

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН У
СКЛАДІ ОРОДИСПЕРСНИХ ТАБЛЕТОК АНТИДІАРЕЙНОЇ ДІЇ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи Фм18(4,6)-3Б
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Світлана ПАРЕНЮК

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
заводської технології ліків, к. фарм. н., доцент
Ірина КРИКЛИВА

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
технологій фармацевтичних препаратів, к. фарм.н.,
доцент Ірина САЙКО

Харків – 2023 рік

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота містить 45 сторінок, 3 таблиці, 12 рисунків, список літератури з 52 найменувань.

З метою розробки складу ородисперсних таблеток в якості активного фармацевтичного інгредієнту було обрано субстанції природного походження – сухі екстракти злинок канадської та кірок гранату звичайного. В якості наповнювача був обраний – ЕФ-мелт, коригент смаку – Гален ІК, змащувальна речовина – магнію стеарат. Обґрунтовано технологію одержання ородисперсних таблеток для лікування діареї.

Ключові слова: діарея, ородисперсні таблетки, сухий екстракт злинок канадської, сухий екстракт кірок гранату звичайного, ЕФ-мелт, Гален ІК, магнію стеарат, склад, технологія.

ANNOTATION

Qualification work contains 45 pages, 3 tables, 8 figures, a list of references of 52 titles.

In order to develop the composition of orodispersible tablets, substances of natural origin were selected as the active pharmaceutical ingredient - dry extracts of Canadian sloe and common pomegranate peels. EF-melt was selected as a filler, taste corrector was Galen IC, and magnesium stearate was chosen as a lubricant. The technology of obtaining orodispersible tablets for the treatment of diarrhea is substantiated.

Key words: diarrhoea, orodispersible tablets, dry extract of Canadian sedge, dry extract of common pomegranate peels, EF-melt, Galen IR, magnesium stearate, composition, technology.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	8
1.1. Етіопатогенез діареї, причини та класифікація.....	8
1.2. Сухі екстракти та сучасний стан їх виробництва.....	14
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1.....	20
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	21
2.1. Об'єкти досліджень.....	21
2.2. Методи досліджень.....	28
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2.....	33
РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН У СКЛАДІ ОРОДИСПЕРСНИХ ТАБЛЕТОК АНТИДІАРЕЙНОЇ ДІЇ.....	34
3.1. Аналіз фармацевтичного ринку препаратів для лікування діареї	34
3.2. Дослідження фармако-технологічних характеристик сухих екстрактів злинки канадської та кірок гранату звичайного	37
3.3. Обґрунтування вибору допоміжних речовин у складі ородисперсних таблеток для лікування діареї	38
3.4. Розробка технології промислового виробництва ородисперсних таблеток методом прямого пресування для лікування діареї.....	41
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3.....	44
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	45
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	46
ДОДАТКИ.....	52

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт;

БАР – біологічно активна речовина;

ДФУ – Державна фармакопея України;

ЛЗ – лікарський засіб;

ЛФ – лікарська форма;

ЛП – лікарський препарат;

ЛРС – лікарська рослинна сировина;

ЛФ – лікарська форма;

НД – нормативна документація;

ОДТ – ородисперсні таблетки;

ВР – Британська фармакопея;

Ph Eur – Європейська фармакопея;

USP – Американська фармакопея.

ВСТУП

Актуальність проблеми дослідження.

Діарея є клінічним синдромом, що супроводжує багато захворювань шлунково-кишкового тракту. Особливо небезпечним є розвиток гострої діареї у дитячому віці, де протягом короткого часу вона може призвести до трагічних наслідків. У наш час діарея посідає друге місце серед причин дитячої смертності і щорічно у всьому світі вона забирає життя 1,8 млн. дітей, які гинуть здебільшого від зневоднення. Тому лікування діарейного синдрому має як самостійне значення, так й забезпечує підтримку функціонування організму загалом [4,11].

Застосування лікарських препаратів на основі лікарської рослинної сировини (ЛРС) не втрачає свого значення. Перевага надається рослинним лікарським засобам, які є безпечними для організму людини та на відміну від синтетичних лікарських засобів. Мають спорідненість до організму людини за біологічною природою, практично позбавлені негативної побічної дії і можуть тривалий час застосовуватись без формування звикання у пацієнтів [21,26].

Перспективною лікарською формою для лікування діареї є ородисперсні таблетки (ОДТ), які можуть застосовувати пацієнти, які зазнають труднощів при ковтанні, зручні для людей похилого віку та пацієнтів, прикутих до ліжка, які стикаються з труднощами при пероральному прийомі препаратів через тремор рук і таке явище як –дисфагія [1,25,30].

Тому, розробка ородисперсних таблеток вітчизняного виробництва з сухими екстрактами злинки канадської та кірок гранату звичайного для лікування діареї є актуальною проблемою як медицини так і фармації [17, 25,27].

Мета та завдання дослідження. Експериментальне дослідження з

вибору допоміжних речовин у складі ородисперсних таблеток для лікування діареї з сухими екстрактами злинки канадської та кірок гранату звичайного.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні задачі:

- проаналізувати наукову літературу і систематизувати дані відносно етіопатогенезу діареї;
- охарактеризувати сухі екстракти та привести сучасний стан виробництва екстракційних препаратів;
- провести маркетинговий аналіз ринку протидіарейних препаратів;
- розробити склад і технологію одержання ородисперсних таблеток з сухими екстрактами злинки канадської та кірок гранату звичайного;
- скласти технологічну схему виробництва ородисперсних таблеток для лікування діареї.

Об'єкт дослідження. Сухі екстракти злинки канадської та кірок гранату звичайного.

Предмет дослідження. Експериментальне дослідження з вибору допоміжних речовин у складі ородисперсних таблеток для лікування діареї.

Методи дослідження.

При виконанні кваліфікаційної роботи застосовані фізико - хімічні, фармако-технологічні дослідження, які дозволяють оцінити вхідні речовини і готову лікарську форму.

Апробація результатів дослідження і публікації. В збірнику наукових праць «Актуальні питання фармакології, клінічної фармакології та клінічної фармації», була опублікована робота на тему «Фармако-технологічні дослідження сухих екстрактів злинки канадської та кірок гранату звичайного з метою розробки ородисперсних таблеток для лікування діареї», де була доказана доцільність розробки ородисперсних таблеток для лікування діареї.

Структура та обсяг кваліфікації роботи. Кваліфікаційна робота

викладена 45 на сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, трьох розділів, загальних висновків, списку використаної літератури та додатків. Бібліографія включає 52 джерел літератури. Робота ілюстрована таблицями 3 та 12 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Етіопатогенез діареї, причини та класифікація



Дані статистичних досліджень ВООЗ свідчать, що діарея є найчастішою причиною звернення пацієнтів за медичною допомогою. У представників дорослого населення країн Європи та США трапляється в середньому по одному епізоду гострої діареї на рік. У світі щорічно реєструються 1-1,5 млрд випадків діареї різної етіології [11,17].

Діарея (diarrhoea; dia - рух через, + rhoia - істікання). Пронос - прискорена дефекація, коли кал має рідку консистенцію [13].

Причинами діарей можуть бути різні захворювання:

1. Функціональний характер (порушення моторики кишечника, перегодовування, дача неадекватного віку їжі тощо).
2. Спадково-конституційного характеру (різні ферментопатії, харчова алергія, ендокринопатія, новоутворення тощо).
3. Інфекційного характеру (віруси, бактерії, найпростіші тощо) [13].

Незважаючи на різноманітність збудників, здатних викликати гостре кишкове захворювання, діарея є головним клініко-патогенетичним синдромом. Від характеру діареї та її виразності, у хворого розвивається

зневоднення та електролітні розлади, що вимагають негайної корекції [20].

Етіологія діареї

У нормі в тонкій і товстій кишках абсорбується 99% води, що потрапляє в просвіт з рідинами, що приймаються, і з травним секретом - загальне рідинне навантаження досягає 9-10 л/добу. Навіть невелике зменшення (на 1%) кишкової абсорбції або підвищення секреції призводить до суттєвого підвищення вмісту води у просвіті та розвитку діареї. Виділяють цілу низку причин діареї. Три найбільш поширеними з них є: підвищення осмотичного навантаження, підвищення секреції/зниження абсорбції та зменшення часу/площі контакту з поверхнею, що всмоктує. У багатьох випадках відіграє роль не один, а два чи три механізми. Наприклад, при запальних захворюваннях кишечника діарея виникає внаслідок запалення слизової оболонки, ексудації та вироблення різних просекреторних субстанцій та бактеріальних токсинів, що порушують функції ентероцитів [11,20,24].

Осмотичне навантаження

Діарея розвивається при накопиченні в кишечнику неабсорбованих водорозчинних речовин, які залучають воду по осмотичному градієнту. До подібних речовин відносяться поліетиленгліколь, солі магнію (гідроксид і сульфати), натрію фосфат, що застосовуються як проносні. Осмотична діарея розвивається при непереносимості вуглеводів (наприклад, непереносимості лактози внаслідок дефіциту лактази). При вживанні великої кількості цукрових спиртів (наприклад, сорбітолу, манітолу, ксилітолу) або багатого фруктозою кукурудзяного сиропу, які включають як підсолоджувачі в кондитерські вироби, жувальну гумку, фруктові соки, можливий розвиток осмотичної діареї, так як цукрові спирти недостатньо добре абсорбуються. Лактулоза, що застосовується як проносний, може провокувати діарею завдяки тому ж механізму. Надмірне споживання певних продуктів здатне викликати осмотичну діарею [39,41].

Підвищення секреції/зниження абсорбції

Якщо секреція електролітів та води у кишечнику перевищує здатність всмоктування, розвивається діарея. Причини підвищення секреції - інфекції, порушення засвоєння жирів, вплив певних ліків та різних просекреторних речовин ендogenous та екзогенного походження. Інфекції (наприклад, гастроентерит) - найбільш поширені причини секреторної діареї. Інфекції разом із харчовим отруєнням - найчастіші причини гострої діареї (тривалістю < 4 днів). Більшість ентеротоксинів блокують обмін натрію-калію, який відіграє важливу роль в абсорбції води в тонкому та товстому кишечнику. Неабсорбований жир та жовчні кислоти (при синдромах мальабсорбції та після резекції підвздошної кишки) стимулюють секрецію в товстій кишці, викликаючи діарею [44].

Лікарські засоби можуть стимулювати кишкову секрецію безпосередньо (наприклад, хінідин, хінін, колхіцин, проносні-антрахінони, рицинова олія, простагландини) або опосередковано - пригнічуючи абсорбцію жиру (наприклад, орлістат) [28,44].

Різні ендокринні пухлини виробляють просекреторні речовини; до них відносяться ВІПоми (продукують вазоактивний інтестинальний пептид), гастриноми (гастрин), мастоцитоз (гістамін), медулярний рак щитовидної залози (кальцитонін та простагландини), карциноїд (гістамін, серотонін, поліпептиди). Деякі з цих медіаторів (зокрема, простагландини, серотонін та подібні речовини) також посилюють перистальтику тонкої та/або товстої кишки. Порушення поглинання солей жовчних кислот, що виникає при деяких розладах, може спричинити пронос, стимулюючи секрецію води та електролітів. Випорожнення мають зелений або оранжевий колір [4].

Зменшення часу/площі контакту з поверхнею, що всмоктує

Прискорення кишкового транзиту та зменшення площі поверхні ведуть до порушення абсорбції рідини та виникнення діареї. Основні причини - резекція або накладання анастомозів тонкої або товстої кишки, резекція шлунка, запальні захворювання кишок. Інші причини - мікроскопічний коліт

(колагеновий та лімфоцитарний), целиакія. Гіпертиреоз може викликати діарею через швидкий транзит вмісту ШКТ. Стимуляція активності гладком'язових клітин кишечника під впливом лікарських засобів (наприклад, антацидів, що містять магній, проносних, інгібіторів холінестерази, селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну) або гуморальних агентів (наприклад, простагландинів, серотоніну) також прискорює транзит [11,17].

Патогенез діарей

Патогенетично діареї можуть бути різних видів.

