

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

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

**на тему: «ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТАБЛЕТОК ГІПОТЕНЗИВНОЇ  
ДІЇ З РОСЛИННИМИ ЕКСТРАКТАМИ»**

**Виконала:** здобувачка вищої освіти групи Фм18 (4,6з) 4а  
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація  
освітньої програми Фармація

**Світлана БЛАЖИЄВСЬКА**

**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

## АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена дослідженню асортименту препаратів гіпотензивної дії та рослин, які використовують з метою зниження тиску. Досліджено вплив допоміжних речовин на фармакотехнологічні властивості таблеткових мас при створенні таблеток з екстрактом сухим глоду та брусниці.

Автором проведено аналіз літератури, щодо використання технології прямого пресування. Проведено дослідження діючих речовин з метою отриманням таблеток методом прямого пресування з використанням різних допоміжних речовин, які надали змогу визначити оптимальний склад.

Зміст роботи викладено на 40 сторінках основного тексту і містить 6 таблиць і 15 рисунків.

*Ключові слова: таблетки, допоміжні речовини, фармакотехнологічні властивості, сухі екстракти, глід, брусниця*

## ANOTATION

The qualification work is devoted to the study of the range of hypotensive drugs and plants used to lower blood pressure. The influence of excipients on the pharmacotechnological properties of tablet masses in the creation of tablets with dry hawthorn and lingonberry extracts was investigated.

The author analyzed the literature on the use of direct pressing technology. The study of active substances to obtain tablets by direct pressing with the use of various excipients, which made it possible to determine the optimal composition.

The content of the work is presented on 40 pages of the main text and contains 6 tables and 15 figures.

*Keywords: tablets, excipients, pharmacotechnological properties, dry extracts, hawthorn, lingonberry*

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	
ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1. АСОРТИМЕНТ ПРЕПАРАТІВ ГІПОТЕНЗИВНОЇ ДІЇ. ОСОБЛИВОСТІ ВИБОРУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ПРИ ВИКОРИСТАННІ ПРЯМОГО ПРЕСУВАННЯ ПРИ ВИРОБНИЦТВІ ТАБЛЕТОК	8
1.1. Препарати гіпотензивної дії, їх асортимент.	8
1.2. Рослини та групи препаратів, які мають гіпотензивну дію	11
1.3. Пряме пресування та його особливості застосування	14
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1	18
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	19
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	19
2.1 Характеристика активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин.	19
2.2 Методи оцінки фармакотехнологічних характеристик отриманих порошків та оцінки показників якості отриманих таблеток.	21
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2	23
РОЗДІЛ 3. РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ У ФОРМІ ТАБЛЕТОК ГІПОТЕНЗИВНОЇ ДІЇ З СУХИМИ ЕКСТРАКТАМИ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ	24
3.1. Вивчення фізико-хімічних властивостей сухих екстрактів для розробки таблеток	24
3.2. Вимоги до процесу виробництва препаратів згідно правил GMP	34
3.2.1. Критичні параметри напівпродукту та готового продукту	34
3.2.2. Критичні операції та параметри процесів	35

3.2.3. Критичні приміщення	36
3.2.4. Критичні одиниці обладнання	37
3.3. Оцінка якості одержаних таблеток	37
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3	39
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	40
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	41
ДОДАТКИ	45

## **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

АГ - артеріальна гіпертензія

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

ДФУ – Державна Фармакопея України.

ЛП – лікарський препарат

ЛФ – лікарські форми

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Серцево-судинні захворювання є основною причиною смертності у всьому світі. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я, щорічні втрати досягають більше 18 млн. осіб, що складає 30% усіх випадків смерті. Основним фактором ризику ішемічної хвороби серця є гіпертонічна хвороба.

Від наявності високоефективних конкурентоспроможних лікарських засобів вітчизняного виробництва залежить ефективність надання лікарської допомоги населенню України. Особливо це стосується лікарських засобів, що застосовуються для лікування захворювань серцево-судинної системи, а саме, артеріальної гіпертензії. Особливий інтерес дослідників спостерігається до препаратів з рослинної сировини.

При розробці таблеток дослідники враховують фізико-хімічні та фармакотехнологічні властивості діючих речовин – активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) та ретельно обирають допоміжні речовини.

**Мета дослідження.** Метою даної роботи є підбір допоміжних речовин та методу отримання таблеток з екстрактами сухими при отриманні таблеток методом прямого пресування.

**Завдання дослідження** Для вирішення поставленої мети необхідно було вирішити наступне:

- вивчити фізико-хімічні та фармакотехнологічні властивості АФІ (розмір частинок, розчинність, вологовміст, насипна густина, плинність та ін.);
- обрати допоміжні речовини з метою отримання таблеткових мас та таблеток методом прямого пресування.

**Об'єкти дослідження.** В якості діючих речовин було обрано екстракт сухий глоду та брусниці. Допоміжні речовини для отримання таблеток методом прямого пресування.

**Предмет дослідження.** Дослідження допоміжних речовин на фармакотехнологічні властивості таблеткових мас при одержанні таблеток методом прямого пресування з сухими екстрактами.

**Методи дослідження.** Для вирішення завдань, в роботі використовували загальноприйняті фізичні, хімічні та фармакотехнологічні дослідження.

**Апробація результатів дослідження і публікації.** Результати досліджень відображено в матеріалах конференції: III Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «YOUTH PHARMACY SCIENCE», 7-8 грудня 2022, м. Харків.

**Структура та обсяг кваліфікаційної роботи 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 6 таблиць і 15 рисунків.

## РОЗДІЛ 1

### АСОРТИМЕНТ ПРЕПРАТІВ ГІПОТЕНЗИВНОЇ ДІЇ. ОСОБЛИВОСТІ ВИБОРУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ПРИ ВИКОРИСТАННІ ПРЯМОГО ПРЕСУВАННЯ ПРИ ВИРОБНИЦТВІ ТАБЛЕТОК

#### 1.1. Препарати гіпотензивної дії, їх асортимент.

Високий артеріальний тиск є одним із найважливіших факторів ризику розвитку ішемічної хвороби серця, інсульту, інших серцево-судинних захворювань, хронічних захворювань нирок і деменції. Поширеність артеріальної гіпертензії (АГ) має тенденцію до скорочення у країнах із високим рівнем доходу. Проте ця проблема набуває загрозливих масштабів у країнах із низьким і середнім доходом, зокрема і в Україні. Дослідження, які здійснили за останні десятиліття, вказують на невинне зростання захворюваності на АГ та смертності від серцево-судинних захворювань [1, 25, 28].

Всього в Україні у 2021 р. зареєстровано 13 млн. хворих на АГ. За даними STEPS, 34,8% населення України мали підвищений артеріальним тиском чи гіпертензію або приймали антигіпертензивні препарати. Частка населення з підвищеним АТ різко зростає з віком. Якщо у віковій категорії від 18 до 29 років АГ виявляють у близько 12,7% населення, то у віковій групі від 45 до 59 років частка хворих зростає до 50,6%, а у віці від 60 до 69 р. – до 71,1% населення [8, 11, 26]. Достатньо висока поширеність АГ серед людей працездатного віку створює додаткове економічне навантаження на бюджет країни. У багатоцільових контрольованих дослідженнях доведено пріоритетне значення АГ у розвитку таких серцево-судинних ускладнень як інсульт та інфаркт міокарда, які зумовлюють зростання інвалідності та передчасної смертності населення.

На рис. 1.1 приведено кількість дорослого населення деяких



європейських країн з підвищеним кров'яним тиском.

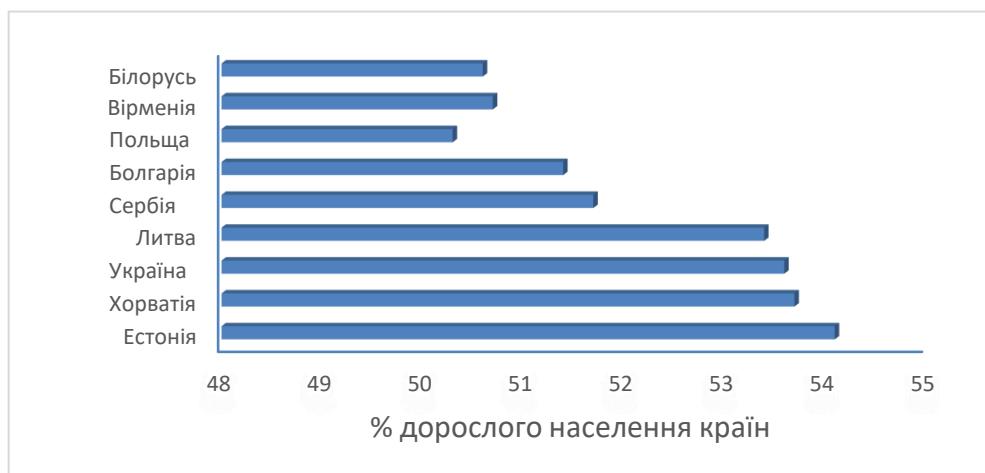


Рисунок 1.1 Співвідношення дорослого населення деяких європейських країн з підвищеним кров'яним тиском

Наведена діаграма показує, що лідерами, в яких населення має підвищений тиск є: Естонія (54,1 %), Хорватія (53,7 %), Україна (53,6 %), ризик розвитку АГ мають 90 % населення розвинених країн.

За даними Державного реєстру лікарських засобів України станом на 2021 року, групу АГП складають 1124 препарати [12, 14, 21, 27, 29].

