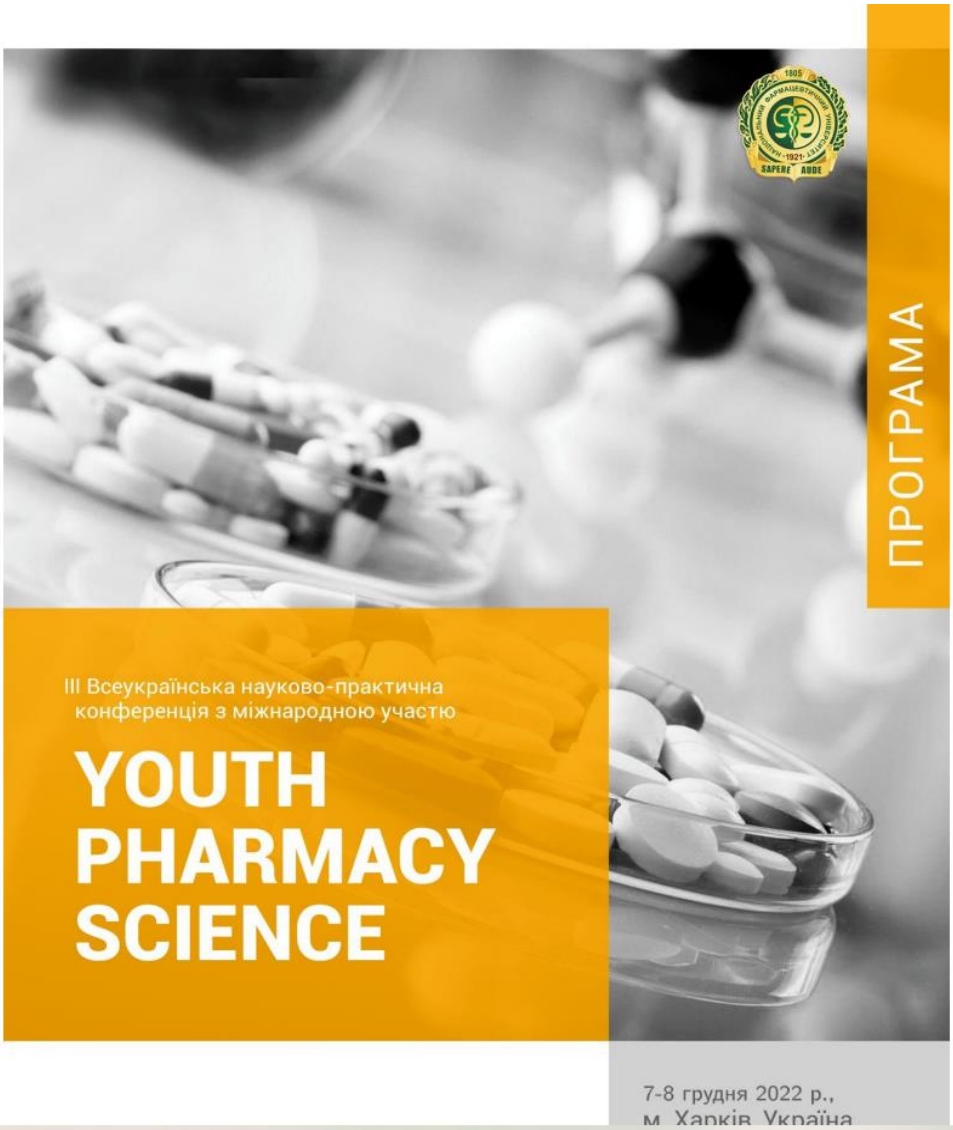
Висновки. Результати проведених досліджень дозволили обґрунтувати склад татехнологію таблеток з екстрактом чорниці сухим.

Література:

1. Гуреєва С. М., Лукашів О. І., Грошовий Т. А. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують у лікарських засобах, зареєстрованих на території України. Повідомлення 1. Дослідження асортименту лікарських форм та допоміжних речовин, які використовують у виробництві таблеток (без оболонки). *Фармацевтичний часопис*. 2012. № 4. С.178-183.

2. Гордієнко О. І., Грошовий Т. А. Обґрунтування вибору допоміжних речовин дляодержання таблеток з рослинними екстрактами та ефірною олією. *Фармацевтичний часопис.* 2019. № 3. С. 27-34.