1. Осмотична діарея

Даний вид діареї викликають, як правило, ентеропатогенні віруси (ротавіруси, реовіруси та ін.). Пошкоджується функціонально активна поверхня апікальних ворсинок тонкої кишки. Ворсинки злущуються, це призводить до зменшення абсорбційної поверхні слизової оболонки, до зменшення дисахаридаз, Na^+ , K^+ , -АТФ-ази, глюкозостимульованого транспорту, збереження в просвіті кишечника осмотично активних дисахаридаз, затримки рідини в просвіті тонкої кишки та порушення реабсорбції води та солей [17,44].

Стілець - об'ємний, рідкий з елементами злущеного епітелію. За такого стільця втрачається велика кількість води: втрати Na^+ - не перевищуватимуть норму. Через 3-5 днів починають вироблятися секреторні Ig клас А, що сприятиме регенерації кишечника та відновленню її функції. Кількість Na^+ у стільці не більше норми ($\text{N} - 10-50$ ммоль/л) [24,41].

2. Секреторна діарея

Даний вид діареї спостерігається при холері, ешеріхіозі (ЕТКП). Нині розшифровано механізм дії холерних токсинів (СТ, ВІД, АСЕ). Холерний токсин (СТ) призводить до активації аденілциклази, що викликає цАМФ – залежне фосфорилування білків, в результаті збільшується транспорт хлоридів та натрію у просвіт кишки. Токсин ZOT (Zonula occludens toxin) у

зоні контакту з клітиною підвищує проникність слизової оболонки тонкої кишки, збільшується потік парацелюлярно. Додатковий холерний ентеротоксин ACE (Accessory cholera enterotocini), вбудовується в апікальну частину мембрани кишкового епітеліоциту, виконуючи транспортну функцію – перенесення хлоридів у просвіт кишки. Тим самим збільшуючи потік води. Стілець: об'ємний, рідкий. Таким стільцем втрачається велика кількість води та солей (калій, натрій, хлор, бікарбонати тощо). У стільці кількість натрію в 2-3 рази більша за норму (80-120 ммоль/л). Ентеротоксигенні ешеріхії (ЕТКП) виділяють ентеротоксин, що стимулює активацію цГМФ у клітині – ефект той самий [32].

3. Інвазивні діареї

Цей вид діарей викликають шигельози, сальмонели. В епітелії кишечника, збудник розмножується, викликаючи в ній запальні (набряк і гіперемію) та деструктивні зміни, що призводять до злущування мікрроворсинок ентероцитів, некрозів та виразок. Це призводить до порушення травлення та всмоктування; посилення секреції електролітів та води у просвіт кишечника. За рахунок простогландинів гальмується процес реабсорбції води та електролітів. Стілець менш об'ємний, менш водянистий, іноді мізерний, іноді з домішкою слизу та прожилок крові. За такого стільця втрачається однакова кількість води та електролітів. Кількість натрію у стільці 45-60 ммоль/л [17,32,44].

Завзята або затяжна діарея, так називається діарея, що триває понад 2 тижні (14 днів), етіологічно не пов'язана з конкретним збудником.

Причинами затяжних діарей можуть бути:

- а) персистування цієї інфекції;
- б) суперінфекція;
- в) активація нозокомінальної інфекції;
- г) розвиток дисбактеріозу кишечника;

д) функціональні розлади мембранного та порожнинного травлення [39,41,44].

Частою причиною розвитку діареї різного механізму є тривале застосування лікарських препаратів. Так, наприклад, добре відома антибіотикоасоційована діарея та антибіотикоасоційований коліт, які спричинені контамінацією *clostridium difficile* на тлі пригнічення росту нормальної мікрофлори. Ця діарея, по суті, є змішаною – ексудативною та секреторною. Діарея, викликана пропранололом - моторно-секреторна. Проносні препарати різних груп викликають секреторну або осмотичну діарею, які містять магній – осмотичну [17,39].

Лікарські препарати, здатні визвати гостру або хронічну діарею, мають наступний вигляд [12,28]:

- ❖ антибіотики;
- ❖ цитостатики та імуносупресори;
- ❖ колхіцин;
- ❖ нестероїдні протизапальні засоби;
- ❖ наперстянка та її препарати;
- ❖ хінідин;
- ❖ пропранолол;
- ❖ амлорид;
- ❖ тріамтерен;
- ❖ секреторні проносні (препарати сіни, жостеру, бісакодил);
- ❖ осмотичні проносні препарати (сольові, ксиліт, сорбіт, маніт, гліцерин);
- ❖ препарати простагландинів;
- ❖ магній, що містять антациди;
- ❖ препарати жовчних кислот (хено- та урсодеоксихолева кислота);
- ❖ літій [28].

Таким чином, діарея – це складний клініко-патогенетичний синдром,

що розвивається при гострих кишкових захворюваннях, що викликає значні зміни водноелектролітного балансу в організмі. Супроводжується значним навантаженням на травну систему, де також відбуваються порушення всіх видів травлення – порожнинного, мембранного та клітинного (вакуольне та піноцитоз), а також всмоктування [11,20,39].

1.2. Сухі екстракти та сучасний стан виробництва екстракційних препаратів

Сухі екстракти - це концентровані витяги з лікарської рослинної сировини, що представляють собою сипучі маси з вмістом вологи не більш 5%. Їх варто вважати найбільше раціональним типом екстрактів. Вони зручні в застосуванні, мають мінімально можливу масу. До вад сухих екстрактів відноситься їх висока гігроскопічність, внаслідок чого вони перетворюються в комоподібні маси і втрачають плинність [30,33,40].

Виділяють дві групи сухих екстрактів:

✓ з *лімітованою* верхньою межею діючих речовин (екстракти з *лімітованою* верхньою межею діючих речовин одержують із сировини, що містить високоактивні в біологічному відношенні сполуки. Ці екстракти повинні містити діючі речовини у строго визначеній кількості. Цього домагаються додаванням наповнювачів або змішуванням у визначених співвідношеннях екстрактів, що містять діючі речовини більше і менше норми. Як наповнювачі використовують - молочний цукор, глюкозу, декстрин, крохмаль картопляний і частіше їх додають до висушеного продукту на стадії розмелу) [30,40];

✓ екстракти з *нелімітованою* верхньою межею діючих речовин (ці екстракти одержують без додавання до них наповнювачів і одержують із лікарської сировини, що містить несильнодіючі речовини) [30,40].

Екстрагування лікарської рослинної сировини (ЛРС) – складний

масообмінний процес, який складається з кількох окремих процесів, які тісно переплітаються між собою, а саме:

- дифузії;
- осмосу;
- діалізу;
- розчинення;
- десорбції речовин [30,40].

Процес екстрагування починається з проникнення екстрагента в ЛРС, змочування речовин, які знаходяться всередині клітин та поступове їх розчинення і десорбції, потім відбувається дифузія крізь отвори клітинної оболонки, а закінчується процес - масопереносом речовин від поверхні матеріалу до розчину [30,40].

При екстрагуванні лікарської рослинної сировини важливими є такі параметри:

- вид екстрагента,
- співвідношення екстрагент-сировина;
- розміри частинок висушеної лікарської рослинної сировини (ЛРС);
- температурний режим;
- тривалість (час) екстрагування;
- гідродинамічні умови [30].

Науково доведено, що ефективність екстракції визначається рядом основних факторів, а саме:

✓ фармако-технологічними властивостями ЛРС (вологість, здрібненість сировини, насипна густина до та після усадки, коефіцієнти набухання та поглинання);

✓ природою екстрагента та умовами проведення процесу екстрагування [30].

Основною метою виробництва екстракційних препаратів є максимальне вилучення біологічно активних речовин (БАР) з клітин лікарської рослинної сировини (ЛРС) при мінімальному вмісті в екстракті баластних речовин, що

відбувається шляхом дослідження умов екстрагування, правильним підбором екстрагента і методу екстрагування [30,45].

Дуже важливо, щоб метод, який застосували дозволив отримати максимальну кількість продукту за достатньо короткий час та використати при цьому мінімальну кількість екстрагента, це дозволить знизити споживання електроенергії і мінімізувати потенційне зниження вмісту активних компонентів [30].

Кожен із вже існуючих методів екстракції має як свої переваги так і вади. Тому, продовжуються наукові дослідження з пошуку нових методів одержання екстрактів, при застосуванні яких можна було б максимально виснажити лікарську рослинну сировину та отримати екстракти з максимально кількістю БАР та мінімізувати виробничі затрати [30,45].

При екстракції надкритичною рідиною як екстрагент використовується вуглекислий газ (CO₂), який володіє унікальними властивостями:

- не токсичність;
- негорючість;
- відсутність залишків у кінцевому продукті;
- хімічна індиферентність;
- відсутність негативного впливу на навколишнє середовище та здоров'я працюючого персоналу [30].

Вуглекислий газ в надкритичному стані має критичну температуру 31,1°C і тиск 73,8 бар. У цих умовах він має високі коефіцієнти дифузії та низьку в'язкість, а також високу розчинювальну здатність [178, 131]. До переваг цього методу можна віднести - можливість здійснювати екстракцію при температурі навколишнього середовища, що запобігає термічній деструкції біологічно активних речовин. Недоліком методу - значні витрати на придбання спеціального обладнання [30,45].

Мікрохвильова екстракція (МЕ) – процес екстракції в якому використовують як екстрагент або воду або етанол, при якому покращення екстракції відбувається внаслідок зміни структури рослинних клітин, що

спричиняються електромагнітними хвилями (мікрохвилями є електромагнітні випромінювання з частотою від 0,3 до 300 ГГц). Ця мікрохвильова енергія надходить безпосередньо у частинки лікарської рослинної сировини через молекулярні взаємодії з електромагнітним полем за допомогою перетворення електромагнітної енергії в теплову. При даному методі екстрагування за короткий проміжок часу отримують високий вихід БАР, тому що градієнти концентрації і температури працюють в одному напрямку. Для даного метода важливим параметром є тип екстрагента, тому що він впливає на поглинання мікрохвильової енергії визначену коефіцієнтом потужності розсіювання. Екстрагент повинен бути спорідненим до БАР та здатним поглинати мікрохвильову енергію [30, 45].

Ультразвукова екстракція (екстрагування ЛРС із використанням ультразвукової енергії і механічного впливу, зумовлених ультразвуковим процесом). Відбувається покращенню проникнення екстрагента в клітини ЛРС за рахунок покращення масопереносу. До того ж , механічні ефекти руйнують біологічні клітинні стінки і відбувається вивільнення вмісту клітин. Наслідком процесу конденсації є ударні хвилі, виникнення яких відбувається при температурі близький до 55 °С і значенні тиску 50 МПа. І висока температура, і тиск, створюють мікро струми направлені до твердих поверхонь (трави чи стінки контейнера), коли відбувається розбивання бульбашок на наведених вище поверхнях. Цей метод має численні переваги:

- включаючи скорочення робочого часу;
- збільшення виходу і покращення якості екстракту [30,45].

Екстрагування прискоренням екстрагента проводиться при температурах від 50 до 200 °С і значеннях тиску між 10 та 15 МПа, що дає можливість підтримувати екстрагент у рідкому стані та в наслідок чого підвищує дифузію екстрагента і прискорює процес вилучення БАР. ЛРС з екстрагентом поміщають у закриту ємність всередині резервуару високого тиску. Цей метод частіше за все застосовується для термічно стійких речовин

і не підходить для термолабільних сполук (висока температура). Ці два фактори - підвищена температури та тиск і забезпечують більш ефективну та економічну екстракцію, зменшуючи час і кількість екстрагенту [30,45].

Екстракція гарячою водою належить до тієї ж категорії, що й процес екстрагування прискоренням екстрагенту. але в цьому методі застосовується гаряча вода для екстрагування замість органічного розчинника, що призводить до зниження витрат, тому що вода є самим дешевшим екстрагентом. З цим екстрагентом порівняно легше працювати і вона становить відносно меншу екологічну небезпеку. Вона є ефективною для екстрагування деяких ефірних олій, з яких потім є можливість виділяти найцінніші антиоксиданти у високій концентрації (~ 90 %) і за короткий проміжок часу [30, 45].

Вибір методу екстракції залежить від природи (стабільність, розчинність тощо) та кількості матеріалу. Метод екстракції повинен дати можливість максимально виснажити сировину, бути швидким, простим, економічним, екологічним [30].