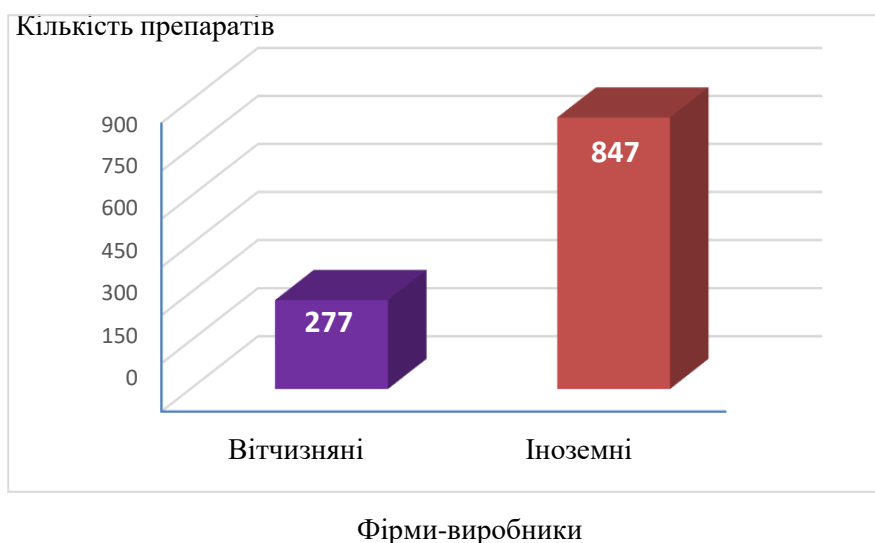


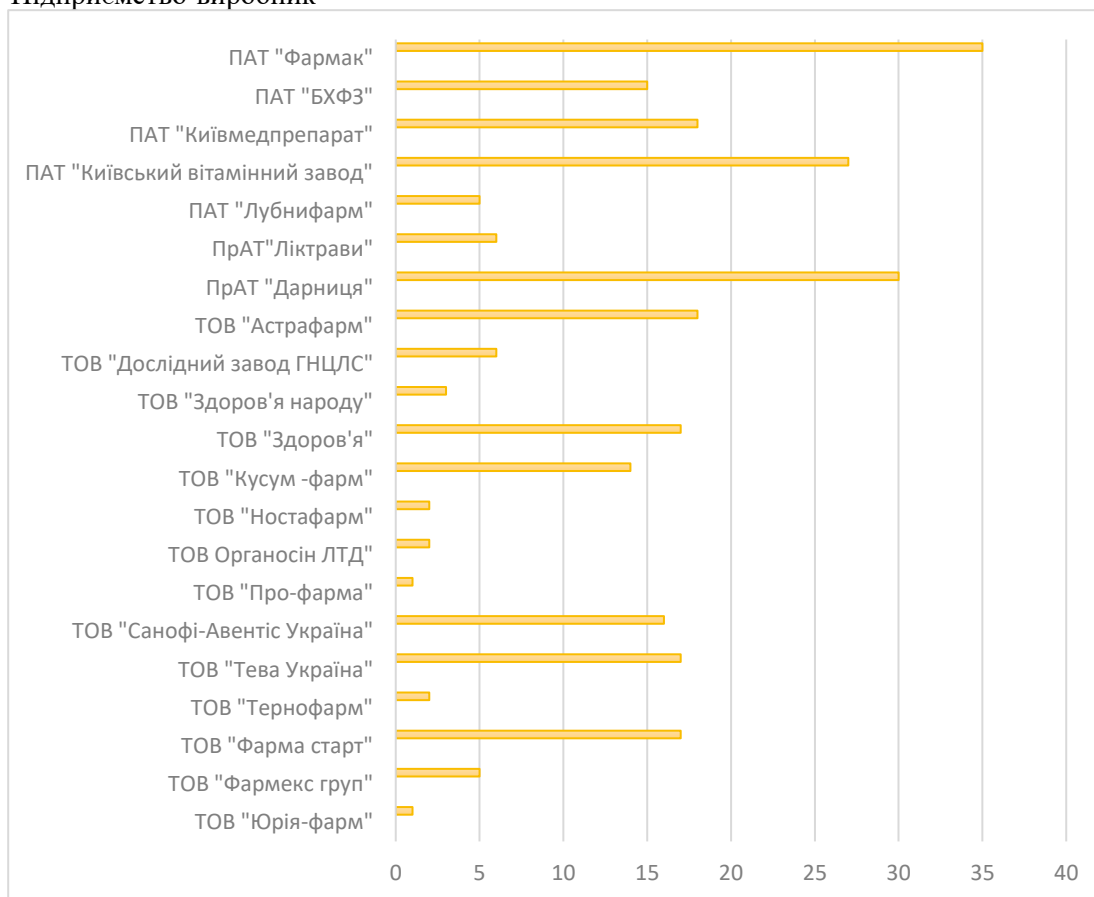
Рисунок 1.2 Діаграма співвідношення на ринку України вітчизняного та

закордонного виробництва.

Розподілення кількості препаратів, що виробляються українськими та закордонними виробниками продемонстровано на рис. 1.2.

Співвідношення за фірмами виробниками наведено на рис.1.3.

Підприємство-виробник



Кількість препаратів

Рисунок 1.3 Діаграма співвідношення українських фірм-виробників

Найбільша частка (35 найменувань) АГП виробляється ПАТ «Фармак», на другому місці ПрАТ «Дарниця» (30 найменувань), на третьому – ПАТ «Київський вітамінний завод» (27 найменувань) [19, 24, 30].

Проведені дослідження також показали, що всі препарати переважно синтетичного походження, а препаратів рослинного походження обмежена кількість.

## 1.2. Рослини та групи препаратів, які мають гіпотензивну дію

При лікуванні серцево-судинних захворювань [15, 16], які мають гіпотензивний ефект застосовують кілька найважливіших груп лікарських засобів рослинного походження, які наведені у табл. 1.1.

Таблиця 1.1.

### Аналіз груп лікарських засобів рослинного походження

№ з/п	Група лікарських засобів	Дія	Назва ЛРС
1	Судинорозширювальні, антиаритмічні, гіпотензивні та спазмолітичні засоби	Знижують системний артеріальний тиск (гіпотензивний ефект) при артеріальній гіпертензії. Нормалізують темп (частоту) скорочень серця і поновлюють порушений ритм серця.	Гіпотензивна дія притаманна собачій кропиві, сухоцвіту болотному, буркуну лікарському, герані луговій, глоду, синюхи блакитній, аронії і астрагалу шерстистоквітковому. Спазмолітичний ефект проявляють флавоноїди, кумарини, алкалоїди, що містяться в м'яті, перцевій, анісі, хмелі, глоді, пастернаку, мелісі, фенхелю, барвінку малому, материнці.
2	Седативні, психотропні лікарські засоби	Заспокійливі засоби необхідні при кардіоневрозі, купування спазмів нервових впливів на судини серця, купування спазму регіонарних артерій серця, мозку і кінцівок, а також нормалізації сну (психоседативна дія), чинять заспокійливу дію на центральну нервову систему	Заспокійливо діють глід криваво-червоний, валеріана, материнка, липа, меліса, м'ята перцева, омела біла, півонія, собача кропива, ромашка аптечна, сухоцвіт болотний, синюха, чебрець. Найбільш сильний седативний ефект дають синюха та півонія

В переліку ЛЗ рослинних препаратів, які застосовуються при лікуванні ССЗ та які мають гіпотензивний ефект, найбільшу питому вагу складають ЛЗ на основі валеріани (18,4 %), конвалії, глоду, раувольфії, наперстянки (10,3 %), горицвіту (8,0 %), собачої кропиви, меліси (5,7 %). З представлених лікарських форм найбільшу долю складають екстракти (33 %), настоянки (13 %); частка новогаленових препаратів і рослинних зборів відносно невелика: відповідно до 6,7 і 3,3 %. Близько 43 % аналізованого переліку ЛЗ доводиться на індивідуальні сполуки: алкалоїди (54 %) і серцеві глікозиди (46 %) [22, 23].

Гіпотензивною дією володіють трави для зниження тиску. Вони призводять роботу серця в норму, знижують силу тиску артеріальній крові на стінки судин і аорт. Трави при підвищеному тиску, допомагають нормалізувати гіпертонію:

*Малий барвінок* – застосовується у налаштуванні, для яких використовуються квітки, листя, стебла. Приймається засіб двічі в день строго по п'ять крапель.

*Астрагал* – приймається в настоянках або відварах. Спиртова настоянка з стебел і листя пити по 20 крапель, водний відвар – по 300 мл за добу.

*Сухоцвіт болотна* – росте на болотах та мочарами, використовується для лікування початкової стадії гіпертонії. Відвар п'ють 3 рази на день по три ложки.

Якщо хвороба хронічна, то трави при гіпертонії повинні постійно бути присутнім у раціоні пацієнта, щоб захищати судини і серце. Привести в порядок показники артеріального тиску допоможуть збори і настої рослин. Наступні трави для нормалізації тиску рекомендують медики:

Настій лаврового листа, насіння калини, кропу. П'ється щодня по склянці, після нормалізації доза знижується вдвічі. Водний настій пустирника, омела, сухоцвіту і квітів глоду – п'ється по 1,5 склянки за добу,

розділивши на три рази. Чай з ягід глоду – через місяць дає результати.

Якщо артеріальний тиск підвищений постійно, то на допомогу придуть трав'яні відвари з сечогінним ефектом. При періодичних підвищення показників і проблеми з нирками їх заборонено пити по причині великого виведення рідини і солей. Наступні трави від гіпертонії володіють даними дією: Польовий хвощ – підвищує пульс, виводить зайву рідину. Береза повисла – настій листя знижує артеріальний тиск, позитивно впливає на роботу нирок. Мучниця – входить у збори, якщо тиск виникає з причини ниркової недостатності.

Седативну і гіпотензивну мають трави, які знижують тиск. Вони одночасно знижують АТ та покращують роботу серцевої системи. Такими рослинами є:

Глід червоний – усуває розлади серцевої функції, неврози судин, дисфункцію ритмів серця [3].

Слід відзначити, що направленість терапевтичної дії препаратів глоду залежить від дозування. Якщо малі дози впливають на серцеву діяльність тонізуюче, то великі є чудовим спазмолітичним і седативним засобом. Надто великі дози, в 4—5 разів більші за звичайно призначувані, спричинюють зайву сонливість і сповільнення пульсу. Препарати рослини малотоксичні, не мають кумулятивних властивостей і не спричинюють побічних явищ. Їх використовують при різних захворюваннях серцевого м'яза, зокрема, при коронарних ускладненнях, які супроводяться симптомами стенокардії; при гіпертонічній хворобі, особливо при склеротичній та вегетативно-нервовій її формі; при артеріосклерозі, нервово-психічному збудженні, запамороченнях; при гострому суглобовому ревматизмі, а також при клімактеричному неврозі як засіб, що зменшує збудливість нервової системи й усуває різні болісні симптоми, характерні для цього періоду життя жінок. Квітки і плоди Г. к.-ч. використовують окремо або в поєднанні з іншими лікарськими рослинами.

Перевагу слід надавати препаратам, виготовленим з квіток рослини, пам'ятаючи, що вони малоефективні при декомпенсації серця.

Гранат – кірки заварюють, вживають у вигляді чаю, обмежень за обсягом немає.

Ріпчаста цибуля – надає гіпотензивну, протисклеротичну дію. Пити потрібно спиртову витяжку пір'я або свіжий сік.

Спиртова настоянка часнику, змішана з м'ятою – по 20 крапель, розчинених у трьох ложках води в день до їжі.

Конюшина лучна – настій суцвіть вживають по півсклянки тричі на добу.

Собача кропива – знижує ритм серця, підвищує силу скорочень серця. Перед прийомом траву замочують у холодній воді вісім годин.

Шипшину – чай з плодів потрібно пити по 100 мл 2 рази на день, через півгодини приймати їжу.

Валеріана – заспокоює посилене серцебиття. Розтерті коріння настоюють у теплій воді або вливають до них холодну воду і варять. У день можна не більше чотирьох столових ложок, розділених на чотири прийоми.

Брусниця - використовується з позицій сильного сечогінного засобу, який ефективний при захворюваннях нирок і сечовивідних шляхів. Препарати рослини надають протигнільну дію. Вони мають протизапальну та антимікробну властивість. Також брусницю і зокрема її плоди відрізняє здатність зміцнювати організм і активізувати імунітет [7].

### **1.3. Пряме пресування та його особливості застосування**

Створення нових препаратів передбачає вибір раціональної лікарської форми та технології отримання. Першочерговим завданням при створенні лікарського засобу є дослідження вискоефективних діючих речовин та ретельний вибір допоміжних речовин, які матимуть позитивний

вплив на ефективність лікарської речовини.

Метод прямого пресування має деякі переваги. Він дає змогу досягти високої продуктивності праці, значно скоротити час технологічного циклу за рахунок ліквідації деяких операцій і стадій, унеможливити використання кількох позицій обладнання, зменшити виробничі площі, знизити енерго- та трудовитрати [13].

Пряме пресування дає можливість одержати таблетки з волого-, термолабільних і несумісних речовин. Цим методом отримують небагато найменувань таблеток. Це пояснюється тим, що більшість лікарських речовин не мають достатніх властивостей, які забезпечують безпосереднє їх пресування. До цих властивостей належить: ізодіаметрична форма часток, хороша текучість (плинність) і спресованість, низька адгезійна здатність до прес-інструменту таблеткової машини.

Пряме пресування - це сукупність різноманітних технологічних заходів, які дають змогу поліпшити основні технологічні властивості таблеткового матеріалу: текучість і спресованість - отримати таблетки, минаючи стадії грануляції [18].

На сьогодні таблетування без грануляції здійснюється:

- 1) із додаванням допоміжних речовин, які поліпшують технологічні властивості матеріалу;
- 2) за рахунок примусової подачі таблетованого матеріалу із завантажувального бункера до матриці;
- 3) з попередньою спрямованою кристалізацією спресовуваних речовин.

Велике значення для прямого пресування мають розмір, міцність часток, спресованість, текучість, вологість та інші властивості речовин. Найбільшою текучістю відзначаються дрібнодисперсні порошки з рівновісною формою часток і малою пористістю - такі, як лактоза, фенілсаліцилат, гексаметилентетрамін та інші подібні речовини. Такі речовини можуть бути спресовані без попереднього гранулювання.

