

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН НА
ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ МАСИ ДЛЯ
ТАБЛЕТУВАННЯ З СУХИМИ ЕКСТРАКТАМИ ВІТАНІЇ ТА
ЧЕБРЕЦЮ»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи Фм18(4,10)-02
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Вікторія ФЕДОРУНЬКО

Керівник: професор закладу вищої освіти кафедри
заводської технології ліків, д. фарм. н., професор
Інна КОВАЛЕВСЬКА

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
аптечної технології ліків, д.фарм.н., доцент
Катерина СЕМЧЕНКО

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота містить 45 сторінок, 6 таблиць, 7 рисунків, список літератури з 45 найменувань.

Метою роботи є дослідження впливу готових сумішей допоміжних речовин на фармакотехнологічні властивості маси для таблетування ОДТ з сухими екстрактами вітанії та чебрецю. Об'єктами дослідження були сухі екстракти вітанії та чебрецю, готові суміші допоміжних речовин для отримання ородисперсних таблеток - CombiLac, Pharmaburst 500, SmartEx 50, SmartEx 100, зразки маси для таблетування та таблеток на їх основі.

Ключові слова: готові суміші, склад, орально-дисперговані таблетки, екстракт вітанії, екстракт чебрецю, безсоння

ANNOTATION

Qualification work contains 45 pages, 6 tables, 7 figures, bibliography of 45 titles.

The purpose of the work is to study the influence of ready-made mixtures of excipients on the pharmacotechnological properties of the ODT tablet mass with dry extracts of withania somnifera and thyme. The objects of the study were dry extracts of common withania somnifera and thyme, ready-made mixtures of excipients for obtaining orally dispersible tablets - CombiLac, Pharmaburst 500, SmartEx 50, SmartEx 100, samples of tableting mass and tablets based on them.

Key words: ready-made mixtures, composition, orally dispersible tablets, withania somnifera extract, thyme extract, insomnia.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	5
ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1 ВИЗНАЧЕННЯ СНУ ТА КЛАСИФІКАЦІЯ ЙОГО РОЗЛАДІВ	8
1.1 Етіологія безсоння	11
1.2 Патогенез безсоння	13
1.3 Класифікація порушень сну	13
1.4 Встановлені напрямки фармакотерапії безсоння, сучасні тенденції лікування	15
Висновки до розділу 1	20
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	21
РОЗДІЛ 2 ВСТАНОВЛЕННЯ ДОЦІЛЬНОСТІ РОЗРОБЛЕННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ З СУХИМИ ЕКСТРАКТАМИ ВІТАНІЇ І ЧЕБРЕЦЮ ТА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБ'ЄКТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	21
2.1 Дослідження фармацевтичного ринку України щодо препаратів для лікування порушення сну	22
2.2 Перспектива застосування екстрактів вітанії снодійної та чебрецю при лікуванні безсоння	23
2.3 Методи дослідження	24
Висновки до розділу 2	27
РОЗДІЛ 3 ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН НА ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ МАСИ ДЛЯ ТАБЛЕТУВАННЯ З СУХИМИ ЕКСТРАКТАМИ ВІТАНІЇ ТА ЧЕБРЕЦ	28
3.1 Вивчення фізико-хімічних та технологічних показників екстрактів	28

3.2 Виготовлення орально-диспергованих таблеток з використанням сумішей допоміжних речовин та дослідження їх впливу на технологічні властивості таблеткової маси	29
Висновки до розділу 3	38
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	39
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	41
ДОДАТКИ	46

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія

ГАМК – гамма-аміномасляна кислота

ДФУ – Державна Фармакопея України

МКЦ – мікрокристалічна целюлоза

Н-ГПК – низькозаміщена гідроксипропілцелюлоза

ОДТ – орально-дисперговані таблетки

ПВА – полівініловий спирт

СХЯ – супрахіазматичне ядро

ЦНС – центральна нервова система

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ВСТУП

Актуальність теми. Безсоння є однією з найактуальніших проблем соціального суспільства. Нею страждають ледве не половина жителів нашої планети, і зустрічається вона у всіх вікових групах. За останні кілька років рівень безсоння серед населення стрімко зріс. Першою причиною була пандемія коронавірусу, що спалахнула у 2019 році. Друга причина, що стосується саме народу України, пов'язана з повномасштабним російським вторгненням у лютому 2022 року.

Під час повномасштабної війни Росії проти України, провели соціальне опитування серед населення, щоб виявити, від чого найбільше страждають українці у цих умовах. Результат показав, що наразі українці найбільше страждають від втомленості та безсоння. Від нестачі повноцінного сну страждають 56% населення України.

Мета і задачі дослідження. Метою роботи є визначення впливу готових сумішей допоміжних речовин на фармакотехнологічні властивості таблеткової маси з сухими екстрактами вітанії та чебрецю.

Завдання дослідження:

1. Провести скринінг АФІ для подальшого включення до складу орально-диспергованих таблеток для лікування безсоння.
2. Провести визначення фізико-хімічних, технологічних властивостей екстрактів вітанії та чебрецю, визначити готові суміші допоміжних речовин для одержання орально-диспергованих таблеток.
3. Дослідити вплив готових сумішей допоміжних речовин на фармакотехнологічні властивості таблеткової маси.

Об'єкт дослідження – екстракти вітанії снодійної та чебрецю, суміші готових допоміжних речовин (CombiLac, Pharmaburst 500, SmartEx 50 та SmartEx 100)

Предмет дослідження – вибір активних інгредієнтів та суміші допоміжних речовин до складу орально-диспергованих таблеток для

лікування безсоння; проведення комплексу фізико-хімічних та технологічних досліджень сумішей допоміжних речовин з метою розробки орально-диспергованих таблеток з екстрактами вітанії та чебрецю.

Методи дослідження. В процесі роботи проведено: аналіз даних літератури, визначення розчинності, мікроскопічний аналіз, фармакотехнологічні випробування зразків орально-диспергованих таблеток з різними сумішами допоміжних речовин, фізико-хімічні дослідження, статистичний аналіз.

Апробація результатів дослідження і публікації. Результати проведених досліджень були опубліковані на IV Міжнародній науково-практичній дистанційній конференції “Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів” (22-23 вересня 2022 р., м. Тернопіль), обговорені на III Міжнародній науково-практичній дистанційній конференції «Youth pharmacy science» (7-8 грудня 2022 р., м. Харків), та на XXIX Міжнародній науково-технічній конференції молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (19 квітня 2023 р., м. Харків)

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота викладена на 40 сторінках та складається зі вступу, основної частини, загальних висновків і списку використаних джерел. Бібліографія включає 45 джерел літератури. Робота ілюстрована 6 таблицями та 4 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ВИЗНАЧЕННЯ СНУ ТА КЛАСИФІКАЦІЯ ЙОГО РОЗЛАДІВ

Щоденне чергування сну та неспання є однією з найбільш домінуючих особливостей нашого життя та проявом внутрішньої 24-годинної ритмічності, що лежить в основі майже кожного аспекту нашої фізіології [1].

Біологічний годинник, який регулює чергування сну і неспання, харчову поведінку, концентрацію гормонів та тиск називають «циркадними ритмами», що в перекладі з латини означає «протягом дня» [2].

Відомо, що циркадні ритми, приблизно 24-годинні коливання у фізіології та поведінці, регулюються системою циркадного годинника, яка складається з центральних і периферичних циркадних осциляторів. Циркадні осцилятори - це цільові гени, які взаємодіють у коливальній транскрипційній мережі всередині клітини і регулюють експресію багатьох інших генів, важливих для клітинної фізіології та метаболізму. Для оптимальної роботи циркадної системи всі циркадні осцилятори в організмі повинні бути синхронізовані один із одним з 24-годинним ритмом. Цю функцію виконує центральний майстер-регулятор - супрахіазматичне ядро. Встановлено, що нейрони СХЯ беруть участь у генерації автономних циркадних ритмів. По-перше, вони отримують світловий сигнал безпосередньо від сітківки, що бере участь у синхронізації циклу день/ніч. По-друге, вони мають специфічні контакти з іншими нейронами, що забезпечує стійку синхронізацію. По-третє, вони сприяють формуванню стійкого циркадного ритму активності нейронів, частоти якого синхронізують інші клітини, розкидані по всьому тілу. Таким чином, супрахіазматичне ядро є генеральним керуючим синхронізаційним циклом день/ніч на тлі управління роботою інших допоміжних клітинних осциляторів. [3]

Спираючись на дані аналізу літературних джерел, встановлено, що для пояснення механізмів сну було висунуто велику кількість теорій, багато з яких представляли суто історичний інтерес: гемодинамічна, осмотична,

гуморально-токсична. З середини XIX століття на перший план вийшли неврогенні теорії. Довгий час існували дві основні групи теорій. Представники «пасивної» теорії сну пояснювали його виникнення усуненням дії екстеро-інтероцептивних подразників на ЦНС. Прихильники активної теорії сну постулювали існування «центру сну» [4].

Коркову теорію сну було розроблено І.П. Павловим. Надалі П.К. Анохін розвинув низку класичних положень І.П. Павлова і сформулював корково-підкіркову теорію механізмів сну [5].

Згодом Джузеппе Моруцці та Гораціо Мегун встановили роль ретикулярної формації у підтримці рівня безсоння. Це дозволило припустити, що настання сну пов'язано з блокадою імпульсів, висхідних з ретикулярної формації [6].

Взаємозв'язок між появою швидких рухів очей та виникненням періодів низькоамплітудної десинхронізованої активності на електроенцефалограмі встановили Юджин Асерінські та Натаніел. Надалі численними дослідженнями було показано зміну м'язового тонуусу, дихання, серцевої діяльності та інших фізіологічних параметрів у ці періоди [7].