Для термостійких БАР можна застосовувати екстракцію в апараті Сокслета або відгонку в киплячій воді, але протягом всього процесу екстракції слід контролювати і реєструвати температуру [30].

Тривалість екстрагування залежить від мети та характеру БАР. При недостатньому часі процесу екстрагування - неповне вилучення БАР, але при надто тривалому часі екстрагування - надмірно вилучатися небажані компоненти та/або руйнуватися біологічно активні речовини [26,45].

Кількість повторних циклів екстрагування, необхідних для повного виснаження бажаних компонентів, настільки ж важлива, як загальна тривалість екстракції, що слід контролювати та реєструвати [26,30].

Застосування нових технологій в процесі вилучення БАР дозволяють одержувати якісні та ефективні лікарські засоби на основі лікарської рослинної сировини. Для отримання сухого екстракту цикорію і кукурудзи з оптимальним вмістом гідроксикоричних кислот і флавоноїдів є реперколяція

50 % етанолом [30,45].

Для більш ефективного процесу екстрагування, якості екстракту кори дубу встановлені основні технологічні властивості кори дубу, яку подрібнюють різними способами[26,30].

Визначено основні технологічні параметри різних видів лікарської рослинної сировини та встановлено їх взаємозв'язок з різними технологічними процесами [26,40,45].

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Проведено аналіз літератури щодо етіології, патогенезу та класифікації діарей. В результаті вивчення доступних інформаційних джерел виявлено, що діарея є клінічним синдромом, що супроводжує багато захворювань шлунково-кишкового тракту.

2. Охарактеризовані сухі екстракти та приведено сучасний стан промислового виробництва екстракційних препаратів.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Об'єкти досліджень

Об'єктами досліджень в кваліфікаційної роботи нами були обрані наступні активні фармацевтичні інгредієнти: сухі екстракти злинки канадської та кірок гранату звичайного[21].

Активні фармацевтичні інгредієнтами

Сухий екстракт злинки канадської (*Erigeron canadensis* L)

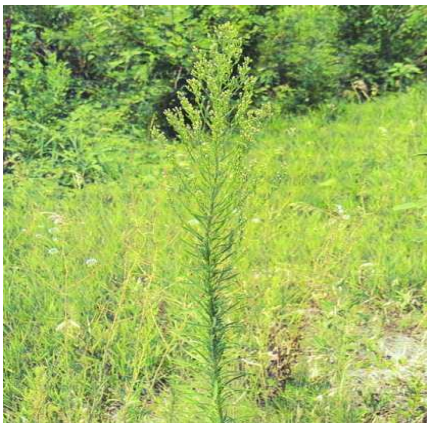


Рисунок 2.1. Сухий екстракт злинки канадської

Сухий екстракт злинки канадської

Загальна інформація			
Використовувана сировина	Надземна частина рослини	Розчинювальна речовина	Вода
Ботанічна назва	Злинка канадська		
ПАРАМЕТР	ОПИС	МЕТОДИКА	ВИСНОВОК
Колір	Світло коричневий	Органолептичний	Відповідає
Запах	Характерний	Органолептичний	Відповідає
Зовнішній вигляд	Дрібнодисперсний порошок	Органолептичний	Відповідає

Аналітична якість			
Ситовий аналіз	100% через сито 80 меш	USP32<786>	Відповідає
Втрата ваги при висушуванні	< 5,0%	Eur.Ph.6.0[2.8.17]	4,31%
Загальний вміст зольних речовин	< 10,0%	Eur.Ph.6.0[2.4.16]	6,29%
Насипна щільність	40-60 г/100 мл	Eur.Ph.6.0[2.9.15]	56 г/100 мл
Щільність утруски	60-90 г/100 мл	Eur.Ph.6.0[2.9.15]	88 г/100 мл
Вміст важких металів			
Свинець	<3,0 мг/кг	Eur.Ph.6.0<2.2.58> мас-спектрометрія з індукційною плазмою	0,2638 мг/кг
Миш'як	< 2,0 мг/кг	Eur.Ph.6.0<2.2.58> мас-спектрометрія з індукційною плазмою	0,5764 мг/кг
Кадмій	< 1,0 мг/кг	Eur.Ph.6.0<2.2.58> мас-спектрометрія з індукційною плазмою	0,03012мг/кг
Ртуть	< 0,1 мг/кг	Eur.Ph.6.0<2.2.58> мас-спектрометрія з індукційною плазмою	0,0113 мг/кг
Розчинний залишок	Відповідає Eur.Ph.6.0<5.4>	Eur.Ph.6.0<2.4.24>	Відповідає
Залишок пестицидів	Відповідає вимогам USP	USP32<561>	Відповідає
Мікробіологічні свідчення			
Чашковий підрахунок	< 1000 КОЕ/г	USP32<61>	Відповідає
Дріжджові і плісняві грибки	< 1000 КОЕ/г	USP32<61>	Відповідає
Кишкова паличка	Відсутня	USP32<61>	Відповідає

Склад: трава містить дубильні речовини, флавоноїди, холін та ефірну олію (0,3—0,6%), до складу якої входять d-лимонен, дипентен, d-а-терпінеол. Злинка канадська має кровоспинні й протизапальні властивості й використовується при легневих, кишкових, гемороїдальних, маткових і носових кровотечах, при запаленнях сечового міхура й передміхурової залози та як протидіарейний засіб [21,26,35,40,45].

Сухий екстракт кірок гранату звичайного (*Punica granatum*)



Рисунок 2.2. Сухий екстракт кірок гранату звичайного

Сухий екстракт кірок гранату звичайного

Загальна інформація			
Використовувана сировина	Надземна частина рослини	Розчинювальна речовина	Вода
Ботанічна назва	Гранат звичайний		
ПАРАМЕТР	ОПИС	МЕТОДИКА	ВИСНОВОК
Колір	Коричневий	Органолептичний	Відповідає
Запах	Характерний	Органолептичний	Відповідає
Зовнішній вигляд	Дрібнодисперсний порошок	Органолептичний	Відповідає
Аналітична якість			
Ситовий аналіз	100% через сито 80 меш	USP32<786>	Відповідає

Втрата ваги при висушуванні	< 5,0%	Eur.Ph.6.0[2.8.17]	4,47%
Загальний вміст зольних речовин	< 10,0%	Eur.Ph.6.0[2.4.16]	5,61%
Насипна щільність	40-60 г/100 мл	Eur.Ph.6.0[2.9.15]	56 г/100 мл
Щільність утруски	60-90 г/100 мл	Eur.Ph.6.0[2.9.15]	83 г/100 мл
Вміст важких металів			
Свинець	<3,0 мг/кг	Eur.Ph.6.0<2.2.58> мас-спектрометрія з індукційною плазмою	0,2914 мг/кг
Миш'як	< 2,0 мг/кг	Eur.Ph.6.0<2.2.58> мас-спектрометрія з індукційною плазмою	0,6361 мг/кг
Кадмій	< 1,0 мг/кг	Eur.Ph.6.0<2.2.58> мас-спектрометрія з індукційною плазмою	0,0450 мг/кг
Ртуть	< 0,1 мг/кг	Eur.Ph.6.0<2.2.58> мас-спектрометрія з індукційною плазмою	0,0134 мг/кг
Розчинний залишок	Відповідає Eur.Ph.6.0<5.4>	Eur.Ph.6.0<2.4.24>	Відповідає
Залишок пестицидів	Відповідає вимогам USP	USP32<561>	Відповідає
Мікробіологічні свідчення			
Чашковий підрахунок	< 1000 КОЕ/г	USP32<61>	Відповідає
Дріжджові і плісняві грибки	< 1000 КОЕ/г	USP32<61>	Відповідає
Кишкова паличка	Відсутня	USP32<61>	Відповідає

Склад: хімічний склад шкірки безпосередньо залежить від того, які вітаміни і мінерали містяться безпосередньо в самому фрукті. Отже, у 100 г

плодів знаходяться: харчові волокна - 0,7 м; насичені жирні кислоти - 0,4 г; ненасичені жирні кислоти - 0,5 г; інші органічні кислоти - 1,7 м; вуглеводи - 15 г; жири - 0,4 г; білки - 0,8 г; глюкоза - 7 г; фруктоза - 6,5 м; вода - 6,6 м; зола - 0,4 р. Крім цього, в гранатових кірках містяться такі корисні елементи: калій - 145 мг; магній - 3 мг; натрій - 4 мг; йод - 4 мг; кальцій - 9 мг; фосфор - 7 мг; алюміній - 0,13 мг; бор - 56,7 мкг; кобальт - 3,4 мкг; залізо - 0,2 мг; ванадій - 13,5 мкг; мідь - 156 мкг; марганець - 0,21 мг; цинк - 395 мкг. В гранатовій шкірці є багато вітамінів: фолієва кислота - 38 мкг; бета-каротини - 3 мкг; вітамін Е - 0,6 мг; вітамін РР - 0,29 мг; вітаміни групи В - 0,62 мг; холін - 7,6 мг [21,35]. Кірки граната на третину складаються з танінів або ж дубильних речовин. За рахунок цих компонентів шкірка рослини володіє терпким смаком. Таніни славляться своїм протизапальним і кровоспинну дію. Дубильні речовини благотворно впливають на роботу шлунково-кишкового тракту (шлунково-кишкового тракту), виводять з організму токсини і гальмують ріст патогенної мікрофлори. Таніни добре допомагають від діареї [21,26,35,40,45].

Допоміжні речовини у складі ородисперсних таблеток:

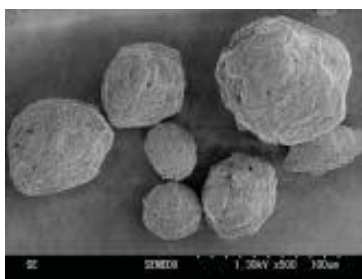
ЕФ-мелт – це фірмова назва, ексципієнт, який є сумішшю з 5-ти ДР (дманітол, ксиліт, МКЦ, кросповідон і або неусілін, або фуджікалін) у певних співвідношеннях, яка використовується для виготовлення таблеток для застосування в ротовій порожнині. Є марки С, М і F1 (таблиця 2.1). Дані композиція отримана розпилювальним висушуванням, має гарну текучість і покращує показники якості таблеток [34].

Таблиця 2.1

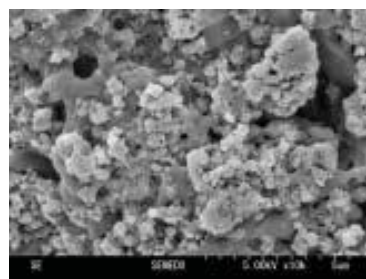
Порівняльна характеристика ЕФ-мелт

Показник	Тип С	Тип М	Тип F1
Зовнішній вигляд	Порошок білого – світло-жовтого кольору		

Втрати при висушуванні (%)	1,3	1,8	5,9
Вільна насипна густина (г / мл)	0,54	0,56	–
Густина після усадки (г / мл)	0,65	0,65	–
Середній розмір частинок (мкм)	120,8	122,3	139,0
Кут природнього укосу (°)	34,2	32,9	31,0
Тип С для застосування у фармацевтичних і nutraceutic рецептурах. Тип М тільки для фармацевтичних препаратів, Тип F1 тільки для nutraceutic продуктів та харчових добавок.			



X 500



X 1000

Рисунок 2.3. Скануючий електронний мікроскоп (SEM) - допоміжна речовина ЕФ-мелт

Гален ІК – це є модифікації дисахаридного спирту ізомальту, отриманий фізичною і хімічною модифікаціями (Isomalt (BPh, USP-NF, Ph Eur), ЄФ, вид. 9, С.2178. Речовини є білими кристалічними, добре розчинними у воді. Пропонуються для використання у виробництві твердих ЛФ. Для них характерною відмінна текучість, низька гігроскопічність, приємний солодкий смак, здатність маскувати гіркий смак. Є декілька марок Гален ІК: 720, 721(для прямого пресування) [14].