Найкраще зарекомендували себе порошки з розміром часток 0,5-1,0 мм, кутом природного укосу менш як  $42^\circ$ , насипною масою більш як  $330 \text{ кг/м}^3$ , пористістю менш як 37% [20].

Вони складаються з достатньої кількості ізодіаметричних частинок приблизно з однаковим фракційним складом і, як правило, не містять великої кількості дрібних фракцій, їх об'єднує здатність рівномірно висипатися з лійки під дією власної маси, тобто здатність довільного об'ємного дозування, а також досить добра спресовуваність.

Однак переважна більшість лікарських речовин не здатна до довільного дозування через значний (понад 70 %) вміст дрібної фракції та нерівномірність поверхні часток, що спричиняє сильне міжчастинкове тертя. У цих випадках додають допоміжні речовини, які покращують властивості текучості та належать до класу антифрикційних допоміжних речовин.

Таким методом отримують таблетки вітамінів, алкалоїдів, глікозидів, кислоти ацетилсаліцилову, бромкамфору, фенолфталеїн, сульфадимезин, фенобарбітал, ефедрину гідрохлорид, кислоти, ацетилсаліцилової кислоти.

Попередньо спрямована кристалізація - один із найскладніших методів отримання лікарських речовин, придатних для безпосереднього пресування. Цей спосіб здійснюється двома методами:

- 1) перекристалізацією готового продукту в необхідному режимі;
- 2) підбором певних умов кристалізації синтезованого продукту.

Застосовуючи ці методи, отримують кристалічну лікарську речовину з кристалами достатньо ізодіаметричної (рівновісної) структури, що вільно висипається з лійки і внаслідок цього легко піддається вільному об'ємному дозуванню, і це є неодмінною умовою прямого пресування. Цей метод використовують для отримання таблеток ацетилсаліцилової кислоти та аскорбінової.



Для підвищення спресованості лікарських речовин при прямому пресуванні до складу порошкової суміші вводять сухі клейкі речовини - найчастіше мікрокристалічну целюлозу (МКЦ) або поліетиленоксид (ПЕО). Завдяки своїй здатності вбирати воду і гідратувати окремі шари таблеток, МКЦ сприятливо впливає на процес вивільнення лікарських речовин.

При прямому пресуванні широко застосовують модифіковані крохмалі. Останні вступають у хімічну взаємодію з лікарськими речовинами, значно впливаючи на їх вивільнення та біологічну активність [5].

Часто використовують молочний цукор, як речовину, що поліпшує текучість порошків, а також гранульований кальцію сульфат, що має хорошу текучість і забезпечує отримання таблеток із достатньою механічною міцністю. Застосовують також циклодекстрин, який сприяє підвищенню механічної міцності таблеток та їх розпаданню.

При прямому таблетуванні рекомендована мальтоза як речовина, що забезпечує рівномірну швидкість засипання та має незначну гігроскопічність. Так само застосовують суміш лактози різних марок.

Недоліки цього способу - можливість розшаровування таблеткової маси, зміна дозування при пресуванні з незначною кількістю діючих речовин і використання високого тиску. Деякі з цих недоліків зводяться до мінімуму при таблетуванні примусовою подачею речовин, що пресуються, в матрицю. Здійснюють деякі конструктивні заміни деталей машини" тобто вібрацію черевика, поворот матриці на певний кут у процесі пресування, установлення в завантажувальний бункер зіркоподібних мішалок різних конструкцій, засмоктування матеріалу в матричний отвір за допомогою вакууму, який створюють сам собою, або спеціальним сполученням із вакуум лінією [6].

Але, незважаючи на досягнуті успіхи в галузі прямого пресування, у виробництві таблеток цей метод застосовується для обмеженої кількості

лікарських речовин.

### **ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1**

1. Проведено вивчення асортименту гіпотензивних препаратів. Розглянуто виробники, які наявні на ринку України. Встановлено, що серед вітчизняних виробників перше місце займає ПАТ «Фармак».
2. Встановлена тенденція зростання числа серцево-судинних захворювань в Україні, зокрема гіпертонічної хвороби та групи препаратів, які використовуємо для лікування.
3. Розглянуто пряме пресування, як один із найперспективніших методів одержання таблеток.

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

### РОЗДІЛ 2.

### ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Характеристика активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин.

Під час розробки складу та технології таблеток були використані субстанції: екстракт сухий глоду та брусниці. Склад таблеток і метод їх отримання залежить від фізико-хімічних і технологічних властивостей діючих речовин та їх кількісного співвідношення.

*Глід* знайомий усім, оскільки він поширений у Європі, Азії, Північній Америці та Північній Африці. Відомо про корисний склад (вітаміни А, Е, К, пектини, каротин, органічні кислоти, поліфеноли - потужні антиоксиданти), плодів, листя, квітів і, навіть, кори чагарника. Крім антиоксидантних властивостей, глід характеризується протизапальними, судинорозширювальними, пребіотичними, седативними властивостями [9].

*Сухий екстракт листя брусниці звичайної* містить глікозид арбутин, флавоноїди, органічні кислоти (яблучну, лимонну, винну, урсолову, галову та елагову), аскорбінову кислоту. Основна дія - антимікробна, сечогінна, протизапальна. Стимулює виділення з сечею надлишкового азоту та сечовини. Саме таке поєднання діючих компонентів надають майбутньому препарату максимальної фармакологічної ефективності [17].

Вибір активних компонентів рослинного походження для препарату здійснювався з урахуванням літературних даних щодо хімічного складу та біологічної дії лікарських рослин, а також наявної сировинної бази на території України.

Для вирішення поставлених у кваліфікаційній роботі завдань і

отримання таблеткової лікарської форми, що за усіма показниками відповідає вимогам Державної фармакопеї України (ДФУ), нами було розроблено послідовний план досліджень, що має наступні етапи:

- вивчення фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей активних речовин – порошків екстрактів сухих (глоду та брусниці);
- обґрунтування вибору кількісного складу допоміжних речовин;
- розробка раціональної технології таблеток;
- встановлення важливих показників контролю якості одержаних таблеток.

При розробці технології одержання таблеток використовувалися допоміжні речовини, функціональне призначення та якісні характеристики яких з посиланнями на нормативні документи наведені у табл. 2.1.

Допоміжні речовини, що використовувались при розробці складу та технології таблеток

Таблиця 2.1

Найменування допоміжної речовини	Функціональне призначення
Кальцію стеарат	антифрикційна речовина
Кремнію діоксид колоїдний (аеросил)	антифрикційна речовина
Крохмаль картопляний	розпушувач, зв'язувальна речовина (у складі крохмального клейстеру)
Лактози моногідрат	наповнювач, формоутворювач
Метилцелюлоза	зв'язувальна речовина
Мікрокристалічна целюлоза 102	наповнювач, формоутворювач
Prosolv 90	наповнювач, формоутворювач
Мікрокристалічна целюлоза 200	наповнювач, формоутворювач
Маніт (партек 200)	антифрикційна речовина

Продовж. табл. 2.1

Полівінілпіролідон	зв'язувальна речовина
Кальцію дигідрофосфат безводний	наповнювач, формоутворювач
Натрій кроскармелоза	розпушувач
Поліплаздон XL 10	розпушувач, зв'язувальна речовина
Неусилін	вологоадсорбент, наповнювач,
ПЕГ 4000	антифрикційна речовина

## 2.2. Методи оцінки фармакотехнологічних характеристик отриманих порошків та оцінки показників якості отриманих таблеток.

При проведенні досліджень використовували:

*Текучість порошків.* Текучість є одним з найважливіших параметрів, які безпосередньо впливають на всі технологічні процеси при одержанні таблеток. Визначення текучості проводили за методикою, наведеною в статті ДФУ [4]. Випробування дозволяє визначити здатність матеріалів, які складаються з твердих часток (порошків, гранул), текти у вертикальному напрямі за заданих умов [4].

*Вологопоглинання екстрактів сухих* визначали ваговим методом відстежуючи за зміною наважки, які витримували в ексикаторі при температурі 20°C та відносній вологості повітря 75% і 100%. Відносну вологість створювали за допомогою води і насиченими розчинами натрію гідрокарбонату і натрію хлориду.

*Дослідження стійкості таблеток до вологопоглинання.* Отримані таблетки спочатку зважували і поміщали в ексикатор при відносній вологості повітря 45% та 75% та температурі 25°C. Досліджували зразки кожну годину

протягом 6 год, потім – через 12 та 24 год, оцінювали зовнішній вигляд таблеток. За отриманою різницею в масі робили висновок щодо здатності зразків таблеток поглинати вологу, що відображали у відсотках.

*Визначення насипного об'єму та насипної густини* дозволяє встановити за наявних умов насипний об'єм та насипну густину сипучого матеріалу (порошків, гранул), здібність матеріалу до ущільнення, а також його об'єм і густину після усадки. Випробування проводили за методикою, наведеною в статті ДФУ [4].

Аналіз якісних характеристик одержаних таблеток проводили за показниками:

- зовнішній вигляд;
- середня маса;
- однорідність маси;
- стиранисть;
- стійкість до роздавлювання;
- розпадання.

*Зовнішній вигляд* отриманих таблеток визначали візуально при денному освітленні, відбираючи пробу із 20 таблеток. При дослідженні контролювали зовнішній вигляд, форму таблеток та рівномірність поверхні, переглядаючи таблетки на білому фоні.

*Середню масу таблетки.* Таблетки зважували на аналітичних (електронних) терезах 20 таблеток з точністю до 0,001 г, отриманий результат ділили на 20. Масу окремих таблеток визначали зважуванням окремо 20 таблеток з точністю до 0,001 г. При визначенні тільки дві таблетки з 20 можуть мати відхилення від середньої маси на величину більше 5% та жодна таблетка не може мати відхилення від середньої маси на величину більшу ніж  $\pm 10\%$ .

*Стираність* таблеток визначали шляхом використання барабану із зігнутою лопаттю. Таблетки ретельно знепилювали за допомогою м'якого

пензлика та зважували і поміщали у барабана. Після 100 обертів барабана таблетки знову обезпилювали. Якщо жодна з таблеток не мала ознак сколювання або тріщини їх зважували з точністю до міліграма. Стираність у відсотках визначали як втрату в масі у відсотках. Втрата в масі не повинна перевищувати 1%.

## **ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2**

1. В якості об'єктів дослідження були обрані: діючі речовини, модельні зразки таблеткових мас, що містять різні види та кількості допоміжних речовин – наповнювачів, зв'язувальних речовин і антифрикційних речовин, а також одержані таблетки на їх основі.

2. Для об'єктивної оцінки якісних характеристик та технологічних властивостей вихідної сировини, допоміжних речовин, таблеткових сумішей, та одержаних таблеток, а також визначення раціональних параметрів їх одержання використані сучасні фармакотехнологічні методи дослідження з використанням належного обладнання.

### **РОЗДІЛ 3**

## **РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ У ФОРМІ ТАБЛЕТОК ГІПОТЕНЗИВНОЇ ДІЇ З СУХИМИ ЕКСТРАКТАМИ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ**

Біодоступність ЛПІ залежить від розпадання, розчинення і вивільнення лікарських речовин (ЛР) з лікарської форми, тому оцінка зазначених фармакотехнологічних параметрів є обов'язковою при розробці складу нових препаратів, а також при контролі їх якості на виробництві [10].

Розробка технології таблеток розпочинається з вивчення властивостей вихідних діючих речовин, які багатьох випадках визначають раціональний спосіб таблетування та вибір асортименту допоміжних речовин і їх кількості.