Визначено, що сон поділяється на 2 основні фази – повільний та швидкий (рис.1,1; 1,2). Ці фази повторюються 4-6 разів за ніч. Тривалість окремого етапу може коливатися від однієї до двох годин. Повільний сон є найтривалішим етапом сну. Він займає 75-80% від його загальної кількості. Основна його мета – відновлення організму. Він складається з кількох стадій: дрімоти (1 стадія), поверхневого сну (2 стадія), початку глибокого сну (3 стадія) та глибокого сну (4 стадія). Стадія дрімоти триває близько 10 хвилин. На цій стадії людина поступово починає переходити в більш глибокий сон, але зберігається активність слуху, через що людина легко може прокинутися від навколишніх шумів. Далі стадія дрімоти переходить на стадію поверхневого сну, яка триває близько 20 хвилин. На цій стадії знижується температура тіла та частота серцевих скорочень, але активність слуху все ще зберігається. Ця стадія характеризується швидкими сплесками

високочастотних мозкових хвиль, які важливі для навчання і пам'яті. Після цього поверхневий сон поступово переходить у глибокий. Ця стадія триває близько 15 хвилин. У цей час мозок перемикається на дельта-ритм, під час якого відбувається занурення у сон. Далі настає стадія глибокого сну, яка триває близько 25 хвилин. На цій стадії тіло відновлює тканини, будує кістки та м'язи, та зміцнює імунну систему [8].



Рисунок 1.1. Фази сну

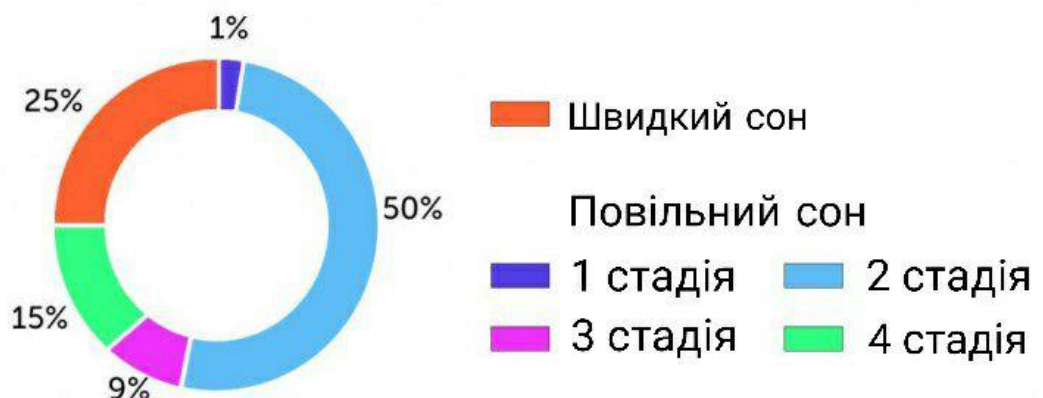


Рисунок 1.2. Структура сну

Швидкий сон зазвичай займає 20-25% часу сну. Він триває близько 10 хвилин. У фазі швидкого сну відбуваються сплески швидких рухів очей та мозкової активності. Також майже повністю пропадає тонус м'язів, частішає серцевий і дихальний ритм, піднімається температура і тиск. Коли людина переходить у швидкий сон, вона починає бачити емоційні та видовищні сни. Разом з цим відбувається обробка інформації, отриманої за день, та посилюється активність організму. [9].

Найважливіші відновлювальні процеси та перезапуск центральної нервової системи відбуваються з 22:00 до 24:00. Саме в цей момент в організмі знижується рівень кортизолу, а рівень мелатоніну, навпаки, починає зростати. Як показує статистика, близько 80% людей, які лягають спати у цей проміжок часу, на ранок почуваються бадьорими та відпочилими. Окрім цього, у ці години відбувається інтенсивне вироблення колагену та еластину в шкірі, тому їх також називають ідеальними для краси та молодості [10].

Безсоння - це патологічний розлад сну, що супроводжується його недостатньою тривалістю для повного відновлення сил, важким засинанням, а також пробудженням у ранній час [11].

Коли збивається ритм сон-неспанья, це може призвести до таких наслідків, як збільшення ризику виникнення невротичних станів, зниження пам'яті, підвищення ризику розвитку серцево-судинних захворювань, погіршення метаболізму, збільшення ризику виникнення нейродегенеративних захворювань, таких як хвороба Альцгеймера. [12].

1.1 Етіологія безсоння

Як відомо, на циркадні ритми в нашому організмі найсильніше впливає світло, до якого дуже чутливе супрахіазматичне ядро. Світло служить зовнішнім критичним сигналом, що впливає на сигнали, які надсилає

супрахіазматичне ядро для координації внутрішніх годинників в організмі [13].

Збій в роботі «внутрішнього годинника» може виникнути з низки причин [14]:

- зовнішні дратівливі чинники;
- стресові ситуації або медичні стани, такі як депресія;
- фізичний дискомфорт;
- нерегулярний графік сну та неспання (позмінна робота, зміна часового поясу);
- гормональні перепади перед менструацією або менопаузою;
- побічні реакції деяких лікарських препаратів;
- вагітність;
- стан здоров'я, включаючи хворобу Альцгеймера або Паркінсона;
- вплив шкідливих звичок (нікотину, алкоголю, кофеїну, наркотиків);
- гіпертиреоз;
- синдром неспокійних ніг;
- апное сну;
- похилий вік.

До групи ризику розвитку безсоння входять [15]:

- люди, які працюють у нічну зміну або ті, що часто змінюють часові пояси;
- люди з порушенням психічного здоров'я;
- надто емоційні особистості;
- люди, що опинилися в складних життєвих становищах;
- жінки;
- люди, старше 60 років.

1.2 Патогенез безсоння

Спираючись на наукові джерела літератури, встановлено, що механізм порушення сну ще недостатньо вивчений. Безсоння провокується взаємодією фізичних, психологічних, біологічних і зовнішніх чинників. Ґрунтуючись на дані дослідження сну за допомогою полісомнографії вчені припустили, що люди, які страждають порушеннями сну, мають підвищений рівень нічного циркулюючого кортизолу і адренкортикотропного гормону, підвищену швидкість метаболізму і частоту серцевих скорочень та посилену глобальну церебральну утилізацію глюкози [16].

Спершу виникає гостра інсомнія, яка триває не більше одного місяця. Якщо порушений сон входить у звичний лад, або чинники, що сприяють розладу сну не усуваються – виникає хронічне безсоння, яке буде зберігатися навіть після усунення першопричини інсомнії [17].

1.3 Діагностика безсоння

Ключову роль у лікуванні безсоння грає своєчасна та точна діагностика. У процесі діагностики лікар [18]:

- збирає анамнез про те, що могло спричинити прояви проблем зі сном, про речі або події, що викликають підвищене занепокоєння, а також іншу інформацію, яка має велику важливість для встановлення діагнозу;
- робить аналіз медичної карти пацієнта на наявність хвороб, здатних викликати безсоння;
- дає направлення на огляд у кількох спеціалістів, у тому числі: невролога, психотерапевта, акушера-гінеколога, психолога.

У разі потреби призначаються діагностичні процедури: електроенцефалографія, МРТ, комп'ютерна томограма. На підставі отриманих даних лікар ставить діагноз і призначає лікування [19].

1.4 Класифікація порушень сну

Порушення сну класифікують за перебігом, ступенем вираженості, причинами виникнення та обумовленості до інших патологічних процесів.

За перебігом безсоння буває [20]:

- епізодичним;
- короткочасним;
- хронічним;

Епізодичне безсоння триває до одного тижня. Частіше за все є наслідком хронічного стресу. Також може бути пов'язане з відсутністю нормального режиму сну, прийомом деяких медикаментів у вечірній та нічний час, та при дії зовнішніх подразників, таких, як світло, шум, температура навколишнього середовища [21].

Короткочасне безсоння триває від 1 до 4 тижнів. Найчастіше виникає при порушенні адаптації. Являється наслідком більш важких та тривалих стресових ситуацій, пов'язаних з втратою близької людини, роботи, зі зміною місця проживання. Також короткочасне безсоння пов'язане з хронічними соматичними захворюваннями, такими як стенокардія, АГ, захворювання периферичних артерій, виразкова хвороба шлунка, хвороба Паркінсона, артроз, гіпертрофія простати, шкірні захворювання, що супроводжуються свербінням. До інших поширених причин відносять апное, та синдром «неспокойних ніг».

Хронічне безсоння триває більше 4-х тижнів. Найчастіше воно є наслідком депресії, тривожних розладів, зловживання психоактивними речовинами, а також вживання неспсихотропних препаратів, які здатні викликати хронічну диссомнію, до яких належать гормональні препарати, антибіотики, антиаритмічні засоби [22].

За ступенем вираженості безсоння буває:

- слабо вираженим,
- помірно вираженим,
- явно вираженим.

При слабо вираженому безсонні скарги виникають майже щочі і супроводжуються незначним погіршенням соціальних та професійних функцій.

При помірно вираженому безсонні скарги присутні щочі і супроводжуються слабо або помірно вираженим погіршенням соціальних та професійних функцій.

При явно вираженому безсонні скарги виникають щочі і поєднуються з вираженим погіршенням соціальних та професійних функцій [23].

За причинами виникнення та обумовленості до інших патологічних процесів безсоння буває первинним та вторинним.

Первинне безсоння може бути внаслідком стресів, переїдання, шкідливих звичок, дратівливих зовнішніх факторів, гормонального збою, розладу травлення, неспокійного навколишнього середовища тощо.

Вторинне безсоння може бути викликане вживанням деяких медичних препаратів, а також низкою хвороб, у тому числі захворюваннями нервової системи, серцево-судинної системи, інтоксикацією, дерматозами, апное) та ін. [24].

1.5 Встановлені напрямки фармакотерапії безсоння, сучасні тенденції лікування

Зазвичай пацієнт пред'являє скарги на труднощі засинання ввечері, часті нічні пробудження, труднощі засинання після нічного пробудження, раннє прокидання зранку з неможливістю заснути, відсутність задоволення від нічного сну. До денних симптомів безсоння належать: втомленість, порушення концентрації уваги та запам'ятовування, соціальна дисфункція, розлад настрою, дратівливість, денна сонливість, зниження мотивації та ініціативності, схильність до помилок за кермом і на роботі, м'язова напруга,

головний біль, гастроінтестинальні порушення, постійна стурбованість станом свого сну [25].

Симптоматичне лікування безсоння включає медикаментозні та немедикаментозні методи. До немедикаментозних методів належать: урегулювання режиму праці та відпочинку, оптимізація режиму харчування, забезпечення адекватного психологічного настрою, зниження рівня інформації, фізична активність, прогулянки на свіжому повітрі, зниження вживання алкоголю та тонізуючих напоїв, відмова від паління [26].