ДОДАТОК Б


ПРОГРАМА
III Всеукраїнська науково-практична
конференція з міжнародною участю
YOUTH
PHARMACY
SCIENCE
7-8 грудня 2022 р.,

ПРОДОВЖ. ДОДАТОКУ Б

Кафедра заводської технології ліків

1. **Використання амінокислот у складі препаратів седативної дії**
   Доповідач: Казакова Поліна
   Науковий керівник: Рубан О. А., д. фарм. н., проф.
2. **Перспектива застосування екстрактів вітанії та чебрецю при лікуванні порушення сну**
   Доповідач: Федорунько Вікторія
   Науковий керівник: Ковалевська І. В., д. фарм. н., доц.
3. **Сучасні види паковання інтраназальних спреїв**
   Доповідач: Черних Ірина
   Науковий керівник: Хохлова Л. М., к. фарм. н., доц.
4. **Обґрунтування складу мазі для лікування дерматитів**
   Доповідач: Гульчук Анастасія
   Науковий керівник: Гриценко В. І., д. фарм. н., проф.
5. **Шприці попереднього наповнення як сучасна лікарська форма на фармацевтичному ринку**
   Доповідач: Тертишний Олег
   Науковий керівник: Бобрицька Л. О., д. фарм. н., проф.
6. **Підбір складу та технології при розробці таблеток з сухим екстрактом чорниці**
   Доповідач: Журавльова Юлія
   Науковий керівник: Сліпченко Г. Д., д. фарм. н., доц.

Ф А 2.2.1-32-366

Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичний
Кафедра заводської технології ліків
Ступінь вищої освіти магістр
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувачка кафедри
заводської технології ліків

Олена РУБАН

«29» вересня 2022 року

З А В Д А Н Н Я
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Юлії ЖУРАВЛЬОВОЇ

1. Тема кваліфікаційної роботи «Вибір допоміжних речовин у складі таблеток з сухим екстрактом чорниці» керівник кваліфікаційної роботи: Галина Сліпченко д. фарм. н., доцент, затверджений наказом НФаУ від «1» листопада 2022 року № 238

2. Строк подання здобувача вищої освіти кваліфікаційної роботи грудень 2022р.

3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: сухий екстракт чорниці, допоміжні речовини: формоутворювачі, розрихлювачі, антифрикційні, таблеткові суміші та таблетки

4. Зміст пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити) вступ, дослідження літератури, методи і об’єкти дослідження, експериментальна частина та отримані висновки.

5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень) робота таблиць - 3, рисунків – 10.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Галина СЛІПЧЕНКО, доцент закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків	вересень 2022 р.	вересень 2022 р.
2	Галина СЛІПЧЕНКО, доцент закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків	жовтень 2022 р.	жовтень 2022 р.
3	Галина СЛІПЧЕНКО, доцент закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків	листопад 2022 р.	листопад 2022 р.

7. Дата видачі завдання «29» вересня 2022 р.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1.	Сучасні допоміжні речовини в виробництві таблеток. Оформлення розділу 1.	вересень-жовтень 2022 р.	**виконано**
2.	Загальноприйняті методи дослідження та розгляд обраних об`єктів дослідження. Методи оцінки фармакотехнологічних характеристик діючої та дослідження впливу допоміжних речовин на отримання якісної таблеткової маси. Оформлення розділу 2.	жовтень – листопад 2022 р.	**виконано**
3.	Дослідження з добору допоміжних речовин з метою створення таблеток з сухим екстрактом чорниці. Оцінка отриманих даних. Оформлення розділу 3.	листопад-грудень 2022 р.	**виконано**

Здобувач вищої освіти _____ Юлія ЖУРАВЛЬОВА

Керівник кваліфікаційної роботи _____ Галина СЛІПЧЕНКО

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 238
по Національному фармацевтичному університету

від 01 листопада 2022 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти заочної форми навчання фармацевтичного факультету НФаУ 2023 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
1.	Журавльова Юлія Ігорівна	Вибір допоміжних речовин у складі таблеток з сухим екстрактом чорниці	The choice of excipients in the composition of tablets with dry blueberry extract	доц. Сліпченко Г. Д.	доц. Буряк М. В.

ПІДСТАВА: службова записка завідувача кафедрою про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.

Вірно: пров. фахівець деканату *Н. В. Фоменко*

Ф А 2.8-03-110

ВИСНОВОК

Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизущодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі здобувача вищої освіти

№ 109437 від «12» грудня 2022 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Журавльової Юлії Ігорівни, _____курсу,__групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Вибір допоміжних речовин у складі таблеток з сухим екстрактом чорниці»/ The choice of excipients in the composition of tablets with dry blueberry extract», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (компіляції).

Голова комісії,
професор **Інна ВЛАДИМИРОВА**

4%

14%

Ф А 2.2.1-32-353

ВІДГУК

наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація

Юлії ЖУРАВЛЬВОЇ

на тему: «Вибір допоміжних речовин у складі таблеток з сухим екстрактом чорниці»

Актуальність теми. Незважаючи на досягнення сучасної органічної хімії, яка забезпечує величезною кількістю синтетичних лікарських препаратів, частка препаратів рослинного походження на фармацевтичних ринках розвинених країн досягає до 50%. За останні десятиріччя інтерес до рослинних препаратів стрімко зріст. Тому пошук нових ефективних рослин та створення препаратів на їх основі є актуальним питанням.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Проведено аналіз даних наукової літератури щодо існуючих допоміжних речовин при виробництві таблеток та їх функціональне призначення. Розглянуто метод волого гранулювання та перспективні методи сушіння і особливості проведення цього процесу. Проведено вибір допоміжних речовин з метою отримання таблеток з екстрактом сухим чорниці.