Фармацевтична розробка лікарських засобів – це комплексне вивчення складу лікарських засобів і допоміжних речовин, підбір лікарських форм, оптимізація технологічних процесів, упаковки, перевірка показників якості, складання специфікації лікарських засобів. Вона цілеспрямовано визначає найважливіші етапи контролю в процесі виробництва та формує якість препарату. Ідеї та положення фармацевтичної розробки максимально надійно реалізуються шляхом запровадження у виробництво належних практик (GMP, GLP, GCP, GDP) [10].

### **3.1. Вивчення фізико-хімічних властивостей сухих екстрактів для розробки таблеток**

Для розробки раціональних технологічних параметрів і режимів одержання таблеток нами були вивчені кристалографічні характеристики та технологічні властивості сухих екстрактів. Проведені дослідження зображено на рис.3.1 та 3.2



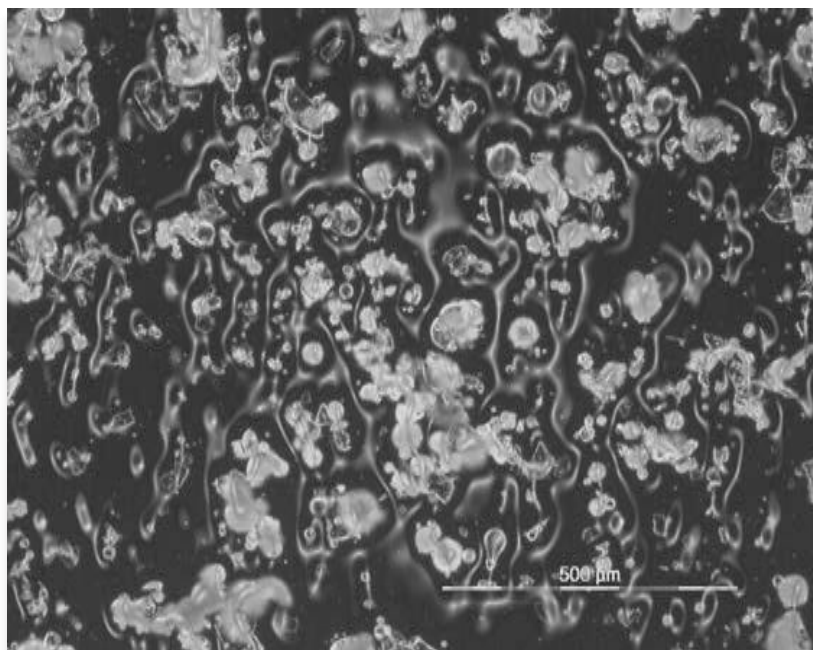


Рисунок 3.1. Оптична мікроскопія часток порошку сухого екстракту глodu

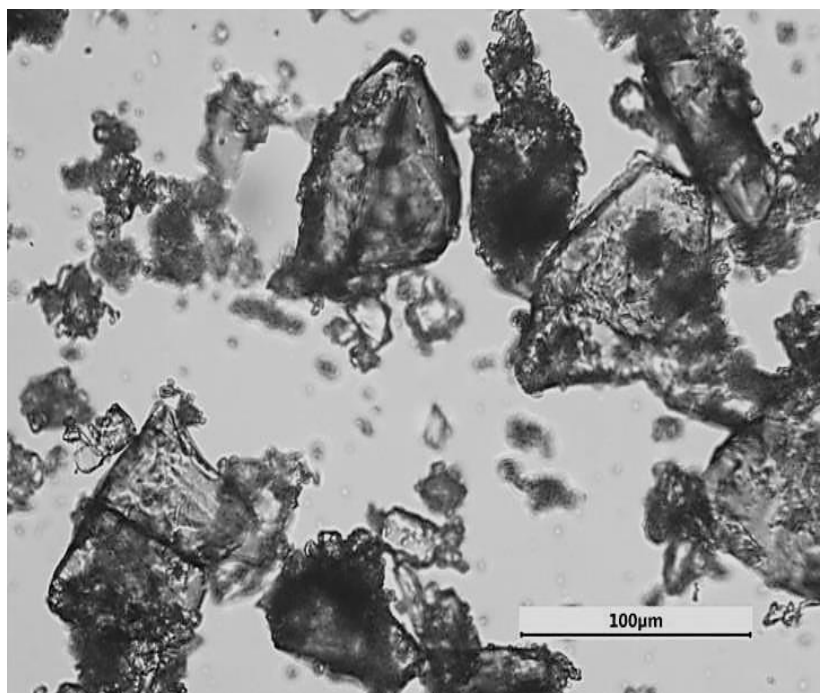


Рисунок 3.2. Оптична мікроскопія часток порошку сухого екстракту брусниці

За даними мікроскопічного аналізу встановили, що частки обох екстрактів мають анізодіаметричну форму. Встановлена форма часток дає можливість прогнозувати знижену текучість та необхідність її корегування у процесі вибору допоміжних речовин.

При розробці таблеток з сухими екстрактами серед показників, що впливають на технологічні характеристики у процесі отримання ЛЗ та його якість, вагоме місце відводиться вологосорбційним властивостям рослинних екстрактів, оскільки більшість з них є гігроскопічними.

Вологопоглинання, %

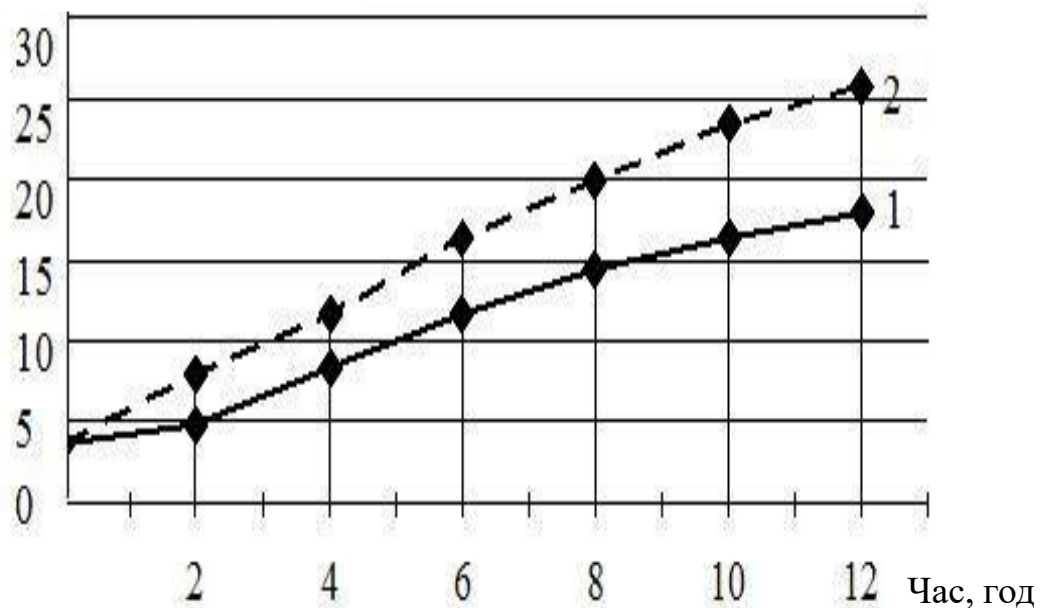


Рисунок 3.3. Вологопоглинання екстрактів сухих за умов відносної вологості повітря 75%, де 1 – екстракт глоду; 2 – екстракт брусниці

Результати проведених дослідження підтверджують гігроскопічність наведених екстрактів. Наступним етапом було вивчення фармакотехнологічних досліджень. Отримані дані наведені в табл.3.1.

Фармакотехнологічні дослідження сухих екстрактів показали, що вони мають задовільну текучість, але не задовільні показники спресовуваності, що вимагає використання допоміжних речовин для покращення пресуємості.

Таблиця 3.1.

## Фармакотехнологічні властивості екстрактів сухих

Компонент	екстракт сухий глоду	екстракт сухий брусниці	суміш діючих речовин
Текучість, с/100 г	19,56±0,28	29,12±0,21	24,34 ± 0,13
Насипна густина, г/см <sup>3</sup>	0,605±0,002	0,488±0,004	0,552±0,003
Густина після усадки, г/мл	0,720±0,004	0,560±0,002	0,64±0,010
Кут природного скосу, градуси	32,20±0,58	28,20±0,25	30,20±0,31
Ступінь стисливості, %	8,24±0,53	7,14±0,34	7,69±0,23
Спресованість, Н	35,0 ± 1,02	25,0 ± 1,11	30,0 ± 1,22

Примітка. n = 5, P = 95 %

Спочатку ми до суміші додавали такі допоміжні речовини, як МКЦ 102, МКЦ 200, сахарозу та лактозу моногідрат та досліджували їх однорідність розподілу. Найкращі показники мав кальцію дигідрофосфат та лактоза моногідрат.

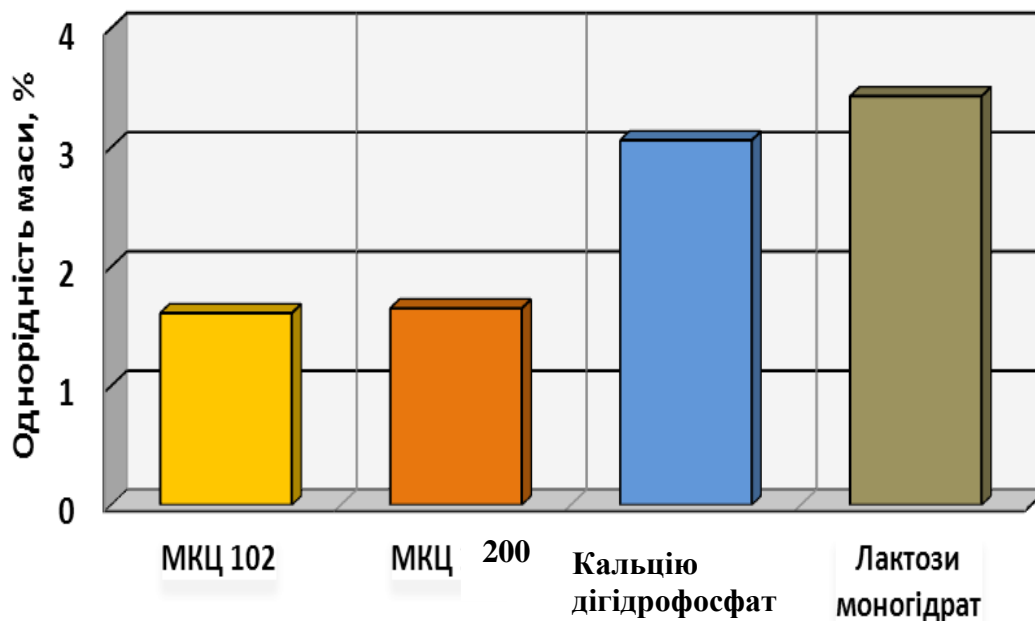


Рисунок 3.4. Вплив допоміжних речовин на однорідність маси

Наступним етапом ми вивчали вплив стійкості до роздавлювання в залежності від виду допоміжної речовини, які наведено на рис. 4.