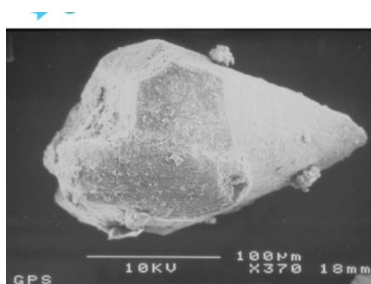


Рисунок 2.4 СЕМ - зображення Гален ІК

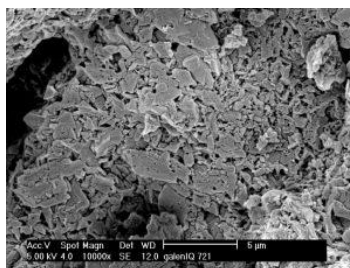


Рисунок 2.5 СЕМ-зображення Гален ІК 721 для прямого пресування

При виробництві ородисперсних таблеток, для яких смак та текстура є вирішальними характеристиками, переважно використовувати дисахаридний спирт – Гален ІК 721. Приємний цукровий смаковий профіль робить Гален ІК 721 ідеальним продуктом вибору в рецептурах, для яких важливий смак [15,23,34,50].

Магній стеарат

Магнію стеарат являє собою дрібний порошок світло-білого кольору з характерним смаком та слабким запахом стеаринової кислоти; насипна густина до усадки – $0,159 \text{ г/см}^3$; насипна густина після усадки – $0,286 \text{ г/см}^3$; щільність справжня – $1,092 \text{ г/см}^3$; температура самозаймання – 250°C ; $T_{\text{пл.}}$ – $126 - 130^\circ\text{C}$ (високо очищена форма); питома поверхня – $1,6-14,8 \text{ м}^2/\text{г}$; практично не розчиняється в етанолі (95%), етері та воді [8].

2.2. Методи досліджень

Визначення технологічних характеристик АФІ (сухих екстрактів) та таблетованих сумішей, які були одержані на їх основі здійснювалися згідно вимог ДФУ [6].

Форму та поверхню частинок сухих екстрактів, та також середній розмір фракцій вивчали за допомогою мікрофотозйомки з використанням мікроскопу при збільшенні в 160 разів [6].

Сипкість (ДФУ, п. 2.9.36). Для визначення сипкості застосовують такі методи згідно ДФУ: швидкість плинину через насадку; кут природного укусу; показник стисливості або коефіцієнт Гауснера [6,30].

Визначення плинності порошку проводили методом визначення швидкості течії на віброприладі ВП - 12А МЗТО. Наважку порошку масою 50,0 г, зважену з точністю до 0,01 г, засипають у воронку, заздалегідь знявши кришку. Включають пристрій тумблером при закритій заслінці і одночасно включають електромагніт і секундомір. Після 20 с утруски, необхідної для отримання стабільних результатів, відкривають заслінку і спостерігають за течією порошку з воронки в приймальний стакан. Сипкість розраховують за формулою:

$$V_c = \frac{m}{t - 20},$$

(2.1)

де V_c – плинність, г/с;
 m – маса наважки, г;
 t – повний час дослідження, с;
 20 – час утруски, с [6,30].

Сипкість також може бути визначена за показником стисливості порошку (показником Карра) і коефіцієнтом Гауснера. *Показник стисливості*, або *показник Карра*, (C , %) є величиною, що розраховується за такими формулами:

$$C = \frac{V_0 - V_{1250(2500)}}{V_0} \cdot 100;$$

$$C = \frac{\rho_{yc} - \rho_n}{\rho_{yc}} \cdot 100$$

Коефіцієнт Гауснера розраховують за наступною формулою

$$HR = V_0 / V_{1250(2500)};$$

Чим більше порошок ущільнюється в циліндрі на струшувальному пристрої, тим менша плинність порошку [6,30].

Непрямою характеристикою сипкості є визначення *кута природного укусу* – кут між утворюючим конусом з сипкого матеріалу і горизонтальною площиною, що утворюється при висипанні порошку. Дану характеристику визначають за допомогою приладу ВП - 12А МЗТО. Після витікання порошку підводять кутомір, визначаючи по шкалі кут природного укусу. Висновки показників сипкості і кута природного укусу проводять виходячи з п'яти повторних вимірювань [6,30].

Насипний об'єм – об'єм 100,0 г порошку, насипаного без ущільнення.

Насипна щільність – маса одиниці об'єму вільно насипаного порошку. Різниця насипаного об'єму сипкого матеріалу і об'єму після усадки показує *здатність матеріалу до усадки*. Насипну (об'ємну) щільність порошку визначали на пристрої 545Р-АК-3: зважують 5,0-10,0 г порошку з точністю до 0,001 г і засипають його у вимірювальний циліндр, фіксують об'єм V_0 . Далі вмикають прилад і фіксують об'єми V_{10} , V_{500} , об'єм після усадки V_{1250} при 10, 500 и 1250 зіскоках циліндра. Якщо різниця між V_{500} і V_{1250} перевищує 2 мл, проводять ще 1250 зіскоків циліндра. Насипну щільність ρ_n , г/мл, і щільність після усадки ρ_{yc} , г/мл, розраховують за формулою 2.5:

$$\rho_{n(yc)} = \frac{m}{V_{o(1250,2500)}} \quad (2.5)$$

де m – маса наважки сипкого матеріалу, г.[6].

Вміст води (в%) визначали на експрес-вологомірі ВТ-500 за відомою методикою. Вміст води (X) у відсотках обчислюють по формулі

2.6:

$$X = \frac{(m - m_1) \times 100}{m}, \quad (2.6)$$

де m – маса порошку до висушування, г;

m_1 – маса порошку після висушування, г.

За залишковий результат визначення приймають середнє арифметичне двох паралельних визначень [6,30].

Для визначення *вологопоглинання* порошку, його поміщають у випарювальну чашку над водою в ексикаторі, в якому підтримується температура 20° С, постійна вологість повітря: 45%, 75%, 100%. Відносна вологість створюється насиченими водними розчинами солей карбонату калію, натрія хлориду, і водою. Додаткову вологість контролювали за допомогою психрометра Асмана. Через певні інтервали часу відбирали проби зразків, які досліджували і визначали в їх складі вологу на експрес – волого вимірювачі ВТ- 500 на основі торсійних вагів [6,30].

Спресовуваність - здатність частинок порошку до когезії під тиском, тобто здатність частинок під дією сил електромагнітної природи (молекулярних, адсорбційних, електричних) і механічних зачеплень до взаємного притягання і зчеплення з утворенням стійкого міцного спресованого продукту. При визначенні спресовуваності порошку (грануляту) наважку масою 0,3 або 0,5 г пресують у матриці за допомогою пуансонів діаметром 9 і 11 мм на гідравлічному пресі при тискові 120 МПа. Отриману таблетку зважують, вимірюють мікрометром висоту і коефіцієнт спресовуваності $K_{\text{спрес}}$, г/мм, обчислюють за формулою 2.7:

$$\hat{E}_{\text{спрес}} = \frac{m}{H}, \quad (2.7)$$

де m – маса таблетки, г;

H – висота таблетки, мм [6,30].

Сила виштовхування таблеток із матриці. Для виштовхування запресованої таблетки з матриці потрібно докласти силу, щоб перебороти

тертя і зчеплення між бічною поверхнею таблетки і стінкою матриці. Враховуючи величину сили виштовхування, роблять прогноз з додавання антифрикційних (ковзних або змащувальних) речовин. Для визначення сили виштовхування наважку порошку масою 0,3 або 0,5 г пресують в матриці з діаметром відповідно 9 і 11 мм на гідравлічному пресі при тискові 120 МПа. Виштовхування таблетки здійснюють нижнім пуансоном. На манометрі преса реєструється відштовхувальне зусилля. Фармако-технологічні показники таблеток оцінювали згідно вимогам ДФУ [6,30].

Середня маса таблетки (ДФУ, п. 2.9.5). Беруть 20 таблеток зважують кожен окремо з точністю до 0,001 г і розраховують середню масу. Відхилення середньої маси таблетки від маси, вказаної в розділі «Склад» НД, не повинне перевищувати ($\pm 5\%$), якщо немає інших вказівок в нормативній документації [6,30].

Однорідність маси (ДФУ, п. 2.9.5). Визначають середню масу таблетки, і препарат витримує випробування, якщо маса не більше двох таблеток відхиляється від середньої маси на величину, яка перевищує відповідне значення: □ для таблеток масою 80 мг і менше - $\pm 10\%$; □ масою понад 80 мг, але менше 250 мг - $\pm 7,5\%$; □ масою 250 мг і більше - $\pm 5\%$ від середньої маси таблеток. При цьому маса жодної таблетки не може відхилятися від середньої маси на величину, що перевищує в два рази значення, вказане вище [6,30].

Стійкість до роздавлювання (ДФУ, п. 2.9.8). Стійкість таблеток до роздавлювання (міцність на злам) можна визначати на спеціальних приладах типу ТВН фірми «Ервека», «Фарма-тест» (Німеччина) та інших вимірюванням сили, необхідної для руйнування таблеток. Прилади калібрують з точністю до 1 Н [6,30]. Визначення проводять для 10 таблеток: таблетку поміщають між затискачами, до них ребром, враховуючи форму таблетки, розділову риску і напис. Для всіх визначень таблетка повинна бути однаково орієнтована щодо напрямку сили, яка прикладається. Показують середнє, мінімальне і максимальне значення вимірної сили в

ньютонах». Залежно від діаметра таблетки повинні мати стійкість до роздавлювання, не нижчу за такі значення: при діаметрі 6 мм – 10 Н; 7 мм – 20 Н; 8 мм – 25 Н; 9 і 10 мм – 30 Н; 11 мм – 40 Н; 12 і 13 мм – 50 Н [6,30].

Показник міцності K таблеток, МПа, розраховують за формулою :

$$K = \frac{P}{d \cdot h}, \quad (2.8)$$

де P – руйнівне навантаження, Н;

d – діаметр таблетки по центру, мм;

h – висота таблетки по центру, мм.

Показник міцності повинен бути 0,45–1,2 МПа.

Стиранисть (ГФУ, п. 2.9.7). Визначають на приладі барабанного типу – фріабилляторі. Для проведення випробування беруть 10 таблеток (при масі таблетки понад 0,65 г) або таку кількість таблеток, щоб їх загальна маса була близько 6,5 г (при масі таблетки 0,65 г або менше). Таблетки знепилюють і зважують з точністю до 0,001 г, поміщають у барабан, закривають кришкою і вмикають прилад на 4 хв, що відповідає 100 обертам барабана. Під час обертання барабана таблетки приводяться в рух за допомогою лопаті, падають, перевертаючись або ковзаючи, на стінку барабана чи одна на одну. По закінченні встановленого часу таблетки знепилюють і, якщо на них немає відколів і тріщин, визначають їх масу з точністю до 0,001 г. Втрата в масі випробуваних таблеток повинна бути **не більше 1 %** від сумарної маси цих таблеток. Звичайне визначення проводять один раз. Якщо отримані результати викликають сумнів або втрати в масі перевищують 1 %, випробування повторюють ще двічі і визначають середнє значення з трьох вимірювань, яке має бути не більше 1 % [6,30].

Статистична обробка результатів дослідження

Статистичну обробку результатів досліджень проводили за методикою приведеною у розділі "Статистичний аналіз" (ГФУ доп. 1, С. 151) [6,30].

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Обґрунтовано загальний підхід до розробки ородисперсних таблеток для лікування діареї.

2. Обрані об'єкти досліджень – активні фармацевтичні інгредієнти (сухі екстракти злинок звичайної та кірок гранату звичайного) та допоміжні речовини: ЕФ-мелт М, Гален ІК 721 та магній стеарат.

3. З метою об'єктивної оцінки якості вхідної сировини, допоміжних речовин, таблеткових мас та готових розроблених таблеток застосовані сучасні фармако - технологічні методи досліджень.

РОЗДІЛ 3

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН У СКЛАДІ ОРОДИСПЕРСНИХ ТАБЛЕТОК АНТИДІАРЕЙНОЇ ДІЇ

3.1. Аналіз фармацевтичного ринку препаратів для лікування діареї

Аналіз здійснювали з використанням інформаційно-пошукової системи «Лікарські засоби» ТОВ «Моріон» та Державного реєстру лікарських засобів України, які дозволяють оперативно відслідковувати зміни в структурі пропозицій [12,28]. В результаті проведеного структурного аналізу АТС-класифікації антидіарейних лікарських засобів (АЛЗ) встановлено, що на фармацевтичному ринку України представлені АЛЗ наступних груп:

A07A (A02, B02, X03, X) – протимікробні засоби;

A07B (A01, C05, C) – ентеросорбенти;

A07D (A03) – засоби, які зменшують перистальтику кишечника;

A07E (C01, C02, A06) – протизапальні ЛЗ при захворюваннях кишечника;

A07CA – препарати електролітів з вуглеводами для пероральної регідратації;

A07F (A, A01, A02, A51) – антидіарейні мікробні засоби.