Людям із скаргами на безсоння слід вставати відразу після пробудження, регулярно робити фізичні вправи, приймати «легку» їжу ввечері, обмежити питний режим перед сном, лягати спати і вставати в один і той же час, відмовитись від відпочинку вдень, максимально знизити шумові, світлові й температурні коливання у спальні, та при неможливості заснути – не лежати у ліжку, а зайнятись іншою справою до появи сонливості [27].

1.6 Перспектива застосування таблеток, що диспергуються в ротовій порожнині

При виборі лікарського засобу важливе значення має форма його випуску. Щоб отримати бажаний ефект, препарат повинен бути доставлений до місця його дії з такою швидкістю та концентрацією, щоб досягти максимального терапевтичного та мінімального побічного ефекту. Пероральний спосіб введення ліків є загальноприйнятим, але має один недолік, пов'язаний з труднощами при ковтанні таблеток і капсул. Наразі існує новий підхід у системі доставки ліків – оральні дисперговані таблетки [28].

Оральні дисперговані таблетки (ОДТ) - це таблетки, які диспергуються або розпадаються при контакті зі слиною з вивільненням активної речовини, що забезпечує максимальну біодоступність препарату в порівнянні зі звичайною лікарською формою. Оральні дисперговані таблетки вводяться, як

замінники пероральних лікарських засобів для запобігання дисфагії, покращення комплаєнсу, та призначені для розпаду в роті без допомоги води. Таким чином, вони стають у нагоді тоді, коли вода недоступна або заборонена: при кінетозі, епізодах кашлю внаслідок неврологічної стимуляції або інфекцій грудної клітки. Для виробництва таблеток, що диспергуються в ротовій порожнині, використовуються різні методи з метою забезпечення швидкого розпаду лікарської форми під час контакту зі слиною [29].

Як відомо, властивість диспергування в ОДТ забезпечується додаванням до лікарської форми супердезінтегрантів, які вивільняють препарат у роті, збільшуючи біодоступність. В якості супердезінтегрантів використовуються карбоксиметилцелюлоза, натрію крохмаль гліколят, полівінілпіролідон. Біодоступність таких препаратів може підвищуватися внаслідок перорального та передшлункового всмоктування, знижуючи метаболізм першого проходження в шлунково-кишковому тракті. Використовуються три різні методи додавання дезінтегрантів: внутрішньозернистий (у гранулах), екстрагранулярний (додавання після гранулювання) і комбінація обох методів. [30].

Вважається, що найкращий час для диспергування таблетки, що розчиняється в ротовій порожнині, становить менше хвилини. Здебільшого час розпаду коливається від 5 до 30 секунд. Орально-дисперговані таблетки готуються декількома методами: методом прямого пресування, твердої дисперсії, ліофілізації та формування. Перевага зазвичай віддається методу прямого пресування через його легкість, швидку процедуру, та економічну ефективність [31].

До обов'язкових умов орально-дисперсних таблеток належать [32]:

- повинні розпадатися в ротовій порожнині без споживання води;
- повинні бути сумісними із маскувальними та допоміжними речовинами;
- після диспергування не повинні залишати залишків;

- повинні мати оптимальну здатність залишатися незмінними у процесах виготовлення;
- повинні бути стабільними в діапазоні температур та вологості.

Головні переваги орально-диспергованих таблеток [33]:

- легко вводяться пацієнтам, що мають труднощі при ковтанні;
- є формою вибору для людей, які подорожують та мають менший доступ до води;
- легко вводяться як молодим, так і літнім пацієнтам;
- мають кращу біодоступність та ефективність, завдяки більш швидкому всмоктуванню речовин із прегастральних відділів ШКТ;
- є економічними, так як потрібна мінімальна кількість інгредієнтів;
- більш безпечні, завдяки запобіганню удушення.

Допоміжні речовини відіграють значну роль у рецептурі лікарського засобу. Вони повинні відповідати певним вимогам, таким як: розчинність у воді, приємний смак, і швидке диспергування.

В якості допоміжних речовин в пероральних диспергованих таблетках використовують дезінтегранти, наповнювачі, опудрювачі, підсолоджувачі, ароматизатори, та готові суміші для пресування [34].

Додавання дезінтегрантів дає змогу збільшити біодоступність лікарських засобів. Згідно до вимог GMP, дезінтегранти повинні відповідати таким вимогам: хороша здатність до гідратації, хороші формуючі властивості та властивості сипучості, відсутність взаємодії з лікарськими засобами.

В якості дезінтеграторів використовуються прежелатинізований крохмаль (крохмаль 1500), лимонна та винна кислоти, бікарбонат натрію, крохмальгліколят натрію, кросповідони.

Прежелатинізований крохмаль (крохмаль 1500) являє собою безпосередньо стиснуту форму крохмалю, що складається з інтактних і гідролізованих пошкоджених крохмальних зерен. Дезінтеграція відбувається завдяки швидкому поглинанню води, що призводить до значного підвищення обсягу гранул, що спричиняє швидкий і рівномірний розпад. Лимонна та

винна кислоти включаються до таблеткової маси разом з бікарбонатом натрію, карбонатом натрію, гідрокарбонатом калію, карбонатом кальцію. При цьому при контакті з водою вивільнюється двоокис вуглецю, який руйнує таблетку.

Крохмальгліколят натрію має гарну текучість та забезпечує швидкий час дезінтеграції. Дезінтеграція відбувається завдяки швидкому поглинанню води, що призводить до значного підвищення обсягу гранул, що, в свою чергу, спричиняє швидкий і рівномірний розпад. Кросповідон (перехресний повідон) є волокнистою речовиною, добре ущільнюється, та виявляє високу капілярну активність. Величина часток кросповідону впливає на розпадання таблеток. Частки більшого розміру забезпечують швидше розпадання таблеток, що дає змогу використовувати їх для поліпшення розчинності. [35]

Наповнювачі використовують для одержання певної маси таблеток. Як наповнювачі, в пероральних диспергованих таблетках використовуються манітол, сорбітол, мальтодекстрин, мікрокристалічна целюлоза, лактоза, крохмаль кукурудзяний.

Модифікований тип манітолу має багато цінних властивостей, окрім здатності до розрідження, таких як вища стабільність, збільшений загальний розмір поверхні та більший розмір пор, що, зрештою, призводить до економічно ефективного продукту. Сорбітол має гарну пресованість, відмінні зв'язуючі властивості, високий потенціал розчинення та гарні показники сипучості. Мальтодекстрин має хорошу текучість, гарну розчинність та низьку гігроскопічність. Таблетки, до складу яких входить МКЦ мають високу міцність та стійкість до дії несприятливих фізичних факторів. Лактоза відрізняється своєю м'якістю, хімічною та фізичною стабільністю, сумісністю з активними інгредієнтами. Вона також діє як сполучна речовина, що допомагає іншим інгредієнтам в таблетці змішуватися та склеюватися. Крохмаль у складі таблеток утворює систему капілярів через які легко проникає вода. Також використовується як склеювальний компонент [36].

Цукор і похідні на основі цукру з високою розчинністю у воді та солодкістю використовуються як наповнювачі та підсолоджувачі [37].

Наразі активно застосовуються готові суміші для пресування, такі як Ludiflash, Pharmaburst, F-melt, Prosolv ODT, Avicel для зменшення кількості допоміжних речовин в таблетковій масі, покращення рецептур, зменшення втрат матеріалу та вирішення таких проблем, як пресованість, гігроскопічність, текучість, смакові якості, розчинення та розпад [38].

Висновки до розділу 1

1. Безсоння є однією з найактуальніших проблем соціального суспільства, що зустрічається ледве не у половини жителів нашої планети у всіх вікових групах, що дозволяє зробити висновок про актуальність розробки лікарського засобу для його лікування. Наведена етіологія та механізм розвитку безсоння.
2. Надано напрямки фармакотерапії безсоння та сучасні тенденції лікування, в основі яких лежить безпека лікарського засобу, та оптимальна форма для застосування з використанням мінімальної кількості допоміжних речовин.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

РОЗДІЛ 2

ВСТАНОВЛЕННЯ ДОЦІЛЬНОСТІ РОЗРОБЛЕННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ З СУХИМИ ЕКСТРАКТАМИ ВІТАНІ І ЧЕБРЕЦЮ ТА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБ'ЄКТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

До медикаментозних методів лікування належить вживання снодійних та седативних лікарських засобів, а також комплексів вітамінів та мінералів. Якщо безсоння з'явилося на тлі якоїсь хвороби – то в першу чергу слід лікувати основне захворювання [39].

Для лікування безсоння застосовуються снодійні засоби на рослинній та синтетичній основах. До снодійних засобів на синтетичній основі належать такі групи лікарських засобів [40]:

- барбітурати (діючі речовини: фенобарбітал, циклобарбітал);
- бензодіазепіни (діючі речовини: хлордіазепоксид, бротізолам, мідазолам, триазолам, нітразепам, оксазепам, темазепам, феназепам, флуразепам, флунітразепам);
- етаноламіни (антагоністи H₁-гістамінових рецепторів, діюча речовина: доксиламін);
- циклопіролони (діючі речовини: зопіклон);
- імідазопіридини (селективні блокатори рецепторів ГАМК, діюча речовина: золпідем);
- піразолопіримідини (діюча речовина: залеплон);
- піперидиндіони (діюча речовина: глутетимід);
- хіназолінони (діюча речовина: метаквалон).

Як відомо, снодійні засоби на синтетичній основі можуть викликати звикання та лікарську залежність, а також мають післядію та порушують структуру сну. Тож, для того, щоб запобігти негативним наслідкам, перевагу віддають препаратам на рослинній основі. Найчастіше для лікування безсоння використовують такі рослини: валеріана лікарська, материнка

звичайна, хміль, меліса, кропива собача, м'ята перцева, чебрець повзучий, зніт вузьколистий, пасифлора, звіробій, лаванда, ромашка лікарська, шавлія лікарська [41].

2.1 Дослідження фармацевтичного ринку України щодо препаратів для лікування порушення сну

На даний час на фармацевтичному ринку України зареєстровано 154 снодійних лікарських засобів. З них 126 лікарських засобів українського виробництва, та 28 іноземного. На рослинній основі всього зареєстровано 84 лікарських засобів, 45 на синтетичній основі, 24 комбінованих, і 1 один на основі гормону мелатоніну.