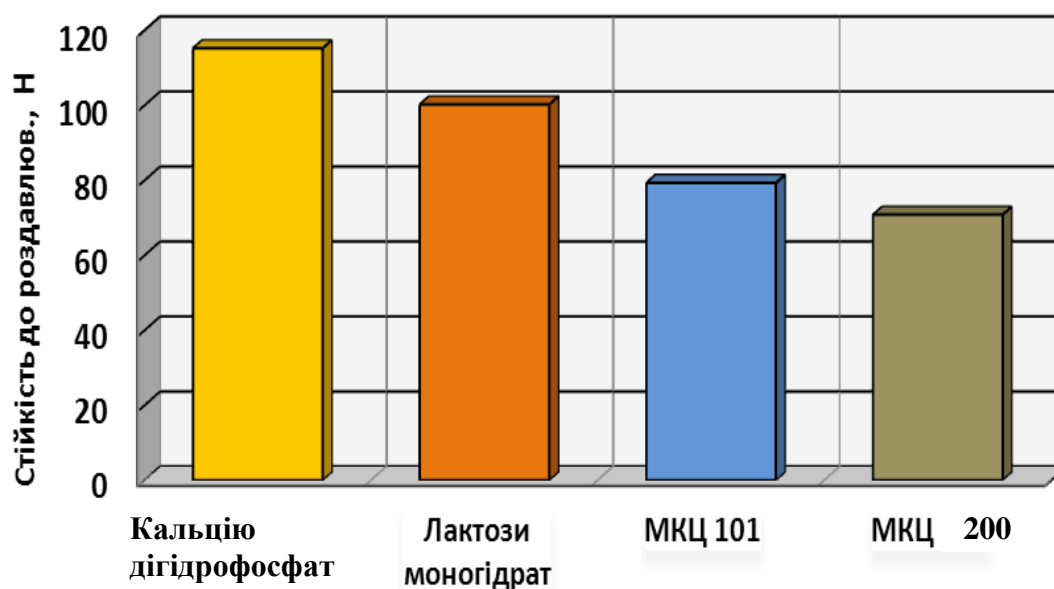


Рисунок 3.5. Вплив наповнювачів на стійкість до роздавлювання.

Одержані дослідження показали, що кращі показники мають таблетки до

складу яких входили сахароза, лактоза моногідрат та МКЦ 101.

Наступним етапом необхідно було вибрати розпушувач, тому до складу додавали наступні речовини: крохмалі (кукурудзяний, прежелатинізований), натрій карбоксиметилкрохмаль, натрій крохмальгліколят та натрій кроскармелоза. На рис. 3.6. наведено отримані дані.

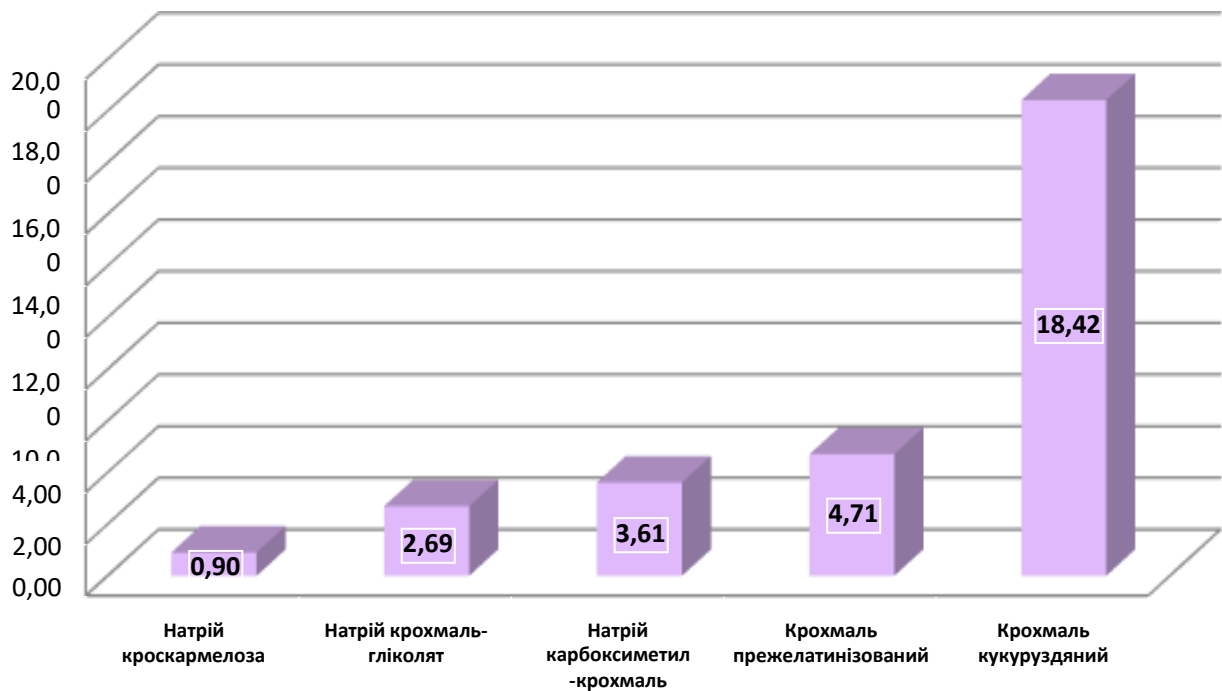


Рисунок 3.6 Вплив різних розпушувачів на розпадання таблеток

Найкращі результати розпадання таблеток отримали із натрій кроскармелозою. Майже однаковий результат мали таблетки із натрій карбоксиметилкрохмалем, натрій крохмальгліколятом та крохмалем прежелатинізованим. Найгірше розпадались таблетки із вмістом крохмалю кукурудзяного.

При використанні прямого пресування важливу роль має однорідність розподілення діючих речовин та допоміжних, що впливає на однорідність дозування. На рис. 3.7 зображено отримані дослідження.

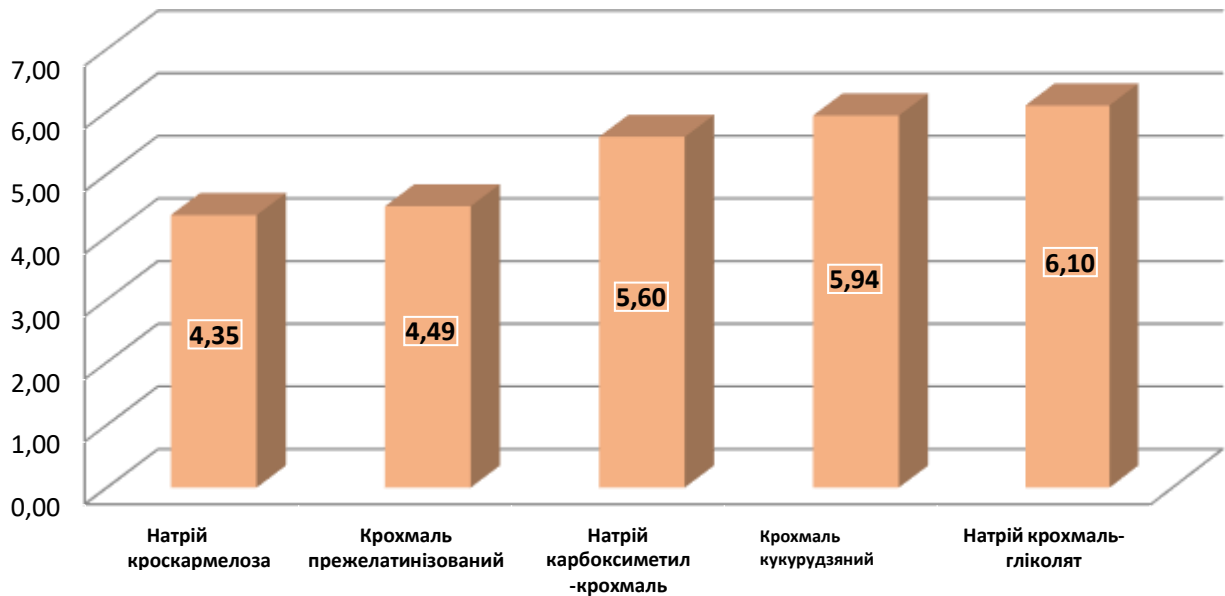


Рисунок 3.7. Вплив розпушувачів на однорідність таблеткової маси

Результати досліджень, представлені на рис. 3.7, показують, що із групи розпушувачів тільки натрій кроскармелоза та крохмаль прежелатинізований дозволяють отримати однорідність маси менше  $\pm 5\%$ .

В наступних дослідженнях нами було розглянуто вплив змащувальних речовин на текучість порошкових сумішей. Отримані дослідження зображено на рис. 3.8.

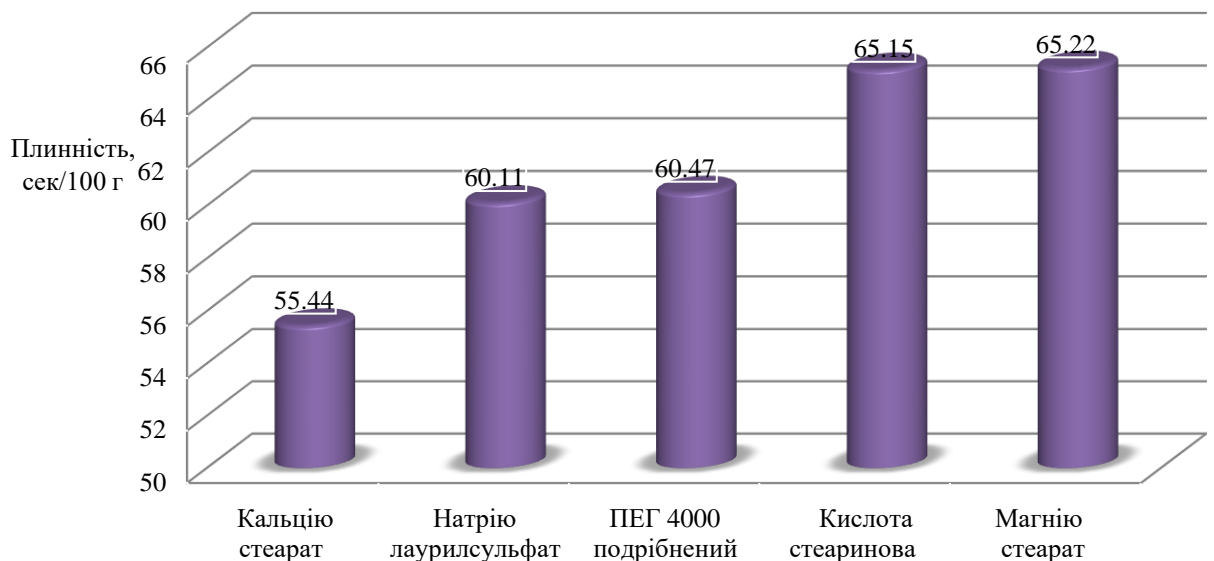


Рисунок 3.8. Вплив змащувальних речовин на текучість

Найменше значення текучості спостерігається при використанні магнію стеарату, який має перевагу перед натрію лаурилсульфатом і ПЕГ 4000 та суттєву перевагу перед кислотою стеариноюю та кальцію стеаратом. Відомо, що показники текучості тісно пов'язані з кутом укосу сумішей, отримані дані наведено на рис. 3.9.

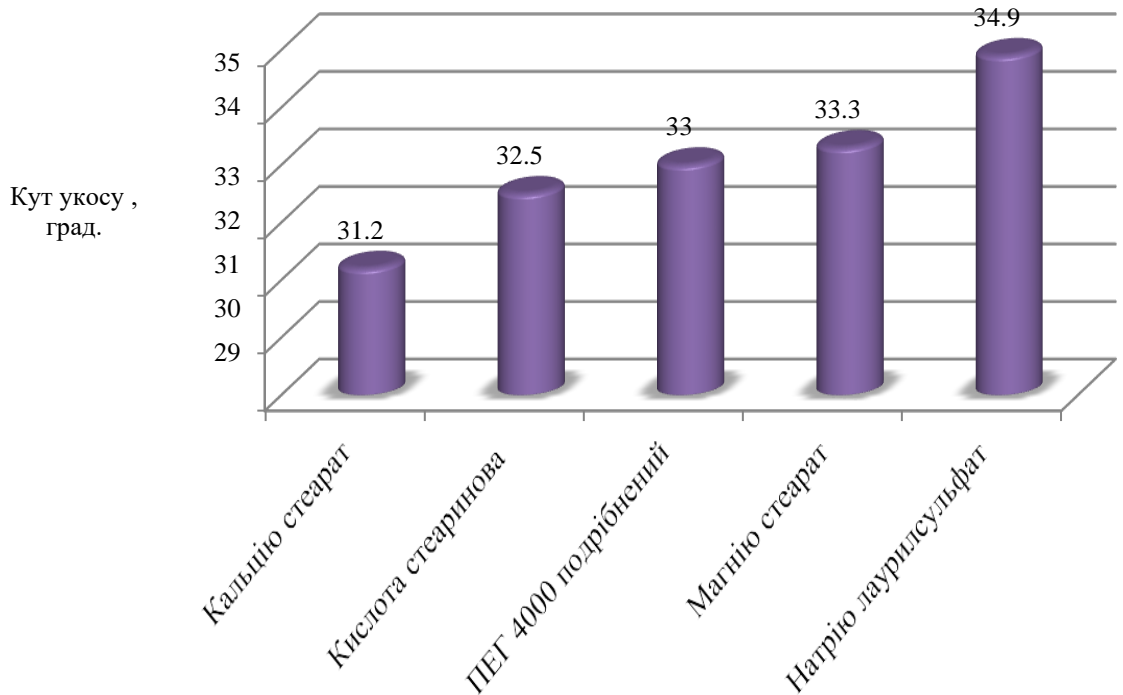


Рисунок 3.9. Вплив змащувальних речовин на кут укосу сумішей

З результатів досліджень, рис. 3.9 бачимо, що найменше значення кута укосу має кальцію стеарат, який переважає перед кислотою стеариноюю, ПЕГ 4000 і магнію стеаратом та суттєво має кращі значення перед натрію лаурилсульфатом.