В результаті аналізу встановлено, що препарати вітчизняного виробництва - 38,5%, а імпорتنі - 61,5%. Дані наведені на рисунку 3.1.

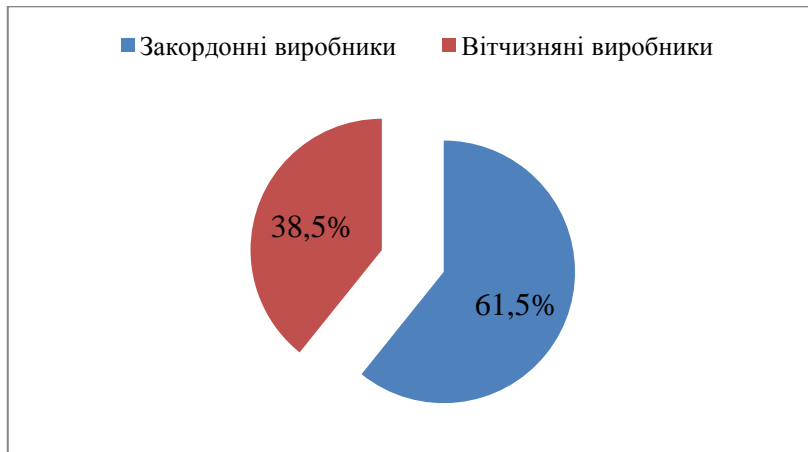


Рисунок 3.1. Діаграма співвідношення АДП в залежності від виробника

На територію України поставляють АЛС іноземні виробники таких країн, як Німеччина, Швейцарія, Франція, Словенія, Італія, Індія, Нідерланди, Пакистан, Фінляндія та ін. [12,28].

Розподіл асортименту антидіарейних лікарських засобів за формами випуску (рисунок 3.2) показав, що вони представлені у 12 лікарських формах, серед яких найбільша доля приходить на таблетки (33,66%), порошки (23,76%) та капсули (20,79%).

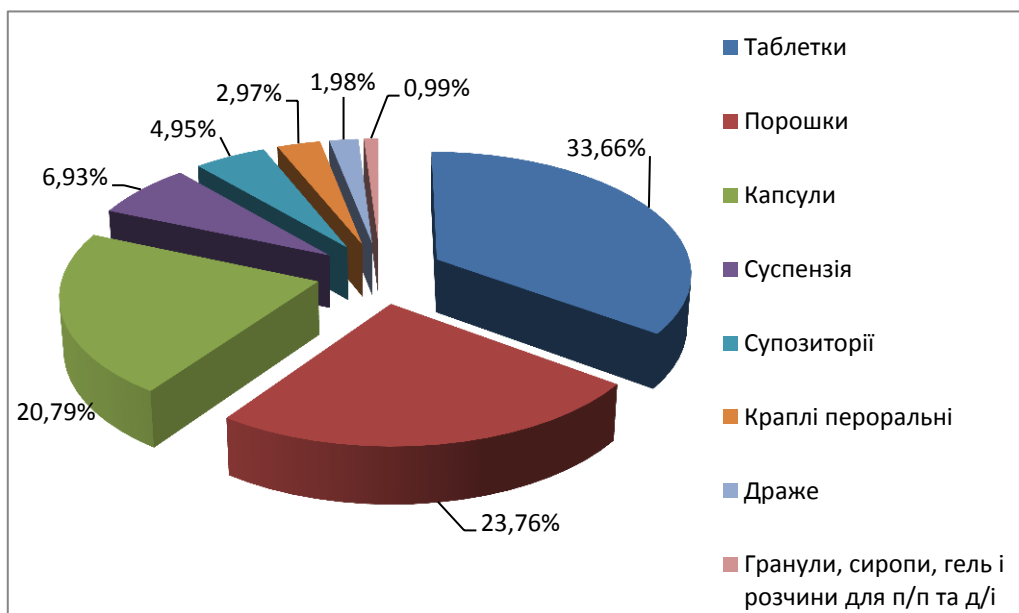


Рисунок 3.2. Розподіл асортименту антидіарейних ЛЗ за формою випуску

Значно рідше зустрічаються суспензії (6,93%), супозиторії (4,95%), краплі пероральні (2,97%) та драже (1,98%). Інші ЛФ – гранули, сиропи, гель і розчини для перорального прийому та розчини для ін'єкцій – не перевищують 1%-й бар'єр (по 0,99%) [12,28].

Аналіз АЛЗ за складом АФІ свідчить, що монопрепарати є домінуючими (рисунок 3.3.), їм належить 83% від усіх асортиментних позицій, а комбінованим – лише 17%. Дані наведені на рисунку 3.3 [12,28].

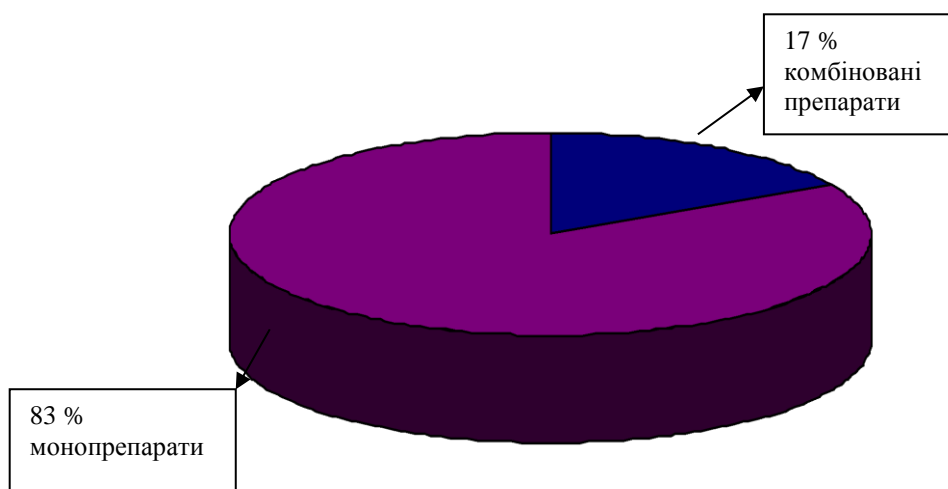


Рисунок 3.3. Співвідношення комбінованих та монопрепаратів для лікування діареї на ринку України

Лікарські засоби з рослинною сировиною антидіарейної дії представлені БАДами у формі зборів та чаїв, «Збір трав при діареї» («Планета трав», Україна), Bael Fruit Tea (Китай), фіточай № 52 "ФИТО ЗАКРЕПЛЯЮЩИЙ" (ТОВ "Ей Джи компані", Росія). Співвідношення ЛЗ на основі ЛРС - 7 %, а синтетичні препарати – 93%. Дані наведені на рисунку 3.4.

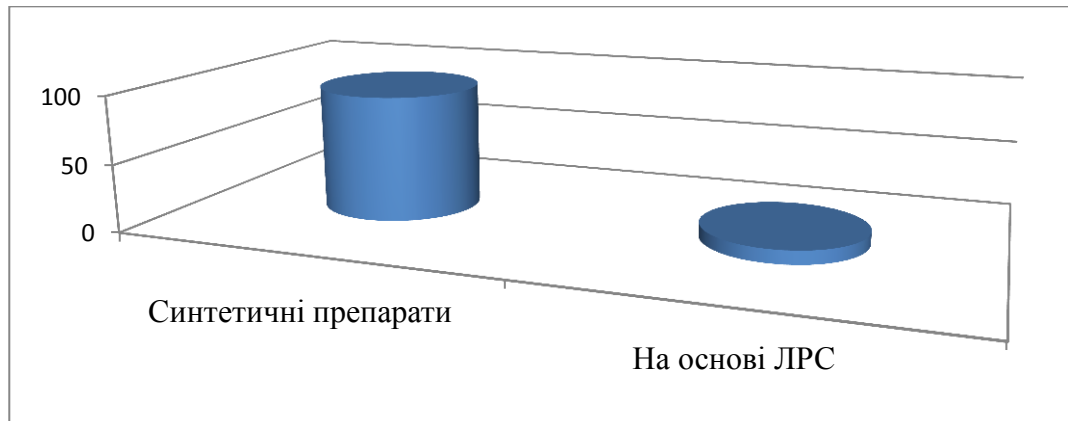


Рисунок 3.4. Співвідношення між синтетичними та препаратами на основі лікарської рослинної сировини для лікування діареї

Таким чином, проведений маркетинговий аналіз вітчизняного ринку антидіарейних лікарських засобів встановив, що питання створення вітчизняного лікарського засобу антидіарейної дії у формі ородисперсних таблеток з активними фармацевтичними інгредієнтами рослинного походження залишається актуальною задачею медицини та фармації [12,18,28].

3.2. Дослідження фармако-технологічних характеристик сухих екстрактів злинки канадської та кірок гранату звичайного

Сухі рослинні екстракти у більшості випадків мають погані технологічні характеристики – це як правило дрібні аморфні, гігроскопічні порошки, які складно пресуються, володіють поганою плинністю. Першим етапом наших досліджень було дослідження з визначення технологічних характеристик сухих екстрактів злинки канадської та кірок гранату звичайного [21,27,30]. Результати вивчення технологічних характеристик сухих екстрактів наведені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Фармако – технологічні властивості сухих екстрактів

Назва показників	Значення	
	сухий екстракт злинки канадської	сухий екстракт кірок гранату звичайного
Плинність, с/100 г	158,00±0,50	160,00±1,50
Кут природного укосу (метод лійки з вібропристрієм), Град	55±0,80	61±0,10
Насипна щільність до/після усадки (m/V ₁₂₅₀)	0,50±0,04/0,68±0,05	0,48±0,02/0,59±0,04
Спресовуваність (через стійкість таблеток), Н	11,0±0,30	10,0±0,310
Вологість, %	4,22±0,1	4,00±0,2
Індекс стисливості	33	31
Індекс Hausner	1,50	1,47

При вивченні кристалографічних характеристик сухих екстрактів було встановлено, що вони мають вигляд аморфних дрібнодисперсних порошоків з розміром до 1 мкм, а саме: 0,07 мкм – екстракт злинки канадської, 0,03 мкм – екстракт кірок гранту звичайного. При вивченні фармако-технологічних характеристик досліджуваних активних фармацевтичних інгредієнтів було встановлено, що вони мають незадовільну плинність. Про погані технологічні характеристики свідчать індекс Hausnera та індекс стисливості [27].

3.3. Обґрунтування вибору допоміжних речовин у складі ородисперсних таблеток для лікування діареї

Для методу прямого пресування для одержання ородисперсних

таблеток, вивчені властивості активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) вимагають застосування допоміжних речовин, які б забезпечували одночасно високу механічну міцність так і оптимальний час дезінтеграції таблеток у ротовій порожнині [18,25,30].

До складу таблеткової маси ми ввели допоміжну речовину ЕФ-мелт типу М, який ідеально підходить для методу прямого пресування – таблетки володіють оптимальною твердістю, пришвидшує час дезінтеграції таблеток в ротовій порожнині. При змішуванні АФІ з ЕФ-мелт типу М дає можливість легко таблетувати рецептури для виготовлення ородисперсних таблеток [1,34].

Характеристики одержаних таблеток повинні відповідати нормативним вимогам, які висуваються до ородисперсних таблеток: час дезінтеграції – менше 30 с, приємний смак і твердість таблеток –40 – 50 Н [6].

Для визначення залежності часу дезінтеграції в порожнині рота з твердістю таблетки були створені рецептури із застосуванням сухих екстрактів злинок канадської та кірок гранату звичайного і ЕФ-мелт типу М. Наступні рецептури: 10%, 20% та 30 % активні фармацевтичні інгредієнти були спресовані з 68 %, 78% та 88% , ЕФ-мелт типу М, Гален ІК 1% і 1 % магнію стеарату [34].