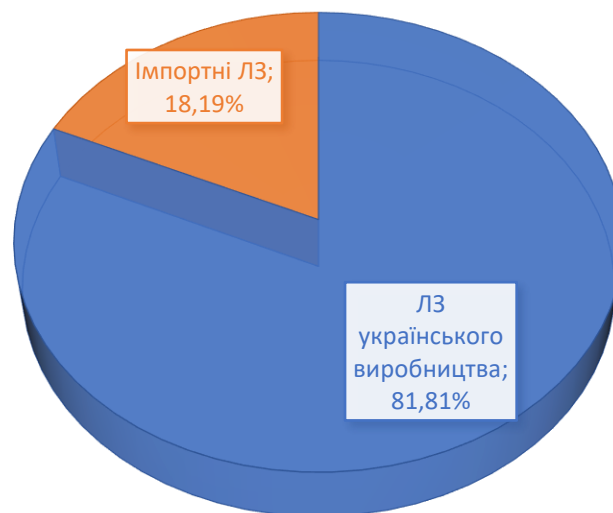


Рисунок 2.1 Відсоткове співвідношення імпортих ЛЗ та ЛЗ українського виробництва

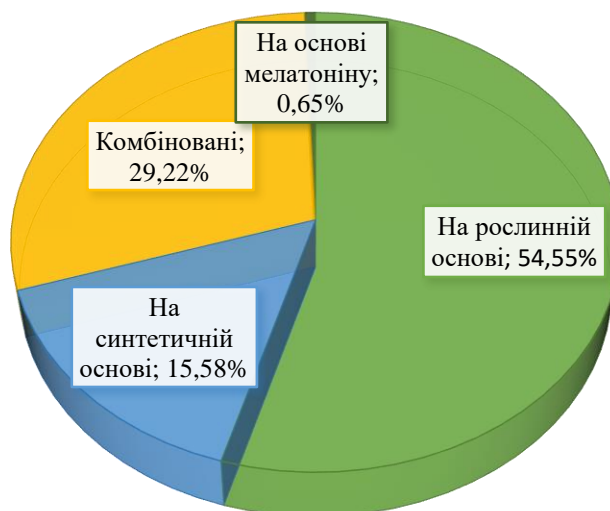


Рисунок 2.2 Відсоткове співвідношення ЛЗ на різних основах

На рослинній основі наразі зареєстровано 71 препарат українського виробництва [42].

2.2 Перспектива застосування екстрактів вітанії снодійної та чебрецю при лікуванні безсоння

Вітанія снодійна (Ашваганда, Індійський женьшень), *Withania somnifera* - лікарська рослина сімейства Пасльонові (*Solanaceae*), яка представляє собою вічнозелений гіллястий чагарник, який культивується в багатьох штатах Індії із відносно сухим кліматом, а також у Непалі. Вітанія снодійна широко використовується на своїй батьківщині завдяки тим терапевтичним ефектам, які вона проявляє. Традиційно в ліках, приготованих з рослини, використовуються її коріння та листя. Коріння містить алкалоїди, стероїдні лактони, та вільні амінокислоти, такі як гліцин, цистин, аланін, та триптофан. Під ім'ям ашваганда рослина поширена як біологічно активна добавка в Європі. Вітанія снодійна поєднує в собі одночасно три дії: заспокійливу, снодійну та тонізуючу [43].

На сьогоднішній час механізм дії вітанії досі точно не встановлений, але попередні дослідження показали, що після її прийому, людина скоріше засинає, довше часу проводить уві сні, та відмічає покращення якості сну. Дослідники припускають, що рослина діє на ГАМК-рецептори, що призводить до зменшення психічної збудливості, активізації енергетичних процесів мозку, покращення дихальної активності тканин і утилізації глюкози, результатом чого є якісний глибокий сон. Основними активними речовинами вітанії є вітаноліди (вітанолід А та вітаферин А). Як відомо, вітаноліди – це група фітостероїдів, які містяться в коренях та плодах ашваганди. Вони мають здатність знижувати рівень кортизолу в організмі, тим самим, знімаючи стрес, який є дуже частою причиною безсоння. Проведені клінічні дослідження показали, що щоденний прийом вітанії протягом шести тижнів у дозі 250-600 мг екстракту покращує сон на 72% та суттєво знижує нервові напруження, а прийом 600 мг екстракта ашваганди на добу протягом 60 днів допомагає зняти тяжку депресію на 79% [44].

Чебрець повзучий, *Thymus Serpyllum* – лікарська рослина родини Ясноткові, низькорослий чагарник с приємним ароматом. В медицині, за рахунок наявності високого вмісту тимолу в ефірній олії, застосовується як седативний та снодійний засіб для лікування тривожних станів, нервозності, стресу та безсоння. Трава чебрецю нормалізує кровопостачання головного мозку та знімає напругу. Входить до складу лікарських седативних зборів [45].

2.3 Методи дослідження

Для дослідження були виготовлені зразки таблеток діаметром 11,5 мм (круглі, нормально увігнуті), масою 550 мг \pm 5%. Масу кожної таблетки вимірювали на аналітичних вагах, товщину за допомогою штангенциркуля і міцність за допомогою тестера для випробувань стійкості до роздавлювання таблеток. Крім того, виготовлені таблетки досліджували для визначення часу дезінтеграції, дисперсність частинок та крихкість відповідно до критеріїв, детально наведених у таблиці 2.1. Ці критерії були запропоновані на основі

фізичних властивостей орально-диспергованих таблеток, необхідних для виробництва міцного продукту. Критеріями, необхідними для виробництва міцного продукту є сипучість, міцність на роздавлювання та міцність на стирання. Критеріями, які необхідні для забезпечення задовільного комплаєнсу пацієнта, є час розпаду та дисперсність. У рамках цього дослідження були визначені мінімальні вимоги та ідеальні характеристики, щоб визначити які суміші будуть відповідати зазначеним критеріям, та можуть застосовуватися у виробництві орально-диспергованих таблеток.

Таблиця 2.1

Вимоги до контролю якості

Властивість рецептури	Ідеальні характеристики	Мінімальні вимоги
Індекс Карра	< 15%	< 20%
Міцність на роздавлювання	≥ 80 Н	≥ 40 Н
Сила виштовхування	<3,0 МПа	≤5,0
Стирання	0,5%	1%
Час розпаду	< 60 секунд	< 180 секунд
Дисперсність	Проходить через 250-мкм сито	Проходить через 710-мкм сито

Індекс Карра (CI) є характеристикою сипучості і ступеня стисливості порошку. Розрахунок індексу Карра проводили за формулою:

$$CI = \frac{D_c - D_a}{D_c} \times 100\%,$$

де D_a – показник насипної густини до ущільнення, D_c – показник насипної густини після ущільнення.

Вимірювання насипної густини до ущільнення (D_a) та насипної густини після ущільнення (D_c) проводили з використанням тестера насипної густини.

Показник індексу Карра < 15% вважається ознакою ідеальної текучості.

Таблетки з міцністю на роздавлювання понад 40 Н за вимогами ДФУ для діаметру 11 мм вважаються міцними, щоб витримати пакування. Проте було показано, що таблетки з міцністю на розрив до 30 Н можуть бути придатними, коли таблетки не піддаються значному механічному навантаженню, а також можуть забезпечувати швидший розпад. Враховуючи, що лікарські речовини зазвичай незадовільно пресуються, було вирішено встановити ідеальні та мінімальні значення специфікації на рівні ≥ 80 Н та ≥ 40 Н відповідно (табл. 2.1).

Сила виштовхування - це сила, необхідна для витиснення таблетки з матриці після пресування. Низька сила виштовхування є кращою, тому що це передбачає зниження ймовірності появи дефектів таблеток і зменшення ймовірності пошкодження пуансонів, а отже, і зниження витрат на виробництво. Вважається, що максимальне значення сили виштовхування є 5,0 Мпа, що є задовільним показником для мінімізації дефектів таблеток і пошкодження пуансонів, хоча показник менше ніж 3,0 МПа є кращим, тому дані значення були встановлені як мінімальне та ідеальне значення специфікації.

Випробування на стирання використовується для перевірки фізичної міцності таблеток. Незважаючи на те, що міцність на розрив дає вказівку на механічні властивості таблеток, фармакопейним стандартом для вимірювання стійкості таблеток до механічних навантажень є тест на стирання, який використовується, щоб визначити, чи можуть таблетки витримати процес покриття. Незважаючи на те, що це менш імовірно буде потрібно для ОДТ це доцільно, щоб зрозуміти міцність таблеток, виготовлених із сумішами допоміжних речовин. Випробування стирання проводили шляхом точного зважування 20 таблеток і поміщення їх у тестер стирання таблеток. Випробування на міцність проводили протягом 4 хвилин (стандартні умови) при 25 об/хв. Після тестування таблетки виймали, знепилювали та зважували, щоб розрахувати % крихкості.

Час розпаду для ОДТ повинний бути менше 3 хвилин при 37 °С. Однак, оскільки низка доступних на даний момент ОДТ, за даними літератури, має час розпаду від 30 секунд до 1 хвилини, було вирішено, що ідеальний час розпаду буде менше 60 секунд. Випробування проводили згідно вимог ДФУ.

Як відомо, тест дисперсності для ОДТ проводять, щоб отримати інформацію про смакові відчуття дисперсії, що утворюється у ротовій порожнині. Тест використовується для визначення того, щоб визначити чи вільно проходить утворена дисперсія через сито з розміром отворів 710 мкм. Проте було припущено, що суміш зі зменшеним розміром частинок може свідчити про покращення смакових якостей порівняно з композиціями, які мають розмір частинок більше 250 мкм. Таким чином, було використано додаткове сито 250 мкм. Випробування проводили за наступною методикою. Таблетку занурювали в 10 мл води до повного диспергування. Суспензію перемішували, щоб сприяти швидшій дисперсії таблеток, а потім виливали через декілька сит, реєструючи візуальний залишок на кожному ситі.

Висновки до розділу 2

1. Наведено медикаментозні методи лікування безсоння, переваги застосування лікарських засобів на рослинній основі. Проведено аналіз фармацевтичного ринку України щодо препаратів для лікування порушення сну.
2. Обрано активні інгредієнти: екстракти вітанії снодійної та чебрецю, надана характеристика їх фармакологічних властивостей, та перспектива застосування. Розроблені модельні зразки таблеток.