В подальшому було вивчено вплив ковзних речовин на однорідність маси таблеток та стійкість до роздавлювання таблеток (рис. 3.10, 3.11).

На наведеному рис. 3.10 ковзні допоміжні речовини розміщені за впливом на однорідність маси. Найкращі показники отримали при

використанні неусиліну, якому поступаються крохмаль картопляний і тальк. Найгірше на однорідність впливають аеросил і крохмаль кукурудзяний.

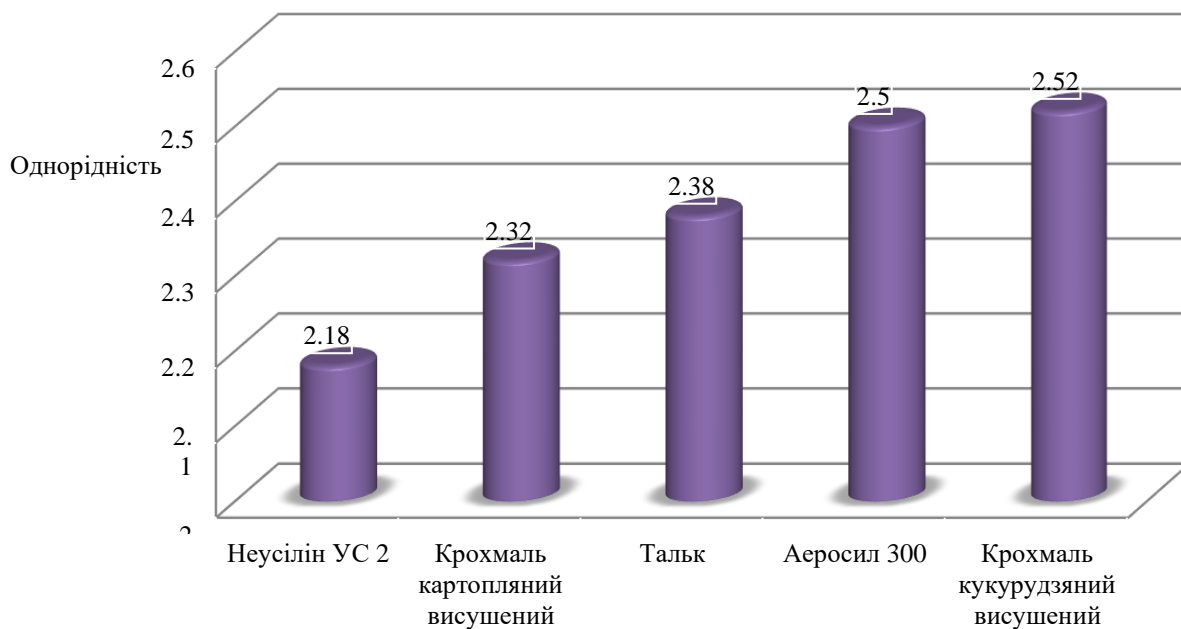


Рисунок 3.10 Вплив ковшних речовин на однорідність таблеткової маси

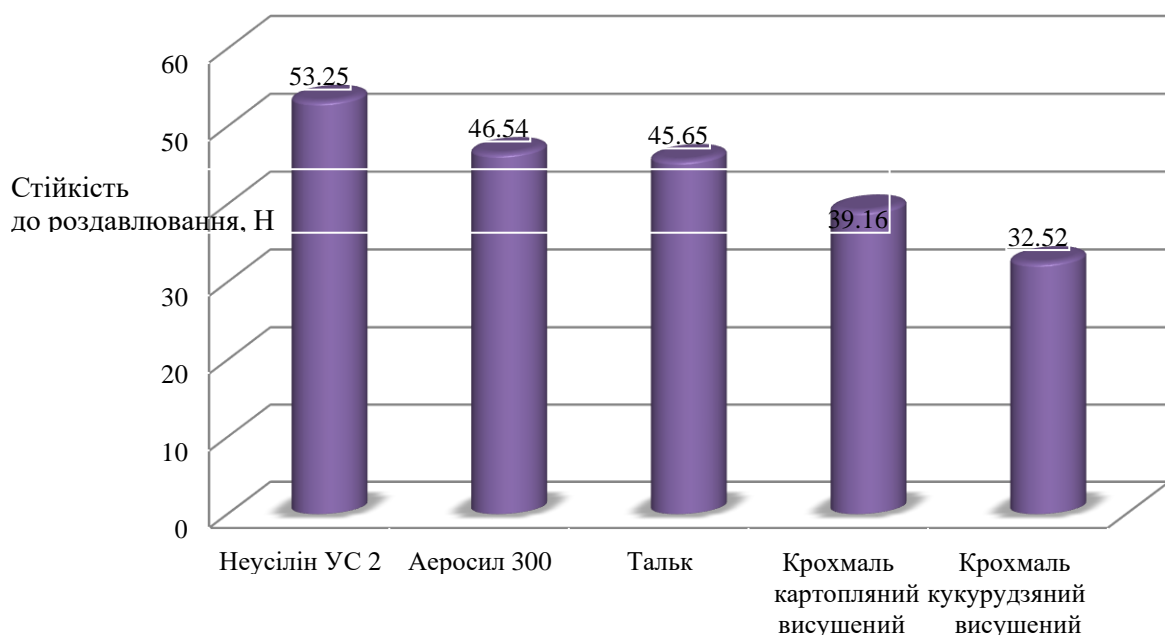


Рисунок 3.11. Вплив ковшних речовин на стійкість до роздавлювання таблеток



За впливом на стійкість таблеток до роздавлювання ковзні речовини слід розмістити в наступній послідовності: неусілін > аеросил > тальк > крохмаль картопляний > крохмаль кукурудзяний.

З метою встановлення оптимальної кількості натрію кроскармелози в таблетці, проводили вивчення його впливу на технологічні властивості таблеток (табл.3.2.).

Таблиця 3.2

Кількісні характеристики і технологічні властивості досліджуваних таблеток

Натрій кроскармелоза, %	Текучість таблеткової маси, с/100г зразку	Показники якості таблеток	
		Стійкість до роздавлювання, Н	Розпадаємість, хв.
1	31	40	15,2±1
2	37	45	12,5±1
3	38	48	10,2±1
5	42	52	6,4±1

Примітка: n=5, P=95%

Як показали проведені дослідження з табл.3.2., розпадаємість отриманих таблеток складала від 15 до 5 хв. Для досягнення оптимального розпаданя було додано до складу розпушувач – натрію кроскармелозу - 5%.

В результаті проведених досліджень було обрано допоміжні речовини для створення таблеток з сухими екстрактами глоду та брусниці. Таким чином, отримали наступний склад таблетки (табл. 3.3):

Таблиця 3.3.

## Склад таблеток

Речовина	Вміст, г
Екстракт сухий глоду	0,020
Екстракт сухий брусниці	0,020
МКЦ 102	0,062
Лактоза моногідрат	0,040
Натрію кроскармелоза	0,010
Кальцію дигідрофосфат безводний	0,040
Неусилін УС 2	0,006
Кальцію стеарат	0,0020
Середня маса	0,2000

### 3.2. Вимоги до процесу виробництва препаратів згідно правил GMP

Виробництво таблеток взагалі являє собою комплексну діяльність, пов'язану із сировиною і матеріалами, що застосовуються, та готовою продукцією, а також з виробничими, підготовчими, контрольними та допоміжними процесами та технологічним обладнанням, допоміжними системами і обладнанням та інженерними комунікаціями. Тому з метою визначення правильної технологічної стратегії необхідно встановити:

- Критичні параметри напівпродуктів та готового продукту
- Критичні операції та параметри процесу
- Критичні приміщення
- Критичні одиниці обладнання

#### 3.2.1. Критичні параметри напівпродукту та готового продукту

Це параметри, не відповідність яких призводить або може призвести до браку готового продукту.

До критичних параметрів напівпродуктів та готової продукції –таблеток відносяться усі показники якості, що наведені у аналітичній документації кожного лікарського препарату.

Залишкова кількість попереднього продукту є також критичним параметром. З метою досягнення цих параметрів необхідно, щоб усі вихідні речовини, первинні пакувальні та допоміжні матеріали, які контактують безпосередньо з продукцією, що випускається, відповідали своїм специфікаціям або вимогам, наведеним у нормативній документації.

### **3.2.2. Критичні операції та параметри процесів**

Це операції процесу, після зриву яких вже неможливо виправлення, а якість одержаного продукту не буде задовольняти необхідним вимогам. При недотриманні параметрів критичної операції можуть бути порушені фізичні, хімічні чи біологічні характеристики продукту, можлива фізична чи біологічна контамінація.

Критичний параметр процесу - це технологічний параметр, який чинить безпосередній вплив на характеристики продукту під час критичної операції або після неї та підлягає ідентифікації та регулюванню.

Критичні виробничі процеси та параметри виробництва таблеток на основі екстрактів сухих наведені у технологічних схемах виробництва кожного конкретного препарату. Розглянемо більш детально кожну операцію під кутом зору вимог GMP.

Відважування компонентів лікарських форм. Критичним параметром є точність та правильність відважування окремих компонентів, перехресне хімічне забруднення, мікробіологічна контамінація з навколишніх поверхонь, якість системи маркування, операції з наважками (ризик підміни матеріалів).

Просіювання сировини. Критичним є забруднення механічними частками, однорідність та розмір часток сировини, визначення вологи крохмалю.

Змішування компонентів. Критичними параметрами є кількість завантажених компонентів, час перемішування та кількість обертів змішувача.

Таблетування. Критичними параметрами є відповідність геометричних розмірів таблеток кожного конкретного препарату, а саме діаметр та висота, середня маса та однорідність маси таблеток, міцність до роздавлювання таблеток .

#### Фасування та пакування

Первинні пакувальні матеріали. Критичними параметрами є цілісність та маркування, візуальний контроль відсутності механічних забруднень. Оцінка можливого механічного забруднення та мікробіологічної контамінації від працюючого обладнання.

Фасування у контурну чарункову упаковку. Критичними параметрами є цілісність упакованих таблеток, правильність маркування, контроль заповнення чарункових упаковок, візуальний контроль герметичності упаковок.

Вторинна упаковка. Критичними параметрами є маркування пеналів, правильність надрукованої інформації, комплектність.

### ***3.2.3. Критичні приміщення***

Це приміщення, де продукт чи напівпродукт, первинна упаковка та інвентар, що контактують з продуктом, схильні до впливу навколишнього середовища. Це всі приміщення класу D, в яких здійснюється основні та допоміжні виробничі процеси.