На настільній таблетковій машині були виготовлені таблетки вагою 200 мг і діаметром 8 мм. Результати наведені на рисунку 3.5.

Дані рисунка 3.5. свідчать, що раціональною кількістю ЕФ-мелт типу М у складі таблеткової маси є 68%, при цьому стійкість до роздавлювання складає -50Н, а стиранистість таблеток -0,8%.

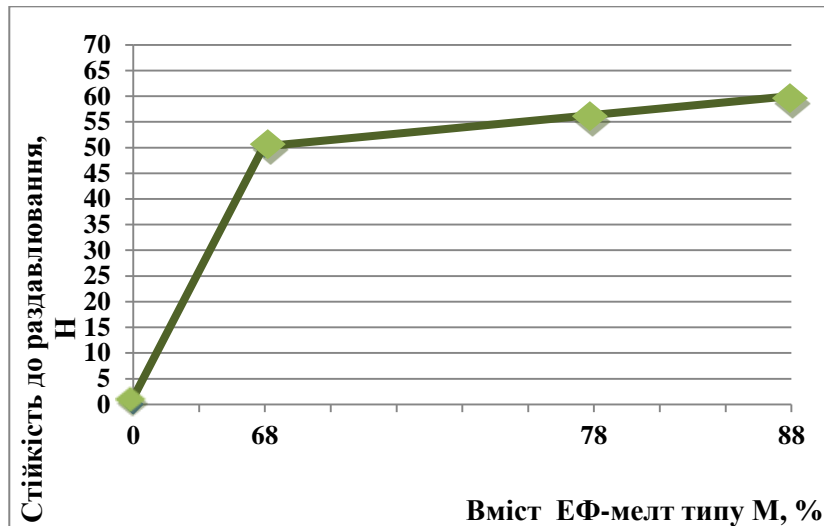


Рисунок 3.5. Залежність стійкості ородисперсних таблеток для лікування клімактеричних розладів від кількості ЕФ-мелт типу М у складі таблеткової маси

Наступним етапом наших досліджень було вивчення часу дезінтеграції таблеток в залежності від кількості активних фармацевтичних інгредієнтів [25]. Дані приведені на рисунку 3.6

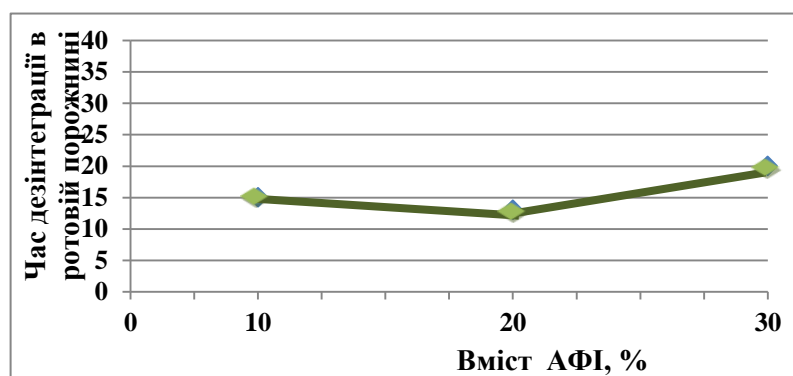


Рисунок 3.6. Залежність часу дезінтеграції таблеток в ротовій порожнині від вмісту АФІ інгредієнтів в таблетковій масі.

Дані рисунка 3.6 свідчать що, час дезінтеграції в ротовій порожнині склав 20 хв при 30 % АФІ.

Наступним етапом було дослідження фармако-технологічних характеристик маси для таблетування з експериментально визначеною кількістю необхідних допоміжних речовин [10,30](таблиця 3.2).

Таблиця 3.2

**Фармако-технологічні характеристики маси для
таблетування**

Назва показників	Значення
Плинність (метод лійки з вібропристроєм), с	22,36 ±0,39
Кут природного укосу (метод лійки з вібпристроєм), Градус	25±0,11
Насипна щільність до/післяусадки (m/ V ₁₂₅₀), г/мл	0,55±0,08/0,60±0,04
Спресовуваність (через міцність таблеток), Н	50,0±0,1
Вологовміст, %	3,0±0,5

В результаті проведених досліджень розроблено наступний склад ородисперсних таблеток для лікування діареї:

Склад та співвідношення інгредієнтів на одну таблетку:

	%	г
Сухий екстракт злинок канадської	18,00	0,054
Сухий екстракт кірок гранату звичайного	12,00	0,036
ЕФ-мелт типу М	68,00	0,204
Гален ІК	1,00	0,003
<u>Магнія стеарат.....</u>	<u>1,00</u>	<u>0,003</u>
Маса таблетки	100,00	0,3000г

3.4 . Розробка технології промислового виробництва ородисперсних таблеток методом прямого пресування для лікування діареї

Схема технологічного процесу промислового виробництва таблеток з сухими екстрактами злинок канадської та кірок гранату звичайного прямим пресуванням [10], приведена на рисунку 3.7.

Технологічна схема виробництва таблеток методом прямого пресування

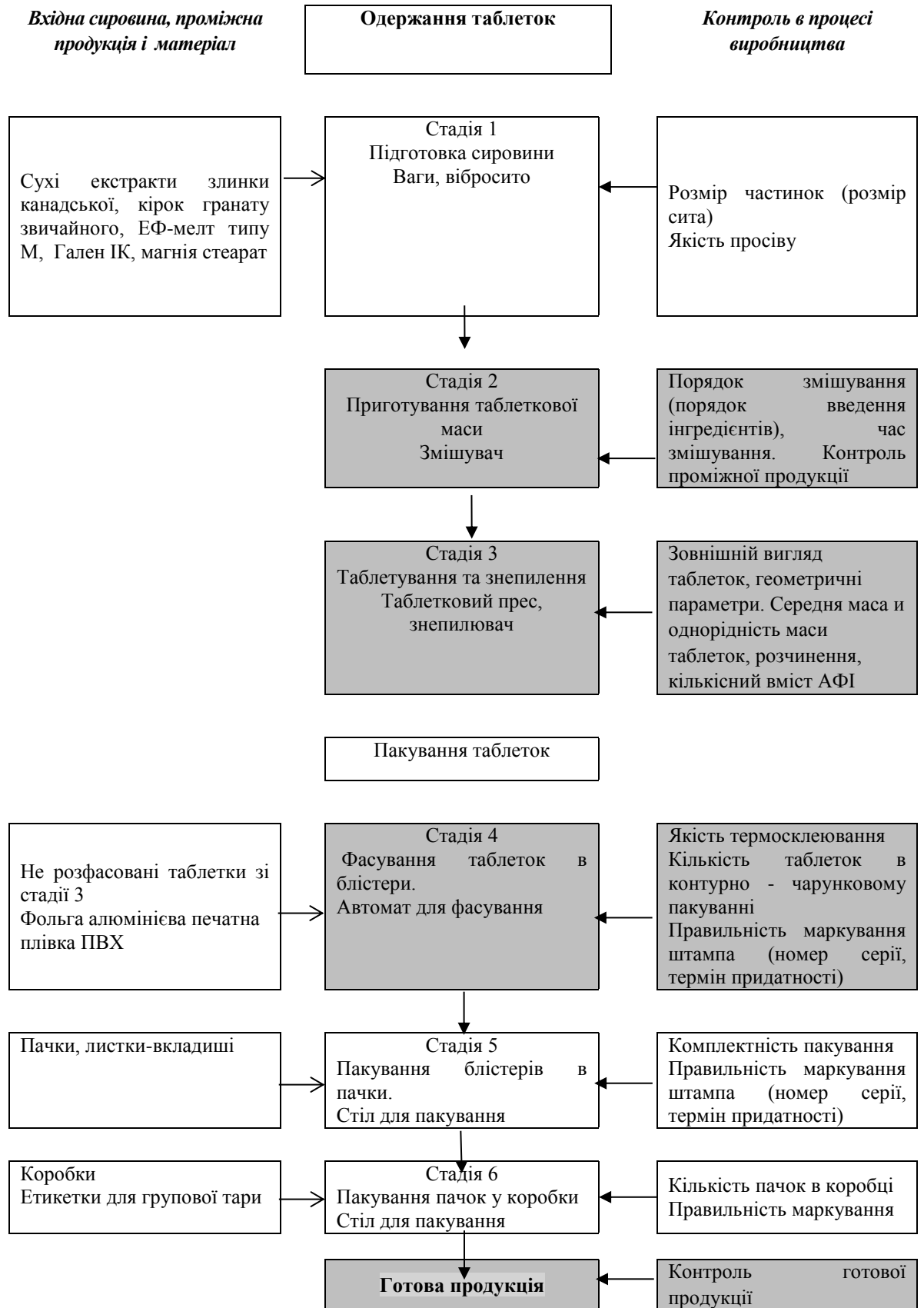


Рисунок 3.7 Технологічна схема виробництва таблеток методом прямого пресування.

Технологія одержання таблеток методом прямого пресування складається у наступному [10,30]:

Стадія.1. Підготовка сировини

На цій стадії відважують сировину, яка використовується при виробництві ородисперсних таблеток в збірники. На вагах в збірниках відважують сухі екстракти злинки канадської та кірок гранату звичайного, ЕФ-мелт типу М, Гален ІК, магнію стеарат і просівають на ситі. Перевіряють масу просіяних компонентів.

Стадія.2. Приготування таблеткової маси

В змішувач завантажують сухі екстракти злинки канадської та кірок гранату звичайного, ЕФ-мелт типу М, Гален ІК, магнію стеарат перемішують на протягом 60 хв. Таблеткову масу завантажують в збірники і передають на стадію таблетування та знепилення.

Стадія.3.Таблетування і знепилення

Відважують одержану масу для таблетування в приймач таблет-пресу. Пресують таблетки та знепилюють. Таблетки із знепилювача самопливом поступають у збірник для кондиційних знесилених таблеток.

Стадія.4.Фасування таблеток в блістери

Таблетки на лінії для фасування і пакування фасують в блістери по 10 од.

Стадія. 5.Пакування блістерів в пачки

В приміщенні пакування по два блістера поміщають в картону пачку разом з листком -вкладишем.

Стадія 6.Пакування пачок в коробки.

Пачки пакують в ящики. Ящики поступають на карантинний склад, а потім на склад готової продукції.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Проведено аналіз ринку лікарських засобів для лікування діареї в Україні, внаслідок чого встановлено, що в сегменті лікарських препаратів фармацевтичного ринку - імпорتنі, а також монопрепарати на основі синтетичних субстанцій. Наведена актуальність питання створення вітчизняного лікарського засобу антидіарейної дії у формі ОДТ з активними фармацевтичними інгредієнтами рослинного походження.

2. Обґрунтована можливість одержання ородисперсних таблеток з сухими екстрактами злинки канадської та кірок гранату звичайного із застосуванням сучасних допоміжних речовин.

3. Встановлено, що застосування ЕФ-мелт типу М, Гален ІК, магнію стеарат дозволяє швидко і легко створювати однорідну суміш з АФІ і одержувати високоякісні ородисперсні таблетки методом прямого пресування.

4. На підставі проведеного комплексу досліджень можна зробити висновок, що розроблена сучасна лікарська форма – ородисперсні таблетки з сухими екстрактами злинки канадської та кірок гранату звичайного за всіма показниками якості відповідають вимогам ДФУ.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Проаналізовано та узагальнено літературні дані щодо етіопатогенезу та фармакотерапії діареї.

2. Проведено маркетингове вивчення ринку України щодо сегмента ЛП симптоматичної терапії діареї. Показано доцільність розширення асортименту вітчизняних препаратів за рахунок створення нових лікарських форм на основі ЛРС.

3. Були вивчені фармако-технологічні властивості сухих екстрактів, а також маси для таблетування. Встановлено, що застосування ЕФ-мелт типу М, Гален ІК та магнію стеарату дозволяє швидко і легко формувати однорідну суміш з АФІ та безпосередньо одержувати високоякісні ородисперсні таблетки методом прямого пресування для лікування діареї.