РОЗДІЛ 3

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН НА ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ МАСИ ДЛЯ ТАБЛЕТУВАННЯ З СУХИМИ ЕКСТРАКТАМИ ВІТАНІЇ ТА ЧЕБРЕЦЮ

3.1 Вивчення фізико-хімічних та технологічних показників екстрактів

Першим етапом дослідження було вивчення фізико-хімічних показників екстрактів, що входять до орально-диспергованих таблеток. Вивчались екстракти вітанії та чебрецю.

Була проведена мікроскопія з вивчення розчинності частинок сухих екстрактів вітанії та чебрецю.

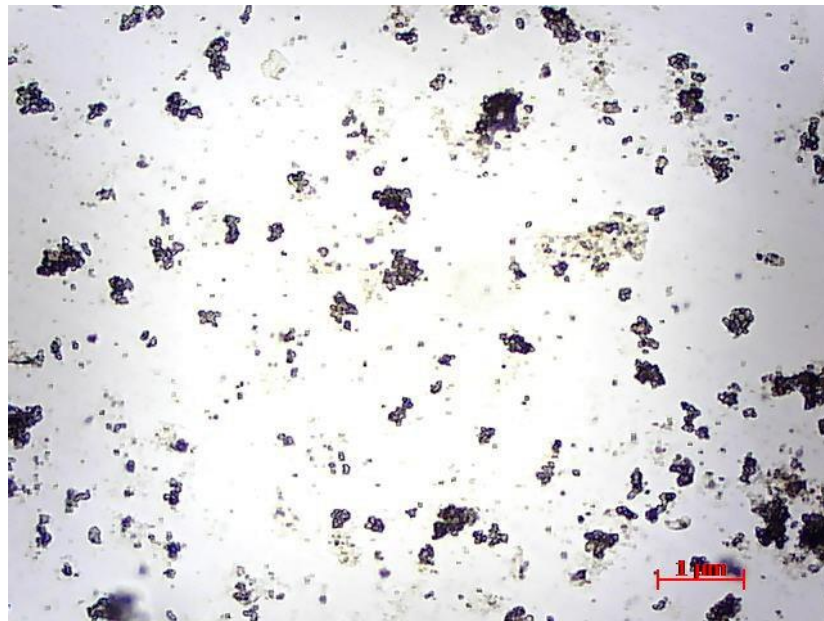


Рисунок 3.1. Кристалографічні характеристики екстракту вітанії

Отримані дані (рис. 3.1) свідчать, що частинки екстракту вітанії округлої форми з гладкою поверхнею, з лінійними розмірами від 0,05 мкм до 0,2 мкм, фактор форми наближається до 1 (0,89-0,95), що свідчить про ізодіаметричність частинок екстракту вітанії.

Результати мікроскопічного аналізу щодо визначення характеристик екстракту чебрецю (рис. 3.2) дозволяють зробити висновок про схожість форми частинок з екстрактом вітанії, фактор форми також наближується до 1 (0,97), що свідчить про їх ізодіаметричність. Лінійні розміри знаходяться у межах 0,05 – 0,5 мкм. Обидва екстракти схильні до утворення агломератів.

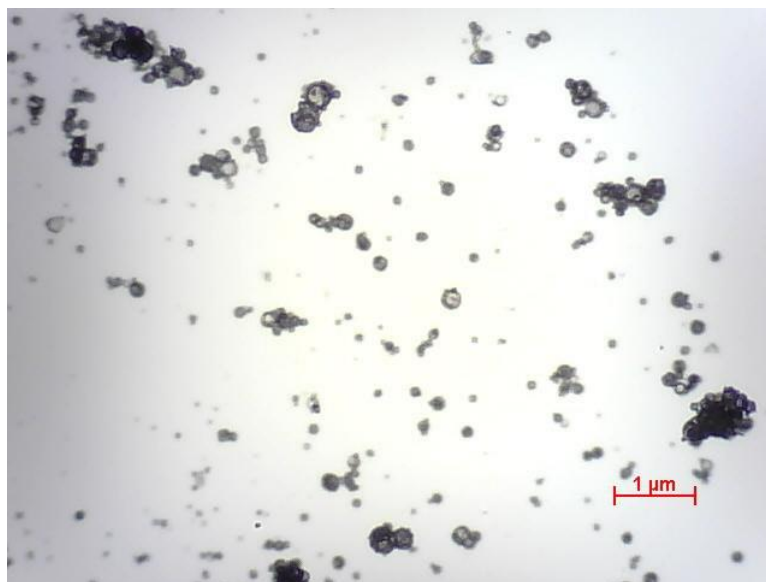


Рисунок 3.2. Кристалографічні характеристики екстракту чебрецю

На підставі проведено визначення кристалографічних характеристик, можна зробити висновок про необхідність додавання допоміжних речовин з метою отримання ородисперсних таблеток шляхом прямого пресування.

3.2 Виготовлення орально-диспергованих таблеток з використанням сумішей допоміжних речовин та дослідження їх впливу на технологічні властивості таблеткової маси

Спираючись на дані літератури, та проаналізувавши склад лікарських засобів, які містять екстракт вітанії або чебрецю, було взято такі концентрації активних речовин: екстракту вітанії снодійної – 75 мг; екстракту чебрецю – 375 мг.

Для вибору оптимальної готової суміші в якості допоміжної речовини було проведено дослідження з використанням трьох різних сумішей спільно оброблених допоміжних речовин.

Перша суміш, яку ми використали – це CombiLac. CombiLac є високо функціональним наповнювачем на основі лактози, який був спеціально розроблений для полегшення виробництва твердих лікарських форм.

Як відомо, CombiLac складається з 70% альфа-лактози моногідрату, 20% мікрокристалічної целюлози (МКЦ) та 10% білого, нативного кукурудзяного крохмалю, які відповідають статтям Європейської (Ph.Eur.), Американської (USP-NF) та Японської (JP) Фармакопей. Три вихідні компоненти інтегровані в одночастинну структуру і не можуть бути розділені фізичними методами.

До переваг готової суміші CombiLac можна віднести чудову пресованість, відмінну плинність, швидке, незалежне від міцності, розпадання таблеток, низьке стирання таблеток, та поліпшення функціональних властивостей порівняно з механічною сумішшю окремих компонентів.

CombiLac застосовують у методах прямого пресування та сухої грануляції, а також для виготовлення орально-диспергованих таблеток.

Склад таблетки, отриманої методом прямого пресування з використанням спільно обробленої допоміжної речовини CombiLac:

Вітання снодійна – 75 мг

Чебрець плазкий – 150 мг

CombiLac – 319,5 мг

Натрію стеарил фумарат (SSF) – 5,5 мг

Друга суміш, з якою ми готували орально-дисперговані таблетки – це Pharmaburst 500. Таблетки, до складу яких входить спільно оброблена допоміжна речовина Pharmaburst 500 швидко розпадаються, достатньо міцні, щоб витримувати механізми виробництва, зберігання, транспортування та

виштовхування з блістерної упаковки. До складу суміші входить висушена розпилювальною сушкою фруктоза – адвантоза ФС-95, яка містить 95% фруктози та 5% крохмалю.

До плюсів суміші Pharmaburst 500 можна віднести швидкість розпаду таблетки (до 30 секунд), відмінні смакові якості, високу компактність, що дає змогу переносити великі навантаження таблеток без збільшення їх розміру та простоту виготовлення. Таблетки, що розпадаються для перорального застосування, виготовлені на основі Pharmaburst легко виготовляти за допомогою стандартного обладнання та процесів прямого пресування.

Склад таблетки, отриманої методом прямого пресування з використанням спільно обробленої допоміжної речовини Pharmaburst 500:

Вітанія снодійна – 75 мг

Чебрець плазкий – 150 мг

Pharmaburst 500 – 319,5 мг

Натрію стеарил фумарат (SSF) – 5,5 мг

Третю суміш, яку ми використали була суміш SmartEx QD (SmartEx QD 50 та SmartEx QD 100). SmartEx — це спільно оброблена допоміжна речовина, яка складається з низькозаміщеної гідроксипропілцелюлози (Н-ГПК), Д-маніту та повністю гідролізованого полівінілового спирту (ПВА), і вона спеціально розроблена для орально-диспергованих таблеток (ОДТ), а також для таблеток із негайним вивільненням шляхом прямого пресування. Манітол є водорозчинним наповнювачем, який забезпечує хорошу стабільність і приємний смак таблеткам. Має солодкуватий смак з охолоджуючим ефектом, коли таблетки розпадаються. Н-ГПК є неіонним дезінтегрантом із певним малим розміром частинок, що демонструє хороші властивості стиснення. В якості сполучного компоненту було обрано ПВА, оскільки він не впливає на час розпаду. Усі три допоміжні речовини спільно обробляються фізично, тому SmartEx забезпечує ідеальні властивості для розробки орально-диспергованих таблеток. Отже, до головних плюсів суміші

SmartEx можна віднести хорошу текучість, відмінну стабільність, високу компактність та приємний смак.

Таблиця 3.1

Порівняння сумішей SmartEx 50 і SmartEx 100

Назва	Середній розмір частинок, мкм	Переваги
SmartEx 50	57	Невеликий розмір частинок для швидшого розпаду
SmartEx 100	86	Сорт великого розміру частинок для кращої стисливості

Отже, враховуючі дані джерел літератури та кристалографічні характеристики сухих екстрактів вітанії та чебрецю для подальших досліджень було обрано тип SmartEx 50 та SmartEx 100.

Склад таблетки, отриманої методом прямого пресування з використанням суміші SmartEx 50/ SmartEx 100:

Екстракт сухий вітанії снодійної – 75 мг

Екстракт сухий чебрецю плазкого – 150 мг

SmartEx 50 / SmartEx 100 – 319,5 мг

Натрію фумарил стеарат (SSF) – 5,5 мг

На наступному етапі були визначені технологічні властивості сумішей для таблетування. З цією метою були виготовлені модельні зразки, склад яких наведено у таблиці 3. Як антифрикційну речовину використовували натрію стеарил фумарат у кількості 1 %. Зразки готували з урахуванням терапевтичної дози екстрактів вітанії та чебрецю, загальна маса яких у складі таблетки складала 40,9 %.