### 3.2.4. Критичні одиниці обладнання

Це одиниці обладнання, що застосовуються у критичній операції та регулюючі або замірюючі критичні параметри процесу чи продукту.

Таким чином виконання усіх вищеперелічених положень та документальне їх підтвердження буде гарантувати те, що процеси, проведені в межах встановлених параметрів, будуть здійснюватися ефективно з відтворюваними результатами та будуть призводити до одержання лікарських препаратів, відповідних заздалегідь встановленим специфікаціям та характеристикам якості.

На рис. 3.12 наведено технологічну схему одержання таблеток.

### 3.3. Оцінка якості одержаних таблеток.

Контроль якості отриманих таблеток проводився згідно методик описаних у розділі 2. Результати наведені у табл. 3.3. За усіма показниками якості таблетки відповідають вимогам ДФУ.

Таблиця 3.3.

Показники якості одержаних таблеток

Параметри для дослідження	Результат
Зовнішній вигляд	Таблетки коричневого кольору без вкраплень
Середня маса, г	0,201±0,01
Однорідність маси (0,215-0,185г)	Відповідає
Стиранність (не більше 1%), %	0,22±0,01%
Стійкість до роздавлювання (Н)	61±0,05
Час розпадання, с	228±10

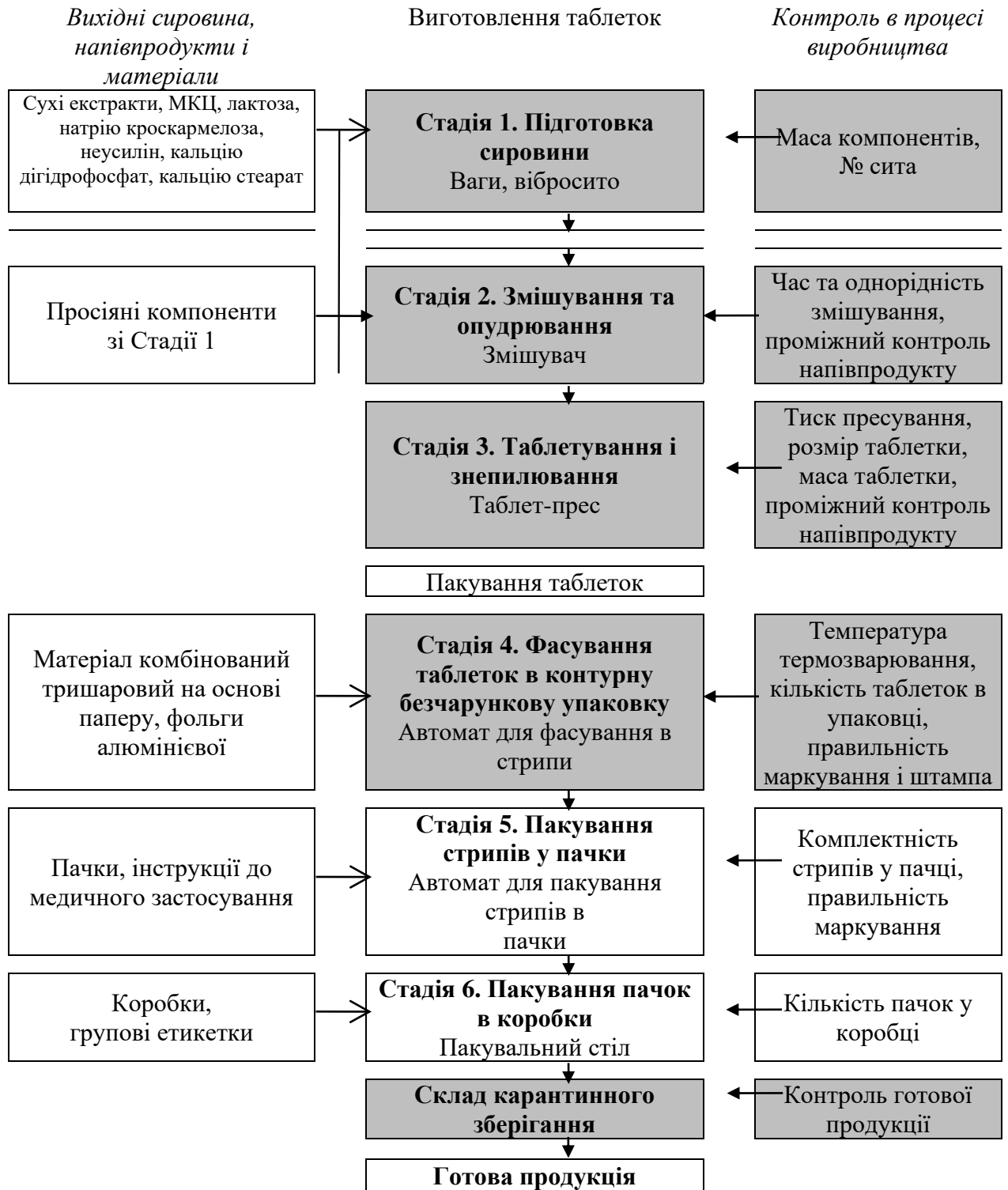


Рисунок 3.12. Технологічна схема виробництва таблеток

### ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Вивчені фізико-хімічні та фармакотехнологічні властивості екстрактів сухих рослинної сировини. Їх суміш показала незадовільні показники пресуємості.

2. Результати проведених досліджень дозволили обрати раціональний склад та технологію таблеток з екстрактами сухими глоду та брусниці. Для поліпшення технологічних властивостей суміші до складу таблеток було введено допоміжні речовини: МКЦ 102, натрію кроскармелоза, кальцію дигідрофосфат безводний, неусилін та кальцію стеарат.

3. Одержані таблетки відповідають вимогам ДФУ за всіма фармако-технологічними показниками. Запропоновано технологічну схему виробництва таблеток.

## ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Проаналізовано літературні джерела щодо розповсюдженості захворювань гіпертонічної хвороби. Розглянуті групи препаратів для лікування та рослини з гіпотензивною дією.
2. В якості об'єкта для проведення досліджень обрано субстанції: сухий екстракт глоду та брусниці.
3. Вивчено фізико-хімічні та фармакотехнологічні властивості обраних зразків субстанцій та вивчено вплив допоміжних речовин на показники таблеток. Встановлено раціональний склад таблеток та обрано метод прямого пресування для виробництва.
4. Розглянуто підходи до процесу виробництва препаратів згідно правил GMP. Отримані таблетки за усіма показниками відповідають вимогам ДФУ.



## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Артеріальна гіпертензія. Стандарти надання медичної допомоги лікарями первинної ланки (за матеріалами Настанови Європейського товариства з артеріальної гіпертензії/Європейського товариства кардіологів (ESC/ESH) 2018 р. з лікування артеріальної гіпертензії) // Укр. мед. часопис: Академія – дистанційна освіта on-line. – 2018. – Т. 5, № 1. – С. 127 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.umj.com.ua/article/131500/arterialna-gipertenziya-standarti-nadannya-medichnoyi-dopomogi-likaryami-pervinnoyi-lanki-za-materialami-nastanovi-yevropejskogo-tovaristva-z-arterialnoyi-gipertenziyi-yevropejskogo-tovaristva-kardio#list>
2. Бочков ПО, Шевченко РВ, Литвин АА, Колыванов ГБ, Жердев ВП. Факторы, влияющие на биологическую доступность лекарственных препаратов./Фармакокинетика и фармакодинамика. 2016;1:12-20.
3. Глід криваво-червоний. Режим доступу: [https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D0%BB%D1%96%D0%B4\\_%D0%BA%D1%80%D0%B8%D0%B2%D0%B0%D0%B2%D0%BE-%D1%87%D0%B5%D1%80%D0%B2%D0%BE%D0%BD%D0%B8%D0%B9](https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D0%BB%D1%96%D0%B4_%D0%BA%D1%80%D0%B8%D0%B2%D0%B0%D0%B2%D0%BE-%D1%87%D0%B5%D1%80%D0%B2%D0%BE%D0%BD%D0%B8%D0%B9)
4. Державна Фармакопея України: в 3 т. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків, 2015. Доп. 2. 1128 с.
5. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / авт.уклад.: І.М. Перцев, Д.І. Дмитрієвський, В. Д. Рибачук та ін. ; за ред. І.М. Перцева. - Х.: Золоті сторінки, 2010. - 600 с.
6. Ежнед МА, Тригубчак ОВ,Groшовий ТА. Сучасний стан

створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 18. Особливості застосування та характеристика дезінтеграторів при виробництві таблеток. Фармацевтичний часопис. 2015;2:130-5.

7. Компендіум – лікарські препарати. АТС-класифікація [Інтернет]. Morion1999-2018.[цитовано 2016 Січ 20]. Доступно на: <http://compendium.com.ua/atc>

8. Лапшин ОВ. Комбінована антигіпертензивна терапія - сучасний тренд лікування. Ліки України. 2013;1:30-7.

9. Мінарченко В.М., Гарник Т.П. Ресурсна значущість видів лікарських рослин України. *Фітотерапія*. 2013. №4. С. 37-40

10. МОЗ України. (2011). СТ-Н 42-3.0:2011. Настанова. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8). Київ, 42 с.

11. Морозова ТЕ, Андреев МДК. Фиксированные комбинации в лечении артериальной гипертензии - реальный путь улучшения контроля артериального давления. Системные гипертензии. 2015;12(3):25-9.

12. Полуйчак Н. Ю., Демчук М. Б., Юр'єва О. О. та ін. Дослідження асортименту антигіпертензивних препаратів, що представлені на фармацевтичних ринках України та Польщі // Фарм. часопис. 2015. – № 3. – С. 34–39. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2015.3.4943>

13. Рубан ОА, Куценко СА, Маслій ЮС. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність. Харків: Золоті сторінки; 2016. 720 с.

14. Сайт Державного реєстру лікарських засобів України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/>

15. Симоненко Н. А., Подгайна М. В., Немченко А. С. та ін. Ретроспективний аналіз фармацевтичного ринку кардіологічних препаратів

в Україні за 2016–2020 роки // Фармац. журн. – 2021. – Т. 76, № 3. – С. 14–24.  
<https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.21.02>

16. Сіренко ЮМ, Рековець ОЛ, Доброход АС. Оцінка впливу моно- та комбінованої антигіпертензивної терапії дигідропіридиновими та негідропіридиновими антагоністами кальцію та показники офісного артеріального тиску та артеріального тиску при добовому моніторингу у пацієнтів із м'якою та помірною артеріальною гіпертензією. Артеріальна гіпертензія. 2016;1(45):45-66.

17. Трави від гіпертонії - народні рецепти. Лікування підвищеного тиску зборами і сечогінними травами. Режим доступу: <https://paralleli.if.ua/2907-travi-vid-gipertoniyi-likarski-roslini-i-zbori-shcho-znizhuyut-tisk-i-sechoginni.html>

18. 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(26):137-41.

19. Шолойко Н. В., Гончар А. О. Порівняльний аналіз асортиментного переліку лікарських засобів для лікування артеріальної гіпертензії згідно з вітчизняними та міжнародними клінічними настановами // Фармац. журн. – 2022. – Т. 77, № 1. – С. 31–39. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.22.03>

20. Юр'єва ОО. Дослідження асортименту допоміжних речовин та визначення типу технології при виготовленні комбінованого твердого лікарського засобу з валсартаном. Фармаком. 2016;4:40-3.

21. Gradman AH. Strategies for combination therapy in hypertension. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2012;21(5):486-91.