4. Доведено, що розроблені ородисперсні таблетки для лікування діареї відповідають вимогам ДФУ за всіма показниками якості

5. Розроблена раціональна технологія одержання ородисперсних таблеток для лікування діареї та згідно технології складена технологічна схема промислового виробництва.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Алексеев К. В. Технологические аспекты производства современных твердых лекарственных форм. Москва : Медицинский бизнес, 2015. С. 165-176.
2. Альтернативные подсластители в обстановке высоких цен на сахар. International sugar organization. Mecas. London, 2012. Т. 12 (02). 60 с.
3. Анурова М. Н., Бахрушина Е. О., Демина Н. Б. Проблемы коррекции органолептических свойств лекарственных препаратов. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2015. №4 (13). С. 64-73.
4. Ведення хворого з діареєю (сучасна практика внутрішньої медицини з невідкладними станами): метод. вказ. для студентів та лікарів-інтернів / упоряд. О. Я. Бабак, К. А. Лапшина, Л. І. Овчаренко та ін. Харків : ХНМУ, 2019. – 24 с.
5. Воскобойникова И. В. Современные вспомогательные вещества в производстве таблеток. Использование высокомолекулярных соединений для совершенствования лекарственных форм и оптимизации технологического процесса. *Хим.– арм. журн.* 2015. Т. 39, № 2. С. 22-28.
6. Державна фармакопея України. 1–е вид. / ДП «Науково–експертний фармакопейний центр». Харків : РІРЕГ, 2001. 556 с. ; Доп. 1. 2004. 494 с. ; Доп. 2. 2008. 620 с. ; Доп. 3. 2009. 280 с. ; Доп. 4. 2011. 540 с.
7. Дитковская А. Г. Создание таблеток триметазида методом прямого прессования. *Фармация*. 2017. № 3. С. 22–24.
8. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студентів вищ. фармацевт. навч. закл. / авт. уклад.: І. М. Перцев та ін. ; за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2010. 600 с.
9. Дорохович А. Н., Дорохович В.В., Лазоренко Н.П. Сахарозаменители нового поколения низкой калорийности и гликемичности. *Продукты& ингредиенты*. 2011. №6 (8). С. 46-48.

10. Емшанова С. В. Получение таблеток с пролонгированным высвобождением активного вещества методом прямого прессования. *Хим.–фармац. журн.* 2016. Т. 40, № 8. С. 41-44.

11. Златкина А.Р. Синдром диареи в практике гастроэнтеролога: патофизиология и дифференцированный подход к лечению. *Фарматека.* 2003. № 10. С. 65-71.

12. Інформаційно–пошукова система «Електронний формуляр». URL: <https://dec.gov.ua/materials/chinnij–vipusk–derzhavnogo–formulyara–likarskih–zasobiv/> (дата звернення: 11.11.2022).

13. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Баранская Е.К. Рекомендации по обследованию и лечению больных с синдромом острой диареи. *Метод. пособие для врачей.* 2002. 22с.

14. Изомальт – носитель жидких АФИ при таблетировании. *Фармацевтическая отрасль.* 2018. № 1(66). С. 114-115.

15. Использование изомальта как носителя жидких АФИ при разработке рецептур твердых лекарственных форм. *Фармацевтические технологии и упаковка.* 2018. №4. С. 20-22.

16. Кариева Е. С., Юнусова Х. М. Влияние некоторых вспомогательных веществ на качественные показатели прессуемой массы. *Актуальные проблемы образования, науки и производства в фармации* : сб. науч. тр. Ташкент, 2015. С. 16-17.

17. Крамарев С. А. Острые кишечные инфекции у детей: клиника, диагностика, лечение. *Здоров'я України.* 2013. №2 (28). С. 46-47.

18. Козлова Ж. М., Заболотная П., Маслова М. Н. Быстро диспергируемые оральные системы доставки. *Новая наука: от идеи к результату* : сб. ст. Междунар. науч.–практ. конф. Москва, 2015. С. 75-77.

19. Кузнецов А. В., Кузнецов А. А. Корригенты вкуса в производстве лекарственных препаратов. *Фармация.* 2011. № 2. С. 53-56.

20. Кушнір І.Є. Патологічні аспекти синдрому діареї і підходи до

патогенетичної терапії. *Раціональна фармакотерапія*. 2018. №2(47). С. 36-42.

21. Лекарственное растительное сырье и фитосредства : учеб. пособие для мед. (фармацевт.) вузов III–IV уровней аккредитации / под общ. ред. П. И. Середы. Киев : Медицина, 2010. 272 с.

22. Маев, И. В. Современные принципы противодиарейной терапии. И. В. Маев, К. Г. Гуревич, Е. Г. Лобанова. *Фарматека*. 2011. № 6. С. 40-41.

23. Митчелл Х. Подсластители и сахарозаменители. Санкт-Петербург : Профессия, 2010. 512 с.

24. Мищенко Н.А. Синдром диареи в общетерапевтической практике. *Здоровье Украины*. 2017. № 13-14. С. 66-68.

25. Мустафин Р. И., Гарипова В. Р., Селмин Ф., Цилузро Ф. Диспергируемые в ротовой полости лекарственные формы (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2015. № 4 (13). С. 34–38.

26. Перспективы использования фитопрепаратов в современной фармакологии / Т. В. Самбукова и др. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2017. Т. 15, № 2. С. 56-63

27. Паренюк С. О., Криклива І. О. Фармако-технологічні дослідження сухих екстрактів злинки канадської та кірок гранату звичайного з метою розробки ородисперсних таблеток для лікування діареї. *Актуальні питання фармакології, клінічної фармакології та клінічної фармації*: матеріали наук.-практ. internet-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 27-28 жовт. 2022 р. Харків: Вид-во НФаУ, 2022. С. 216.

28. Реестр лекарственных средств URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения: 20.10.2022).

29. Сульдин А. С. Сравнительное изучение вспомогательных веществ, применяемых при таблетировании методом прямого прессования. *Науки о человеке* : сб. материалов VIII Междунар. конгр. молодых ученых. Томск,

2017. С. 238-240.

30. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2-е вид., перероб. і доп. Харків : НФаУ : Оригінал, 2012. Ч. 1. 694 с.

31. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів ВНЗ : у 2 ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2-ге вид., перероб. і допов. Харків : НФаУ : Оригінал, 2012. Ч. 1. 694 с. ; Ч. 2. 638 с.

32. Ткач С.М. Хронический диарейный синдром: современные подходы к диагностике и лечению. *Карманное практическое руководство для врачей*. Киев. 2015. 12 с.

33. Фармацевтична енциклопедія / НАН України, НАМН України, НФаУ ; ред. рада: В. П. Черних (голова), І. М. Перцев ; ред.-упоряд.: С. В. Андрущенко, С. А. Нежуріна, Д. В. Литкін. 3-тє вид., допов. Київ : МОРІОН, 2016. 1952 с.

34. F-MELT система вспомогательных веществ для производства таблеток, диспергируемых в ротовой полости (ОДТ). *Фармацевтическая отрасль*. 2015. № 6 (53). С. 68-69.

35. Яковлев Г. П. Лекарственное растительное сырье. Санкт-Петербург : Спецлит, 2014. 765 с.

36. Abraham B.P. and Sellin J.H. Drug-induced, factitious, and idiopathic diarrhoea // *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012. 26. P. 633-648.

37. A review taste masking techniques in pharmaceuticals. S. B. Ahire et al. *Pharma Science Monitor*. 2012. Vol. 3, Is. 3. P. 68-82.

38. An update of taste masking methods and evaluation techniques. V. Sonawane et al. *Der. Pharm. Lett*. 2010. Vol. 2 (6). P. 1-15.

39. Barr W., Smith A. Acute diarrhea. *Am Fam Physician*. 2014. Vol. 88 (3). – P. 180-189.

40. Bone K., Mills S. Principles and Practice of Phytotherapy: Modern Herbal Medicine. Hardbound, 2012. 1056 p.

41. Camilleri M. Pathophysiology, evaluation, and management of chronic watery diarrhea / M. Camilleri, J. H. Sellin, K. E. Barret. *Gastroenterology*. 2017. T. 152. № 3. 2017. P. 515-532.

42. European Pharmacopeia. 7 Edition. Strasbourg : Council of Europe, 2010. 2416 p.

43. Engelbertz J. Bioassay-guided fractionation of a thymol-deprived hydrophilic thyme extract and its antispasmodic effect./ J.Engelbertz, M.Lechtenberg, L.Studt et al. //J. Ethnopharmacol.- 2012.- Vol.141(3).- p. 848-853.

44. Gastro 2013 APDW/WCOG Shanghai working party report: chronic diarrhea: definition, classification, diagnosis / L. R. Schiller at al. / *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2014. T. 29. № 1. 2014. P. 6-25.

45. Heinrich M. Fundamentals of Pharmacognosy and Phytotherapy. UK : Elsevier Health Sciences, 2012. 336 p.

46. Nilesh M. Reshma. Taste masking methods and agents in pharmaceutical formulations. *Journal of pharmaceutical science and bioscientific research*. 2012. Vol. 3 (8). P. 67-70.

47. Sharma V., Chopra H. Role of taste and taste masking of bitter drugs in pharmaceutical industries: an overview. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2010. Vol. 2. Suppl. 4. P. 14-18.

48. Stallmach A., Hagel S., Lohse A.W. Diagnostic workup and therapy of infectious diarrhea. Current standards // *Internist (Berl)*. 2015. № 56 (12). P. 1353-1360.

49. Steffer K.J., Santa Ana C.A., Cole J.A. et al. The practical value of comprehensive stool analysis in detecting the cause of idiopathic chronic diarrhea // *Gastroenterol Clin North Am*. 2012. № 41. P. 539-560.

50. Taste masking techniques: an updated review. B. Nayak et al. *Journal of pharmaceutical science and bioscientific research*. 2012. Vol. 4 (3). P. 202-209.

51. Taste Masking Technologies: A Novel approach for the Improvement of

organoleptic property of pharmaceutical active substance. S. Deepak et al. *International research journal of pharmacy*. 2012. Vol. 3 (4). P. 108-116.

52. Vummaneni V., Nagpal D. Recent, taste masking technologies: an overview and updates. *Int. J. Res. Pharm. Biomed. Sci.* 2012. № 3. P. 510-524.

ДОДАТКИ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІНСТИТУТ ПІДВИЩЕННЯ КВАЛІФІКАЦІЇ СПЕЦІАЛІСТІВ ФАРМАЦІЇ
КАФЕДРА КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ

**АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ФАРМАКОЛОГІЇ,
КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ
ТА КЛІНІЧНОЇ ФАРМАЦІЇ =
CURRENT ISSUES OF PHARMACOLOGY, CLINICAL
PHARMACOLOGY AND CLINICAL PHARMACY**

Матеріали науково-практичної Internet-
конференції з міжнародною участю

27-28 жовтня 2022 року
м. Харків

Харків
НФаУ
2022

**ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ СУХИХ
ЕКСТРАКТІВ ЗЛИНКИ КАНАДСЬКОЇ ТА КІРОК ГРАНАТУ
ЗВИЧАЙНОГО З МЕТОЮ РОЗРОБКИ ОРОДИСПЕРСНИХ ТАБЛЕТОК
ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДІАРЕЇ**

Паренюк С.О., Крикліва І.О.

*Національний фармацевтичний університет,
м. Харків, Україна*

*Кафедра заводської технології ліків
irinakrkliva@ukr.net*

Вступ. Діарея є клінічним синдромом, що супроводжує багато захворювань шлунково-кишкового тракту. Особливо небезпечним є розвиток гострої діареї у дитячому віці, де протягом короткого часу вона може призвести до трагічних наслідків. У наш час діарея посідає друге місце серед причин дитячої смертності і щорічно у всьому світі вона забирає життя 1,8 млн. дітей, які гинуть здебільшого від зневоднення. Тому лікування діарейного синдрому має як самостійне значення, так й забезпечує підтримку функціонування організму загалом. Застосування рослинних препаратів антидіарейної дії має багатовікову історію і наразі не втрачає свого значення. Перспективною лікарською формою для лікування діареї є ородисперсні таблетки (ОДТ), які можуть застосовувати пацієнти, які зазнають труднощів при ковтанні, зручні для людей похилого віку та пацієнтів, прикутих до ліжка, які стикаються з труднощами при пероральному прийомі препаратів через тремор рук і таке явище як дисфагія.