Для всіх зразків суміші були визначені насипна густина до та після ущільнення, розраховані індекс Карра (табл. 32, рис. 3.3). Результати індексу Карра, зображеного на рисунку 3.3, вказують, що готові суміші допоміжних

речовин (CombiLac, Pharmaburst 500, SmartEx 50, SmartEx 100) мали задовільні показники індексу Карра (від 16,37 до 18,84), що свідчить про високі показники плинності.

Таблиця 3.2

**Склад модельних зразків суміші для таблетування з екстрактами
вітанії та чебрецю**

№ зразку	Готова суміш допоміжних речовин (%)	Лубрикант, 1%
1	CombiLac 58,1	1
2	Pharmaburst 500 58,1	1
3	SmartEx 50 58,1	1
4	SmartEx 100 58,1	1

Таблиця 3.3

Результати визначення насипної густини та індексу Карра

№ зразку	Густина до ущільнення, г/мл	Густина після ущільнення, г/мл	Індекс Карра (%)
1	0,46 ± 0,01	0,55 ± 0,01	16,37 ± 0,42
2	0,44 ± 0,01	0,52 ± 0,01	16,93 ± 0,10
3	0,54 ± 0,01	0,57 ± 0,01	18,84 ± 0,84
4	0,47 ± 0,01	0,45 ± 0,03	16,95 ± 0,41

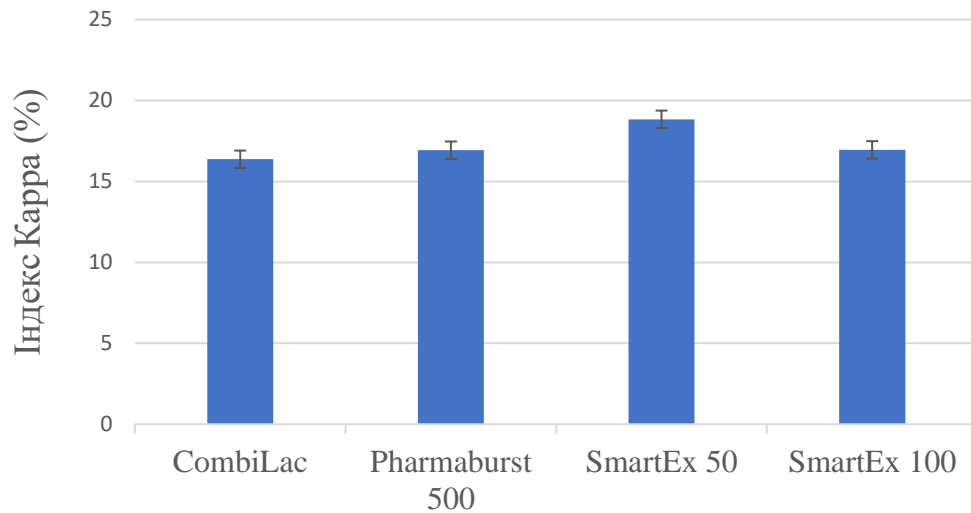


Рисунок 3.3 Показники індексу Карра зразків суміші для таблетування

Далі було проведено дослідження щодо визначення показників стиснення, міцності на стирання, часу розпаду та тонкості дисперсії, що утворюється.

Таблиця 3.4

Критерії оцінки технологічних властивостей

Властивість рецептури	Ідеальні характеристики	Мінімальні вимоги
Міцність на розрив (при 0,58% вмісту суміші)	$\geq 3,0$ МПа	$\geq 1,5$ МПа
Сила виштовхування	$< 3,0$ МПа	$\leq 5,0$ МПа
Стирання	$< 1\%$ за 10 хвилин	$< 1\%$ за 4 хвилини
Час розпаду	< 60 секунд	< 180 секунд

Композиції, приготовлені з використанням CombiLac і Pharmaburst 500 показали відмінні результати щодо показників здатності до пресування і міцності на розрив таблетки, що показало вище 3,0 МПа, що наближається до запропонованих ідеальних показників. Готова суміш допоміжних речовин на основі SmartEx QD100 також показала задовільні властивості стиснення з міцністю вище мінімальних вимог. SmartEx QD50 мала показник міцності на

розрив 1,43 МПа, що є незадовільним результатом порівняно з іншими зразками.

Суміш, що містить CombiLac, включає комбінацію кристалічних (МКЦ) і аморфних (лактоза) допоміжних речовин, що пояснює її задовільну здатність до таблетування. Pharmaburst 500 містить фруктозу, яка забезпечує гарну здатність до пресування через пластичну деформацію. SmartEx QD100 містить маніт, який забезпечує крихку фрагментацію під час пресування, що призводить до неміцних таблеток. Проте ця суміш має мінімальні необхідні показники стиснення маси для таблетування. SmartEx QD50 має такий самий склад, як SmartEx QD100, але різниця між сортами полягає в розмірі частинок. SmartEx QD100, яка містить фракцію більшого розміру, продемонструвала кращі властивості стиснення, ніж SmartEx QD50. Краща здатність до таблетування у зразках з додаванням суміші SmartEx QD100 може пояснюватися підвищеною фрагментацією та кращим групуванням при стисненні (порівняно з меншими фракціями), що призводить до сильнішого зв'язку між частинками.

Таблиця 3.5

Результати визначення технологічних показників

Зразки	Міцність на розрив (МПа)	Міцність на стирання (МПа)	Сила виштовхування (МПа)	Міцність на стирання, % 4хв / 10 хв	ЧД* (сек)	Дисперсність** 710 μm / 250 μm
1	>3,0	2,10	2,10	0,06 / 0,27	58	+/+
		1,49	1,79	0,06 / 0,30	42	+/+
2	>3,0	1,86	0,86	0,06 / 0,31	36	+/-
		1,51	0,74	0,08 / 0,55	26	+/-
3	1,43	1,88	1,54	0,27 / 1,25	30	+/+
		1,44	1,42	0,61 / 1,78	26	+/+
4	1,86	1,95	2,63	0,15 / 0,71	38	+/+
		1,55	2,08	0,18 / 0,82	27	+/+

Примітки: *ЧД – час диспергування таблетки: +/- проходить/не проходить

**Середній результат для таблеток, із міцністю на розрив 1,5 та 3,0 Мпа.

Як видно з таблиці 3.5, усі зразки з міцністю на розрив 1,5 МПа показали результат нижче 3,0 МПа. Усі таблетки, виготовлені при міцності на розрив 3,0 МПа та 1,5 МПа, мали силу виштовхування $< 3,0$ МПа, мали менш ніж 1% міцності на стирання протягом 4 хв тестування, що свідчить про те, що готові суміші забезпечують необхідний час розпаду таблеток при міцності на розрив 1,5 МПа, зберігаючи відповідну механічну міцність. Суміші, які продемонстрували задовільні показники стиснення (максимальна міцність на розрив $> 1,5$ МПа), відповідний час розпаду - нижче 1 хв, і міцність таблетки на стирання менше 1% (час тестування - 4 хв), досліджували на подовжену міцність – 10 хв. Перевага цього тестування, за даними літератури, полягає в тому, що воно дає уявлення про здатність таблеток витримувати всі технологічні операції під час технологічного процесу. Розширене тестування на стирання також спрямоване на відтворення механічних навантажень, які відчувають таблетки під час процесу покриття. Усі досліджувані зразки, крім №3, пройшли розширений тест на стирання. Ці результати свідчать про те, що таблетки, що містять SmartExQD50 можуть бути складнішими для покриття порівняно з іншими зразками.

В таблиці 3.5 наведено час розпаду для всіх таблеток при двох цільових показниках міцності на розрив - 1,5 і 3,0 МПа. Час розпаду коливається від 26 до 58 секунд.

При стисненні з міцністю на розрив 3,0 МПа, усі зразки таблеток з різними готовими сумішами показали найкоротший час розпаду. Усі таблетки розпалися менш ніж за 60 секунд. Зразок №2 містить дезінтегрант - кросповідон, який діє шляхом механізму капілярної дії, пов'язаної з його пористою структурою, що призводить до розриву зв'язків між частинками та розпаду таблетки. Зразки №3 та №4 містять дезінтегрант ГПЦ, який набухає при контакті з водою, що призводить до швидкого розпаду таблетки. ПВС у суміші SmartEx може сприяти швидкому розпаду таблеток на його основі.

Додавання діоксиду кремнію до зразку №2 також скорочує час розпаду таблеток. Швидку дезінтеграцію таблеток з додаванням суміші CombiLac (10% мас./мас.) можна пояснити вмістом кукурудзяного крохмалю у її складі, який діє шляхом всмоктування водного середовища.

Були досліджені таблетки отримані при тиску 1,5 МПа, щоб визначити міцність таблетки на стирання. Усі суміші з міцністю на розрив 1,5 МПа, мали більш швидкий час розпаду, ніж ті, що мали міцність на розрив 3,0 МПа. Це можна пояснити меншими зусиллями стиснення, що призводить до збільшення пористості таблетки через слабкий зв'язок між частинками. Збільшення розміру пор таблетки призводить до швидшого поглинання води, спричиняючи дезінтеграцію шляхом розчинення компонентів, а також збільшення набряку дезінтегранта, а отже, і зменшення часу дезінтеграції. Випробування таблеток на дисперсність показало, що усі суміші, за винятком зразку №2, створювали дисперсії, які проходили крізь сита з номінальним розміром отворів 250 і 710 мкм. Таблетки, що містили Pharmaburst 500 проходили через сито 710-мкм, але не проходили через сита з номінальним отвором сітки 250 мкм.

Таким чином, спираючись на результати проведених досліджень, було вирішено при розробці лікарського засобу, як допоміжну речовину, узяти суміш CombiLac, що показала відмінні результати: міцність на розрив та міцність на роздавлювання вище 3,0 МПа, показник стирання – менше 1% за 4 хв. та менше 1% за 10 хв, диспергування таблетки – менше 1 хв, та дисперсність ≤ 250 мкм.

Висновки до розділу 3

1. Досліджено фізико-хімічні та технологічні властивості сухих екстрактів вітанії снодійної та чебрецю. Встановлено доцільність розробки снодійного лікарського засобу у формі орально-диспергованих таблеток з використанням готової суміші допоміжних речовин.