Оцінка роботи. Кваліфікаційна робота виконана на достатньо високому науковому рівні. Результати експериментів статистично оброблені та представлені у роботі у вигляді таблиць та рисунків. Висновки узагальнено, які є логічним завершенням проведених теоретичних та експериментальних досліджень.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Кваліфікаційна робота Юлії ЖУРАВЛЬОВОЇ відповідає всім вимогам, що висуваються до кваліфікаційних робіт, і може бути представлена до захисту до Екзаменаційної комісії Національного фармацевтичного університету.

Науковий керівник _____ Галина СЛІПЧЕНКО

«8» грудня 2022р.

Ф А 2.2.1-32-356

РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація

Юлії ЖУРАВЛЬВОЇ

на тему: «Вибір допоміжних речовин у складі таблеток з сухим екстрактом чорниці»

Актуальність теми. Важливе місце в медицині займають препарати рослинного походження. Тенденція створення та використання нових фітотерапевтичних препаратів щороку зростає та сприяє розширенню номенклатури вітчизняних лікарських засобів рослинного походження. Фармакологічна активність фітозасобів залежить від хімічного складу наявних діючих речовин. Автором роботи доведено високу поширеність сировини чорниці в Україні, що є вагомим підґрунтям для створення нових препаратів з цією сировиною. Кваліфікаційна робота присвячена розробці складу та технології виробництва таблеток з сухим екстрактом чорниці.

Теоретичний рівень роботи. Базуючись на літературних даних, автором обґрунтовано вибір допоміжних речовин при створенні лікарського засобу у формі таблеток, вивчено фармакотехнологічні властивості діючої речовини та таблеткових сумішей та використано метод вологого гранулювання, обрано зв'язуючу речовину.

Пропозиції автора з теми дослідження. У якості діючої речовини автором запропоновано екстракт сухий чорниці, які має комплексну дію. Здобувачем вищої освіти запропоновано використовувати у складі таблеток наступні допоміжні речовини: лактозу, МКЦ, натрію кроскармелозу, повідон 30, кальцію стеарат.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані у роботі,

базуються на експериментальних даних і логічно витікають з отриманих результатів.

Недоліки роботи. У тексті зустрічаються граматичні помилки та невдалі вирази.

Загальний висновок і оцінка роботи. Кваліфікаційна робота Юлії ЖУРАВЛЬОВОЇ за результатами досліджень і виконаному об’ємі може бути представлена до захисту до Екзаменаційної комісії НФаУ.

Рецензент _____ доц. Марина БУРЯК

«12» грудня 2022 р.

Ф А2.2.1-91-287

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'ЯУКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ №4
«21» грудня 2022 року
м. Харків
засідання кафедри
заводської технології ліків

ПРИСУТНІ: проф. Рубан О.А., проф. Бобрицька Л.О., проф. Гриценко В.Ы., доц. Хохлова Л.М., доц. Сліпченко Г.Д., доц. Ковалевська І.В., доц. Криклива І.О, ас. Пономаренко Т.О., лаборанти та аспіранти.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

1. Обговорення кваліфікаційних робіт щодо їх представлення до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ.

СЛУХАЛИ: здобувачку вищої освіти 5 курсу групи Фм18(4,6)-1Б Юлію ЖУРАВЛЬОВУ про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційної роботи на тему: «Вибір допоміжних речовин у складі таблеток з сухим екстрактом чорниці». (Керівник: д.фарм.н., доцент Галина Сліпченко).

В обговоренні кваліфікаційної роботи брали участь проф. Рубан О.А., доц. Ковалевська І.В., доц. Криклива І.О.

УХВАЛИЛИ: рекомендувати до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційну роботу здобувачки вищої освіти фармацевтичного факультету групи Фм18(4,6)-1Б Юлії ЖУРАВЛЬОВОЇ на тему: «Вибір допоміжних речовин у складі таблеток з сухим екстрактом чорниці».

Голова
Завідувачка кафедри ЗТЛ **Олена РУБАН**

Секретар **Тетяна ПОНОМАРЕНКО**

Ф А2.2.1-32-042

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувач вищої освіти Юлія ЖУРАВЛЬОВА до захисту кваліфікаційної роботи

за галуззю знань 22 Охорона здоров'я

спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація

освітньою програмою Фармація

на тему: «Вибір допоміжних речовин у складі таблеток з сухим екстрактом чорниці».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Микола ГОЛІК /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Юлія ЖУРАВЛЬОВА в процесі роботи встановила загальні напрямки вибору допоміжних речовин, обґрунтувала доцільність використання вологого гранулювання при отриманні таблеток з екстрактом сухим чорниці. Здобувач вищої освіти Юлія ЖУРАВЛЬОВА допускається до захисту кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Галина Сліпченко

«8» грудня 2022 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Юлія ЖУРАВЛЬОВА допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри
заводської технології ліків

_____ Олена РУБАН

«21» грудня 2022 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

« 08» лютого 2023 р

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ /Лена ДАВТЯН/