22. International Society of Hypertension, Hypertension Clinical Practice Guidelines (ISH 2020), Medscape, May 2020. – URL: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>

23. Kishore S. P., Salam A., Rodgers A. et al. Fixed combinations for hypertension // *Lancet*. – 2018. – V. 392, Iss. 10150. – P. 819–820. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31814-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31814-2)
24. Maltais M, Vargas R, DiPaolo T. Development of a new formulation for directcompression of a natural product. *Journal of Pharmaceutical Technology & Drug Research*. 2015;4(2):1-6.
25. Parati G., Kjeldsen S., Coca A. et al. Adherence to single-pill versus free-equivalent combination therapy in hypertension: a systematic review and meta-analysis // *Hypertension*. – 2021. – V. 77, N 2. – P. 692–705. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15781>
26. Rea F., Corrao G., Merlino L. et al. Two-Drug Fixed-Dose combination as initial antihypertensive treatment strategy confers higher medication adherence compared to monotherapy // *J. Hypertension*. – 2021.
27. STEPS: prevalence of noncommunicable disease risk factors in Ukraine 2019. – Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2020. – Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336642/WHO-EURO-2020-1468-41218-56060-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
28. Terenda N., Petrashyk Y., Slobodian N. et al. Morbidity and prevalence of cardiovascular diseases in Ukraine: trends and forecasts until 2025 // *Georgian Med. News*. – 2018. – V. 9, N 282. – P. 79–82.
29. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) // *Eur. Heart J*. – 2018. – V. 39, N 33. – P. 3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
30. Zhou B., Perel P., Mensah G. A. et al. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension // *Nat. Rev. Cardiol*. – 2021. – N 18 (11). – P. 785–802. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00559-8>

## ДОДАТКИ

**ДОДАТОК А**

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

**YOUTH PHARMACY SCIENCE**

**МАТЕРІАЛИ  
ІІІ ВСЕУКРАЇНСЬКОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ  
КОНФЕРЕНЦІЇ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ**

**7-8 грудня 2022 року  
м. Харків**

**Харків  
НФаУ  
2022**

**Матеріали та методи.** Для досліджень використовували висушену та подрібнену сировину безсмертків однорічних, хости прямолистої та пупавки красильної, яку заготовляли влітку 2021 р. у Харківській області.

Кількісний вміст флавоноїдів у сировині хости прямолистої, безсмертків однорічних та пупавки красильної визначали методом абсорбційної спектрофотометрії при довжині хвилі 410 нм у перерахунку на рутин та абсолютно суху сировину. При проведенні експерименту використовували методику монографії «Пижма квітки» ДФУ 2.1.

**Результати дослідження.** За результатами дослідження встановлено, що найбільше флавоноїдів накопичувалося у квітках безсмертків однорічних та квітках хости прямолистої –  $2,89 \pm 0,07$  та  $2,27 \pm 0,06$  % відповідно. У траві безсмертків однорічних ( $1,66 \pm 0,04$  %) та квітках пупавки красильної ( $1,73 \pm 0,04$  %) цих БАР містилося майже в 1,7 раз менше, ніж у квітках безсмертків однорічних. Вміст флавоноїдів у листі хости прямолистої та траві пупавки красильної був майже на одному рівні і не перевищував 1,34 %.

**Висновки.** Одержані результати поглиблюють знання стосовно хімічного складу сировини безсмертків однорічних, хости прямолистої, пупавки красильної і будуть використанні для її стандартизації.

## ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТАБЛЕТОК ҐПОТЕНЗІЙНОЇ ДІЇ З РОСЛИННИМИ ЕКСТРАКТАМИ

Блажиевська С. В.

Науковий керівник: Сліпченко Г. Д.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

galinaslipchenko@ukr.net

**Вступ.** Серцево-судинні захворювання є основною причиною смертності у всьому світі. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я, щорічні втрати досягають більше 18 млн. осіб, що складає 30% усіх випадків смерті. Основним фактором ризику ІХС є гіпертонічна хвороба.

Від наявності високоефективних конкурентоспроможних лікарських засобів вітчизняного виробництва залежить ефективність надання лікарської допомоги населенню України. Особливо це стосується лікарських засобів, що застосовуються для лікування захворювань серцево-судинної системи, а саме, артеріальної гіпертензії. Особливий інтерес дослідників спостерігається до препаратів з рослинної сировини.

При розробці таблеток дослідники враховують фізико-хімічні та фармакотехнологічні властивості діючих речовин – активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) та ретельно обирають допоміжні речовини.

Для проведення досліджень в якості діючих речовин було обрано екстракт сухий глоду та брусниці. Глід знайомий усім, оскільки він поширений у Європі, Азії, Північній Америці та Північній Африці. Відомо про корисний склад (вітамін А, Е, К, пектини, каротин, органічні кислоти, поліфеноли – потужні антиоксиданти), плодів, листя, квітів і, навіть, кори чагарника. Крім антиоксидантних властивостей, глід характеризується протизапальними, судинорозширювальними, пребіотичними, седативними властивостями. Сухий екстракт листя

**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

**ЗАВДАННЯ  
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ**

**Світлани БЛАЖИЄВСЬКОЇ**

1. Тема кваліфікаційної роботи «Обґрунтування складу таблеток гіпотензивної дії з рослинними екстрактами» 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: екстракти сухі глоду та брусниці, допоміжні речовини: формоутворювачі, антифрикційні, вологоадсорбенти, таблеткові суміші та готові таблетки.
4. Зміст пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити) вступ, дослідження літератури, методи і об'єкти дослідження, експериментальна частина та висновки.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень) робота таблиць - 6, рисунків – 15.



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.	Асортимент препаратів гіпотензивної дії. Особливості вибору допоміжних речовин при прямому пресуванні. Оформлення розділу 1.	вересень-жовтень 2022 р.	<b>виконано</b>
2.	Загальноприйняті методи дослідження та розгляд об'єктів дослідження. Методи оцінки фармакотехнологічних характеристик отриманих порошків та оцінки показників якості таблеток. Оформлення розділу 2.	жовтень – листопад 2022 р.	<b>виконано</b>
3.	Розробка складу та технології лікарського препарату у формі таблеток гіпотензивної дії з сухими екстрактами рослинної сировини. Оформлення розділу 3.	листопад-грудень 2022 р.	<b>виконано</b>

Здобувач вищої освіти

\_\_\_\_\_ Світлана БЛАЖИСЬКА

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.	Блажиевська Світлана Володимирівна	Обґрунтування складу таблеток гіпотензивної дії з рослинними екстрактами	Rationale for the composition of hypotensive tablets with plant extracts	доц. Сліпченко Г. Д.	доц. Буряк М. В.

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

*Вірно: пров. фахівець деканату*

*Н. В. Фоменко*

---

## **ВИСНОВОК**

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі здобувача вищої освіти № 110117 від «19» грудня 2022 р.**

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Блажіївської Світлани Володимирівни, 5 курсу, 4-Б групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Обґрунтування складу таблеток гіпотензійної дії з рослинними екстрактами / Rationale for the composition of hypotensive tablets with plant extracts», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіїляції).

**Голова комісії,  
професор**



**Інна ВЛАДИМИРОВА**

**3%**

**13%**

**ВІДГУК**

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

**Світлани БЛАЖИЄВСЬКОЇ**

**на тему: «Обґрунтування складу таблеток гіпотензивної дії з рослинними  
екстрактами»**

**Актуальність теми.** Фітопрепарати традиційно застосовуються з лікувальною метою не тільки на території нашої країни, а й по всьому світу, в тому числі в терапії серцево-судинних захворювань. Історично використання екстрактів рослин у медицині зазвичай позитивно впливало на самопочуття пацієнта. Вибір нових об'єктів дослідження для створення нових препаратів є актуальним питанням.

**Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.**

Проведено аналіз даних наукової літератури щодо існуючих препаратів з гіпотензивною дією та вивчено рослини які володіють цією дією. Розглянуто метод прямого пресування, як найбільш економічний метод отримання таблеток. Проведено вибір допоміжних речовин з метою отримання таблеток з екстрактами сухими: глоду та брусниці.

**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 Світлани БЛАЖИЄВСЬКОЇ відповідає усім вимогам, що висуваються до кваліфікаційних робіт, і може бути представлена до захисту до Екзаменаційної комісії Національного фармацевтичного університету.

Науковий керівник \_\_\_\_\_

Галина СЛІПЧЕНКО

«7» грудня 2022р.

**РЕЦЕНЗІЯ**

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

**Світлани БЛАЖИЄВСЬКОЇ**

**на тему: «Обґрунтування складу таблеток гіпотензивної дії з рослинними  
екстрактами»**

**Актуальність теми.** Лікарські рослини є джерелом широкого спектра речовин: фенольних, азотистих сполук, вітамінів, терпеноїдів та інших вторинних метаболітів, яким притаманна висока біологічна активність (антиоксидантна, протизапальна, протипухлинна, антимуtagenна, антиканцерогенна, антибактеріальна, противірусна тощо). Кваліфікаційна робота присвячена розробці складу та технології виробництва таблеток з сухими екстрактами глоду та брусниці.

**Теоретичний рівень роботи.** Сприятливі ефекти глоду були відзначені при багатьох ССЗ, включно з артеріальною гіпертензією, гіперліпідемією, аритмією і застійною серцевою недостатністю. Тому автором влучно обрано саме поєднання екстракту сухого глоду та брусниці. Автором обґрунтовано вибір допоміжних речовин при створенні лікарського засобу у формі таблеток методом прямого пресування. Вивчено фармакотехнологічні властивості діючих речовин та таблеткових сумішей.

**Пропозиції автора з теми дослідження..** Здобувачем вищої освіти запропоновано використовувати у складі таблеток наступні допоміжні речовини: МКЦ 102, натрію кроскармелоза, кальцію дигідрофосфат безводний, неусилін та кальцію стеарат.

**Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.** Наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані у роботі, базуються на експериментальних даних і є логічними та послідовними.

**Недоліки роботи.** Слід зауважити, що у тексті зустрічаються граматичні помилки та невдалі вирази.

**Загальний висновок і оцінка роботи.** Кваліфікаційна робота Світлани БЛАЖИЄВСЬКОЇ за результатами досліджень і виконаному об'ємі може бути представлена до захисту до Екзаменаційної комісії НФаУ.

Рецензент

\_\_\_\_\_

доц. Марина БУРЯК

«15» грудня 2022 р.

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
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.І., 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)-4Б Світлану БЛАЖИЄВСЬКУ про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційної роботи на тему: «Обґрунтування складу таблеток гіпотензивної дії з рослинними екстрактами» (Керівник: д.фарм.н., доцент Галина Сліпченко).

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

**УХВАЛИЛИ:** рекомендувати до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційну роботу здобувачки вищої освіти фармацевтичного факультету групи Фм18(4,6)-4Б Світлана БЛАЖИЄВСЬКА на тему: «Обґрунтування складу таблеток гіпотензивної дії з рослинними екстрактами».

**Голова**

**Завідувачка кафедри ЗТЛ**

**Олена РУБАН**

**Секретар**

**Тетяна ПОНОМАРЕНКО**

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**ПОДАННЯ  
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ  
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Світлана БЛАЖИЄВСЬКА до захисту кваліфікаційної роботи

за галуззю знань 22 Охорона здоров'я

спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація

освітньою програмою Фармація

на тему: «Обґрунтування складу таблеток гіпотензивної дії з рослинними екстрактами».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету \_\_\_\_\_ / Микола ГОЛІК /

**Висновок керівника кваліфікаційної роботи**

Здобувач вищої освіти Світлана БЛАЖИЄВСЬКА в процесі роботи провела літературний пошук рослин з гіпотензивною дією та обрала діючі речовини у вигляді екстрактів сухих глоду та брусниці. Обрані допоміжні речовини та використано метод прямого пресування для отримання таблеток. Здобувач вищої освіти Світлана БЛАЖИЄВСЬКА допускається до захисту кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Керівник кваліфікаційної роботи

\_\_\_\_\_

Галина СЛІПЧЕНКО

«7» грудня 2022 року

**Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу**

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Світлана БЛАЖИЄВСЬКА 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

« 11 » лютого 2023 р

З оцінкою \_\_\_\_\_

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

\_\_\_\_\_ /Лена ДАВТЯН/