2. Визначено технологічні властивості готових сумішей допоміжних речовин. Таблетки, приготовлені з використанням суміші Combilac показали відмінні результати щодо міцності на розрив, міцності на стирання, часу розпаду та дисперсності. Готова суміш Pharmaburst 500 показала відмінні результати щодо міцності на розрив та міцності на стирання, часу розпаду, але мала незадовільний результат щодо дисперсності при розмірі пор сита ≤ 250 мкм. Суміш SmartEx 50 показала відмінні результати щодо часу диспергування таблеток та дисперсності, задовільні результати щодо міцності на стирання, та негативний результат щодо міцності на розрив. Суміш SmartEx 100 показала відмінні результати щодо міцності на стирання, часу диспергування та дисперсності, та задовільний результат щодо міцності на розрив.

3. Результати проведених досліджень дозволили зробити висновок, що оптимальною сумішшю допоміжних речовин при розробці лікарського засобу є суміш Combilac.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Безсоння є однією з найактуальніших проблем соціального суспільства, що зустрічається ледве не у половини жителів нашої планети у всіх вікових групах, що дозволяє зробити висновок про актуальність розробки лікарського засобу для його лікування. Наведена етіологія та механізм розвитку безсоння.

2. Надано напрямки фармакотерапії безсоння та сучасні тенденції лікування, в основі яких лежить безпека лікарського засобу, та оптимальна форма для застосування з використанням мінімальної кількості допоміжних речовин.

3. Наведено медикаментозні методи лікування безсоння, переваги застосування лікарських засобів на рослинній основі. Проведено аналіз фармацевтичного ринку України щодо препаратів для лікування порушення сну.

4. Обрано активні інгредієнти: екстракти вітанії снодійної та чебрецю, надана характеристика їх фармакологічних властивостей, та перспектива застосування. Розроблені модельні зразки таблеток.

5. Досліджено фізико-хімічні та технологічні властивості сухих екстрактів вітанії снодійної та чебрецю. Встановлено доцільність розробки снодійного лікарського засобу у формі орально-диспергованих таблеток з використанням готової суміші допоміжних речовин.

6. Визначено технологічні властивості готових сумішей допоміжних речовин. Таблетки, приготовлені з використанням суміші Combilac показали відмінні результати щодо міцності на розрив, міцності на стирання, часу розпаду та дисперсності. Готова суміш Pharmaburst 500 показала відмінні результати щодо міцності на розрив та міцності на стирання, часу розпаду, але мала незадовільний результат щодо дисперсності при розмірі пор сита ≤ 250 мкм. Суміш SmartEx 50 показала відмінні результати щодо часу диспергування таблеток та дисперсності, задовільні

результати щодо міцності на стирання, та негативний результат щодо міцності на розрив. Суміш SmartEx 100 показала відмінні результати щодо міцності на стирання, часу диспергування та дисперсності, та задовільний результат щодо міцності на розрив.

7. Результати проведених досліджень дозволили зробити висновок, що оптимальною сумішшю допоміжних речовин при розробці лікарського засобу є суміш Combilas.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Luppi PH, Fort P. Sleep–wake physiology. In Handbook of Clinical Neurology 2019 Jan 1 (Vol. 160, pp. 359-370). Elsevier.
2. Sollars, P. J., & Pickard, G. E. (2015). The Neurobiology of Circadian Rhythms. *The Psychiatric clinics of North America*, 38(4), 645–665.
3. Kirsch, D. (2021, November 8). Stages and architecture of normal sleep. In A.F. Eichler (Ed.). *UpToDate.*, Retrieved December 6, 2022
4. Baglioni C , Spiegelhalder K, Regen W, Feige B, Nissen C, Lombardo C, ... Riemann D (2014). Insomnia disorder is associated with increased amygdala reactivity to insomnia-related stimuli. *Sleep*, 37, 1907–1917
5. Gent TC та ін. (2018) Таламічний подвійний контроль сну та неспання. *Nature neuroscience* 21 (7), 974–984.
6. Alam MN, McGinty D, Szymusiak R. Preoptic/anterior hypothalamic neurons: thermosensitivity in wakefulness and non rapid eye movement sleep. *Brain Res.* 1996;718(1–2):76–82.
7. National Center for Complementary and Integrative Health. (2015, September). *Sleep disorders: In depth.*, Retrieved February 13, 2023
8. Patel, A.K., Reddy, V., & Araujo, J.F. (2022, September 7). Physiology, sleep stages. In *StatPearls.* StatPearls Publishing., Retrieved December 6, 2022
9. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. (2022, September 26). *Brain basics: Understanding sleep.*, Retrieved December 6, 2022
10. Brown RE, Basheer R, McKenna JT, Strecker RE, McCarley RW. Control of sleep and wakefulness. *Physiol Rev.* 2012;92(3):1087–1187. doi:10.1152/physrev.00032.2011
11. Drake CL, Roehrs T, & Roth T (2003). Insomnia causes, consequences, and therapeutics: An overview. *Depression and Anxiety*, 18, 163–176
12. Hauri PJ, Sateia MJ, eds. *International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual.* 2nd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005.

13. Hastings MH, Maywood ES, Brancaccio M. Generation of circadian rhythms in the suprachiasmatic nucleus. *Nat Rev Neurosci*. 2018 Aug;19(8):453-469
14. Barion, A., & Zee, P. C. (2007). A clinical approach to circadian rhythm sleep disorders. *Sleep medicine*, 8(6), 566–577.
15. Leger D, Guilleminault C, Bader G, Levy E, Paillard M. Medical and socio-professional impact of insomnia. *Sleep*. 2002;25(6):625–629.
16. Buysse DJ. Etiology and pathogenesis of insomnia. In: Kushida C, ed. *The Encyclopedia of Sleep*. Waltham, MA: Academic Press; 2013:177-182.
17. Yang M, Morin CM, Schaefer K, Wallenstein GV. Interpreting score differences in the Insomnia Severity Index: using health-related outcomes to define the minimally important difference. *Curr Med Res Opin*. 2009;25:2487–94.
18. Bhaskar, S., Hemavathy, D., & Prasad, S. (2016). Prevalence of chronic insomnia in adult patients and its correlation with medical comorbidities. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 5(4), 780–784.
19. Smith, M. T., McCrae, C. S., Cheung, J., Martin, J. L., Herrod, C. G., Heald, J. L., & Carden, K. A. (2018). Use of Actigraphy for the Evaluation of Sleep Disorders and Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 14(7), 1231–1237.
20. Hauri PJ, Sateia MJ, eds. *International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual*. 2nd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
21. Sateia M. J. (2014). International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*, 146(5), 1387–1394.
22. Yang M, Morin CM, Schaefer K, Wallenstein GV. Interpreting score differences in the Insomnia Severity Index: using health-related outcomes to define the minimally important difference. *Curr Med Res Opin*. 2009;25:2487–94.

23. Blanken, T. F., Benjamins, J. S., Borsboom, D., Vermunt, J. K., Paquola, C., Ramautar, J., Dekker, K., Stoffers, D., Wassing, R., Wei, Y., & Van Someren, E. (2019). Insomnia disorder subtypes derived from life history and traits of affect and personality. *The lancet. Psychiatry*, 6(2), 151–163.
24. Pchelina, P. V., and M. G. Poluektov. “The Primary or Secondary Origin of Insomnias – Neuroscience and Behavioral Physiology.” SpringerLink, Springer International Publishing, 18 Mar. 2022.
25. Sleep; National Institutes of Health State of the Science Conference Statement on Manifestations and Management of Chronic Insomnia in Adults; June 13–15, 2005; 2005. pp. 1049–57.
26. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American academy of sleep medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13:307–349. doi: 10.5664/jcsm.6470.
27. Lie, J., Tu, K., Shen, D., & Wong, B. (2015). Pharmacological Treatment of Insomnia. *Pharmacy and Therapeutics*, 40(11), 759–768.
28. Gandhi A. Mouth dissolving tablets: a new venture in modern formulation technology. *The Pharma Innovation* . 2012;1(8):14–31
29. Nagar P, Singh K, Chauhan I, Verma M, Yasir M, Khan A, et al. Orally disintegrating tablets: formulation, preparation techniques and evaluation. *J Appl Pharm Sci*. 2011;1(4):35–45
30. Patni SD, Gondkar S, Darekar A, Sharma Y, Saudagar R. Comparative evaluation of natural and synthetic superdisintegrants for fast dissolving tablet. *J Drug Deliv Ther*. 2013;3:22–30.
31. Bikshapathi D, Saikrishna K, Uppuluru AK, Sabitha G, Saikumar B. Fast dissolving tablets: an update. *Int Res J Pharm*. 2011;2:45–53.
32. Ghosh T, Ghosh A, Prasad D. A review on new generation orodispersible tablets and its future prospective. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2011;3:1–7.
33. Bradoo R, Shahani S, Poojary S, Deewan B, Sudarshan S. Fast dissolving drug delivery systems. *JAMA India*. 2001;4:27–31.