Метою дослідження є вивчення фармако-технологічних властивостей сухих екстрактів злинки канадської та кірок гранату звичайного з метою розробки на їх основі ородисперсних таблеток антидіарейної дії.

Матеріали та методи дослідження. В якості активних фармацевтичних інгредієнтів досліджувались сухі екстракти злинки канадської та кірок гранату звичайного. Форму і поверхню частинок, а також середній розмір сухих екстрактів вивчали за допомогою мікрофотографії на лабораторному мікроскопі «Konus Academy» із фотокамерою. Також були досліджені фармако-технологічні характеристики активних фармацевтичних інгредієнтів.

Результати та їх обговорення. При вивченні кристалографічних характеристик сухих екстрактів було встановлено, що вони мають вигляд аморфних дрібнодисперсних порошків розміром до 1 мкм, а саме: 0,07 мкм – екстракт злинки канадської, 0,03 мкм – екстракт кірок гранту звичайного. При вивченні фармако-технологічних характеристик досліджуваних активних фармацевтичних інгредієнтів було встановлено, що вони мають незадовільну плинність.

Висновки. Проведені дослідження дозволяють стверджувати про необхідність додавання допоміжних речовин для покращення технологічних показників, сухих екстрактів, які були досліджені при розробці ородисперсних таблеток на основі лікарської рослинної сировини для лікування діареї.

РОЗДІЛ 8. ОЦІНКА ТЕХНОЛОГІЙ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я, ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ФОРМУЛЯРНА СИСТЕМА ЯК СКЛАДОВІ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ РАЦІОНАЛЬНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ	205
Герасимова О.О., Марва Шергуї. Препарати ферментів: аналіз асортименту та споживання на фармацевтичному ринку України	206
Федотова М.С., Панфілова Г.Л. Результати ven-аналізу лікарських призначень пацієнтам з хворобою Альцгеймера в Україні	210
Матушак М.Р., Панфілова Г.Л. Результати експертної оцінки основних проблем в організації ефективного фармацевтичного забезпечення онкогематологічних хворих в Україні	211
РОЗДІЛ 9. ТЕХНОЛОГІЧНІ (НАНОТЕХНОЛОГІЧНІ) АСПЕКТИ РОЗРОБКИ, ВПРОВАДЖЕННЯ ТА ВИКОРИСТАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ	213
Шевченко В.О., Шпичак О.С., Ролік-Агтіа С.М., Подгайний Г.Я. Оцінка ризиків на етапі розробки складу на прикладі ін'єкційного препарату у полімерному контейнері	214
Паренюк С.О., Крикльова І.О. Фармако-технологічні дослідження сухих екстрактів злишки канадської та кірок гранату звичайного з метою розробки ородисперсних таблеток для лікування діареї	216
Домар Н.А., Суріков О.О., Міщенко О.Я., Пімінов О.Ф., Губченко Т.Д., Якушенко В.А. Технологічні рішення для покращення біодоступності та ефективності лікарських засобів у твердих лікарських формах	217
Стрельцова О.О., Бондар О.Д., Волювач О.В. Сумісність деяких поверхнево-активних речовин та парафіну	219
Лукієнко О.В., Артеменко А.В. Вплив фармацевтичних чинників на фармакологічні властивості Вітаміну D	221
Міщенко О. Я., Халєєва О. Л. Особливості застосування парових інгаляторів при гострих респіраторних захворюваннях	222
РОЗДІЛ 10. ФІТОПРЕПАРАТИ В СУЧАСНІЙ КЛІНІЧНІЙ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА КЛІНІЧНІЙ ФАРМАЦІЇ: РОЛЬ ТА МІСЦЕ	223
Щокіна К.Г., Арусянян Р. С. Вивчення антиексудативної дії густого екстракту коренів лопуха великого	224
Єгоркіна Д.М., Король В.В. Терапія гострого риніту рослинним препаратом Синупрет	226
Ткаченко К.М., Омеляненко А.В. Деякі аспекти лікування трихомікозів	228

Наукове видання

**АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ФАРМАКОЛОГІЇ,
КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ
ТА КЛІНІЧНОЇ ФАРМАЦІЇ =
CURRENT ISSUES OF PHARMACOLOGY, CLINICAL
PHARMACOLOGY AND CLINICAL PHARMACY**

Матеріали науково-практичної Internet-
конференції з міжнародною участю

27-28 жовтня 2022 року
м. Харків

Формат 60x84/16. Ум. друк. арк. 11,75. Тираж 100 пр. Зам. № 1121/10-21.

Національний фармацевтичний університет
вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002
Свідчення серії ДК № 3420 від 11.03.2009 р.

Надруковано з готового оригінал-макета у друкарні ФОП В. В. Петров
Єдиний державний реєстр юридичних осіб та фізичних осіб-підприємців.
Заяв. № 24800000000106167 від 08.01.2009 р.
61144, м. Харків, вул. Гв. Широніщів, 79в, к. 137, тел. (057) 78-17-137.
e-mail: bookfabrik@mail.ua

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 ПАРЕНЮК

1. Тема кваліфікаційної роботи «Обґрунтування вибору допоміжних речовин у складі ородисперсних таблеток антидіарейної дії», керівник кваліфікаційної роботи Ірина КРИКЛИВА, к.фарм.н., доцент, затверджений наказом НФаУ від «1» листопада 2022 року № 238.
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи грудень 2022 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: як активні фармацевтичні інгредієнти-сухі екстракти злинки канадської та кірок гранату звичайного, допоміжні речовини: ЕФ-мелт М, Гален ІК 721 та магній стеарат.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): вступ, огляд літератури, об'єкти і методи досліджень, експериментальна частина, висновки.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): 3 таблиці, 12 рисунків.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

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

7. Дата видачі завдання: «29» вересня 2022 року

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1.	Етіопатогенез діареї, причини та класифікація. Сухі екстракти та сучасний стан виробництва екстракційних препаратів. Оформлення розділу 1.	вересень-жовтень 2022 р.	Виконано
2.	Характеристика об'єктів та методів дослідження. Оформлення розділу 2.	жовтень-листопад 2022 р.	Виконано
3.	Аналіз ринку препаратів для лікування діареї. Дослідження фармако-технологічних характеристик сухих екстрактів злинки канадської та кірок гранату звичайного. Обґрунтування вибору допоміжних речовин у складі ородисперсних таблеток для лікування діареї. Розробка технології промислового виробництва ородисперсних таблеток методом прямого пресування для лікування діареї. Оформлення розділу 3.	листопад-грудень 2022 р.	Виконано

Здобувач вищої освіти

Світлана ПАРЕНЮК

Керівник кваліфікаційної роботи

Ірина КРИКЛИВА

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.	Паренюк Світлана Олександрівна	Обґрунтування вибору допоміжних речовин у складі ородисперсних таблеток антидіарейної дії	Justification of the choice of excipients in the composition of orodispersible antidiarrheal tablets	доц. Криклива І. О.	доц. Сайко І. В.

ПІДСТАВА: службова записка завідувача кафедрою 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**

№ 109585 від «13» грудня 2022 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Паренюк Світлани Олександрівни, ____ курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Обґрунтування вибору допоміжних речовин у складі ородисперсних таблеток антидіарейної дії / Justification of the choice of excipients in the composition of orodis-persible antidiarrheal tablets», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

8%

18%

ВІДГУК

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

Світлани ПАРЕНЮК

на тему: «Обґрунтування вибору допоміжних речовин у складі ородисперсних таблеток антидіарейної дії»

Актуальність теми. У наш час діарея посідає друге місце серед причин дитячої смертності і щорічно у всьому світі вона забирає життя 1,8 млн. дітей, які гинуть здебільшого від зневоднення. Діарея є клінічним синдромом, що супроводжує багато захворювань шлунково-кишкового тракту. Особливо небезпечним є розвиток гострої діареї у дитячому віці, де протягом короткого часу вона може призвести до трагічних наслідків. Тому лікування діарейного синдрому має як самостійне значення, так й забезпечує підтримку функціонування організму загалом. Метою нашої роботи стало наукове обґрунтування складу та розробка раціональної технології ородисперсних таблеток методом прямого пресування для лікування діареї.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.

Проведено аналіз даних наукової літератури щодо проведення раціональної фармакотерапії такого захворювання, як діарея, доведена актуальність розробки вітчизняного лікарського засобу у формі ородисперсних таблеток методом прямого пресування. Експериментально обґрунтований склад ородисперсних таблеток з сухими екстрактами злинок канадської та кірок гранату звичайного для лікування даної патології. Розроблена технологія одержання ородисперсних таблеток антидіарейної дії і складена технологічна схема виробництва.

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, що є логічним завершенням теоретичних та експериментальних досліджень.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту.

Кваліфікаційна робота Світлани ПАРЕНЮК відповідає всім вимогам, що висуваються до кваліфікаційних робіт, і може бути представлена до захисту до Екзаменаційної комісії Національного фармацевтичного університету.

Науковий керівник

Ірина КРИКЛИВА

«7» грудня 2022р.

РЕЦЕНЗІЯ

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

Світлани ПАРЕНЮК

на тему: «Обґрунтування вибору допоміжних речовин у складі
ородисперсних таблеток антидіарейної дії».

Актуальність теми. Автором роботи доведено високу поширеність на таке захворювання як діарея. Дані статистичних досліджень ВООЗ свідчать, що діарея є найчастішою причиною звернення пацієнтів за медичною допомогою. У представників дорослого населення країн Європи та США трапляється в середньому по одному епізоду гострої діареї на рік. У світі щорічно реєструються 1-1,5 млрд випадків діареї різної етіології. Дана кваліфікаційна робота присвячена важливій проблемі – розробці складу та технології виробництва ородисперсних таблеток антидіарейної дії.

Теоретичний рівень роботи. Базуючись на літературних даних, автором обґрунтована доцільність створення та застосування у терапії діареї лікарського засобу у формі ородисперсних таблеток до складу яких входять АФІ на основі ЛРС методом прямого пресування, що дозволить поповнити асортимент вітчизняних препаратів для лікування даної патології.

Пропозиції автора з теми дослідження. У якості АФІ автором запропоновано сухі екстрактами злинки канадської та кірок гранату звичайного, які чинять комплексну дію. Здобувачем вищої освіти запропоновано використовувати у складі таблеток в якості наповнювача – ЕФ-мелт, коригента смаку – Гален ІК, змащувальної речовини – магнія стеарат, що дозволяє швидко і легко створювати однорідну суміш з АФІ і одержувати високоякісні ородисперсні таблетки методом прямого пресування.

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 Світлани ПАРЕНЮК за результатами досліджень і виконаному об'ємі може бути представлена до захисту до Екзаменаційної комісії НФаУ.

Рецензент

доц. Ірина САЙКО

«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)-3Б Світлану ПАРЕНЮК про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційної роботи на тему: «Обґрунтування вибору допоміжних речовин у складі ородисперсних таблеток антидіарейної дії». (Керівник: к.фарм.н., доцент Ірина КРИКЛИВА).

В обговоренні кваліфікаційної роботи брали участь проф. Рубан О.А., доц. Ковалевська І.В., доц. Хохлова Л.М.

УХВАЛИЛИ: рекомендувати до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційну роботу здобувачки вищої освіти фармацевтичного факультету групи Фм18(4,6)-3Б Світлани ПАРЕНЮК на тему: «Обґрунтування вибору допоміжних речовин у складі ородисперсних таблеток антидіарейної дії».

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 ПАРЕНЮК до захисту кваліфікаційної роботи
за галуззю знань 22 Охорона здоров'я
спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація
освітньою програмою Фармація
на тему: «Обґрунтування вибору допоміжних речовин у складі ородисперсних таблеток антидіарейної дії»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Микола ГОЛІК /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Світлана ПАРЕНЮК в процесі роботи встановила загальні напрямки профілактики та лікування діареї, обґрунтувала доцільність створення та застосування ородисперсних таблеток на основі ЛРС методом прямого пресування. Автором був обґрунтований оптимальний склад ородисперсних таблеток та розроблена раціональна технологія їх отримання. Здобувач вищої освіти Світлана ПАРЕНЮК допускається до захисту кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Керівник кваліфікаційної роботи

Ірина КРИКЛИВА

«7» грудня 2022 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Світлана ПАРЕНЮК 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/