34. Rowe, R. C., Sheskey, P. J., Owen, S. C., & American Pharmacists Association. Handbook of pharmaceutical excipients. London: Pharmaceutical Press; 2006
35. Bhowmik D, Chiranjib B, Yadav J, Chandira RM and Kumar S: Emerging trends of disintegrants used in formulation of solid dosage form. Scholars Research Library Der Pharmacia Lettre 2010; 2 (1): 495-504
36. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME, editors. Handbook of pharmaceutical excipients. 6th ed. London: Pharmaceutical Press; 2009.
37. Douroumis, D. “Orally disintegrating dosage forms and taste-masking technologies.” Expert Opinion on Drug Delivery. 8: 665–675 (2011).
38. Rojas J., Buckner I., Kumar V. Co-processed excipients with enhanced direct compression functionality for improved tableting performance. Drug Dev. Ind. Pharm. 2012;38:1159–1170.
39. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, et al. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. J Clin Sleep Med. 2008;4:487–504.
40. Chong Y, Fryar CD, Gu Q. Prescription Sleep Aid Use Among Adults: United States, 2005–2010. Hyattsville, Maryland: National Center for Health Statistics; 2013.
41. Fitzgerald, T., & Vietri, J. (2015). Residual Effects of Sleep Medications Are Commonly Reported and Associated with Impaired Patient-Reported Outcomes among Insomnia Patients in the United States. *Sleep Disorders*, 2015, 1–9
42. Державний реєстр лікарських засобів <http://www.drlz.com.ua>
43. Dar N.J., Hamid A., Ahmad M. Pharmacologic overview of *Withania somnifera*, the Indian Ginseng. *Cell. Mol. Life Sci.* 2015;72(23):4445–4460. doi: 10.1007/s00018-015-2012-1

44. Kuboyama T., Tohda C., Komatsu K. Effects of Ashwagandha (roots of *Withania somnifera*) on neurodegenerative diseases. *Biol. Pharm. Bull.* 2014;37:892–897. doi: 10.1248/bpb.b14-00022
45. Li X., He T., Wang X., Shen M., Yan X., Fan S., Wang L., Wang X., Xu X., Sui H., et al. Traditional uses, chemical constituents and biological activities of plants from the genus *Thymus*. *Chem. Biodivers.* 2019;16:e1900254. doi: 10.1002/cbdv.201900254

ДОДАТКИ

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



**МАТЕРІАЛИ
VII Міжнародної науково-практичної
інтернет-конференції**

**«ТЕХНОЛОГІЧНІ ТА БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ
ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ РІЗНОЇ НАПРАВЛЕНОСТІ ДІЇ»**

**«TECHNOLOGICAL AND BIOPHARMACEUTICAL
ASPECTS OF DRUGS DEVELOPING WITH
DIFFERENT ORIENTATION OF ACTION»**

**24-25 листопада 2022 р.
м. Харків**

**ЛІКАРСЬКІ РОСЛИНИ, ЯКІ МОЖУТЬ БУТИ ВИКОРИСТАНІ
ДЛЯ РОЗРОБКИ ФІТОПРЕПАРАТІВ ДЛЯ БОРОТЬБИ З ІНСОМНІЄЮ**

В. Федорунько, Н. Гербіна, І. Ковалевська

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

n.a.gerbina@gmail.com

Вступ. Сон є важливим компонентом фізичного та емоційного благополуччя, а відсутність чи порушення сну через безсоння є поширеною проблемою, що може призвести до зовнішніх наслідків, таких як, сіре обличчя, синці під очима, загальної млявості, уповільнення реакції, погіршення здатності приймати рішення, а це може спричинити аварії на дорозі, критичні помилки у роботі тощо. Крім того, регулярне недосипання, збільшує ризик появи хронічних захворювань – діабету, серцево-судинних недуг, гіпертонії, а також ожиріння, порушень імунної системи, психічного здоров'я та ін.

При лікуванні інсомнії використовують лікарські препарати та немедикаментозні методики як самостійно, так і у поєднанні один з одним. До немедикаментозних методик відносяться дотримання гігієни сну, фізичні навантаження, психотерапевтичні підходи, фізіотерапія. Медикаментозне лікування інсомнії включає широкий арсенал сучасних лікарських засобів, однак ідеальним препаратом для лікування інсомнії вважається засіб, дія якого починається швидко, дозволяючи зменшити латентність сну, зберігається

тривалий час, запобігаючи ранньому пробудженню вранці, і надає мінімальні побічні ефекти. Велику популярність для лікування інсомнії набули препарати на основі рослинної сировини.

Мета даної роботи – аналіз лікарських рослин, які можуть бути використані для розробки фітопрепаратів для боротьби з інсомнією.

Матеріали та методи. Аналіз та узагальнення наукової інформації щодо лікарських рослин, що можуть бути використані при інсомнії. Для пошуку та систематизації інформації були використані, як традиційні так і електронні наукові джерела.

Результати. Найчастіше для лікування безсоння використовують такі рослини: валеріана лікарська, материнка звичайна, хміль звичайний, меліса лікарська, кропива собача, м'ята перцева, шавлія лікарська, чебрець повзучий, лаванда вузьколиста, пасифлора інкарнатна, ромашка лікарська. Аналіз літературних джерел свідчить, що застосування валеріани зменшує кількість часу, необхідного для засинання, покращує якість і тривалість сну, збільшує тривалість глибокого сну. Також валеріана допомагає людям, які страждають на безсоння після припинення прийому бензодіазепінів, седативних препаратів, які з часом формують залежність.

Материнки трава володіє вираженим седативним ефектом. Ефірні олії і флавоноїди, що містяться в материнці, мають виражену снодійну дію. Шишки хмелю мають седативну дію, допомагають при невралгіях і неврозах з підвищеною дратівливістю. Це пов'язано з наявністю гіркої речовини лупуліну.

Меліса від безсоння ефективна, перш за все, як седативний засіб; також вона допомагає від депресії, неврозів. Підвищений тиск не є протипоказанням до прийому засобів на основі меліси; навпаки, трава показана гіпертонікам. Навіть вагітним можна призначати цю рослину, щоб позбутися гіпертонусу.

Кропива собача усуває безсоння, сприяє поліпшенню якості сну, стабілізує роботу нервової системи, бореться з мігренню та ломотою у скроневій області, знижує артеріальний тиск, нормалізує серцевий ритм.

М'ята має седативну дію, використовується при головних болях і регулярних мігренях. Діючі речовини м'яти розширюють судини, що сприяє зниженню тиску та прискоренню процесу засипання. Чебрець застосовують при депресії. Він покращує мозковий кровообіг, що знімає розумову та емоційну втому, заспокоює нервову систему.

Пасифлора проявляє виражену седативну, легку протитривожну та снодійну дії без пригніченості після пробудження. Крім того, пасифлора має протисудомні властивості, сприятливо впливає на настрій при депресії. М'яка дія цієї рослини дає змогу використовувати її для лікування неврозів у дітей старше 3 років.

Лаванда вважається лідером серед лікарських рослин, які нормалізують сон. Ефірна олія лаванди має антидепресивну, заспокійливу і седативну дію. Ромашка заспокійливо впливає на нервову систему, забезпечує легкий снодійний ефект. У складі трави міститься біоактивний флавоноїд апігенін, який впливає на бензодіазепінові рецептори, знижуючи тривожність, та, надаючи седативну дію.

Шавлія заспокійливо впливає на нервову систему, допомагає боротися зі стресом, дратівливістю та підвищеною нервовою збудливістю. Під її впливом відбувається нормалізація психоемоційного стану людини.

Висновки. Отже, проведений аналіз лікарських рослин свідчить про доцільність розробки нових фітопрепаратів на їх основі для боротьби з інсомнією, що забезпечить спроможність скорочувати час засинання, підвищить тривалість та якість сну та враховуючи їхню безпеку та низький ризик звикання, складе гідну альтернативу синтетичним засобам.

ПЕРСПЕКТИВА ЗАСТОСУВАННЯ ЕКСТРАКТІВ ВІТАНІЇ ТА ЧЕБРЕЦЮ ПРИ ЛІКУВАННІ ПОРУШЕННЯ СНУ

Федоруцько В., Ковалевська І.В.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

fedorunkovictoria@gmail.com

Вступ. Вітанія снодійна (Ашваганда, Індійський женьшень), *Withania somnifera* - лікарська рослина сімейства Пасльонові (*Solanaceae*). Це вічнозелений гіллястий чагарник, який культивується в багатьох штатах Індії із відносно сухим кліматом, а також у Непалі. Ашваганда в перекладі із санскриту означає «та, що має запах коня», оскільки вважалося, що вона наділяє кінською витривалістю та працездатністю. Вітанія снодійна широко використовується на своїй батьківщині завдяки тим терапевтичним ефектам, які вона проявляє. Традиційно в ліках, приготованих з рослини, використовуються її коріння та листя. Коріння містить алкалоїди, стероїдні лактони, та вільні амінокислоти, такі як гліцин, цистин, аланін, та триптофан. Під ім'ям ашваганда рослина поширена як біологічно активна добавка в Європі. Вітанія снодійна поєднує в собі одночасно три дії: заспокійливу, снодійну та тонізуючу.

Чебрець повзучий, *Thymus Serpyllum* – лікарська рослина родини Ясноткові, низькорослий чагарник с приємним ароматом. В медицині використовується трава чебрецю, що містить ефірну олію (тимол, карвакрол, п-цимол, у-терпінен, а-терпінеол, борнеол. А також дубильні речовини, гіркоти, камедь, терпенові з'єднання (урсова та олеанова кислоти), флавоноїди та велику к-сть мінеральних солей. Застосовується, як седативний засіб для лікування тривожних станів, нервозності, стресу, та при захворюваннях верхніх дихальних шляхів, при патологіях серця, сечових шляхів та статевої системи.

Мета даної роботи – дослідження даних літератури щодо перспективи застосування вітанії снотворної та чебрецю при лікуванні інсомнії.

Матеріали та методи – аналіз та узагальнення наукової інформації щодо перспективи використання вітанії та чебрецю при розладах сну. Для пошуку та

об'єктування інформації були використані відкриті традиційні та електронні джерела наукової літератури.

Результати.

Механізм дії вітанії на сьогоднішній час досі точно не встановлений, але попередні дослідження показали, що після її прийому, людина скоріше засинає, довше часу проводить уві сні, та відмічає покращення якості сну. Деякі дослідники вважають, що сонливість у людини визиває триетиленгліколь, що входить до складу ашваганди. Інші припускають, що рослина діє на ГАМК-рецептори, що призводить до зменшення психічної збудливості, активізації енергетичних процесів мозку, покращення дихальної активності тканин і утилізації глюкози, результатом чого є якісний глибокий сон. Основними активними речовинами вітанії є вітаноліди (вітанолід А та вітаферин А). Вітаноліди – це група фітостероїдів, які містяться в коренях та плодах ашваганди. Вони мають здатність знижувати рівень кортизолу в організмі, тим самим, знімаючи стрес, який є дуже частою причиною безсоння. Проведений на людях експеримент показав, що щоденний прийом вітанії протягом шести тижнів у дозі 250-600 мг екстракту покращив сон на 72% та суттєво низив нерве напруження. Інший експеримент, який проходив протягом 60 днів показав, що прийом 600 мг екстракта ашваганди на добу, допоміг зняти тяжку депресію на 79%.

Наразі, вітанія снодійна входить до складу дієтичних добавок для покращення якості сну та позбавлення від тривожних станів.

Чебрець за рахунок наявності високого вмісту тимолу в ефірній олії ефективний при лікуванні інсомнії, стресу та тривожних станів. Рослина нормалізує кровопостачання головного мозку і знімає напругу. Входить до складу лікарських седативних зборів.

Висновки. Отже, проведений аналіз ефективності вітанії снодійної та чебрецю свідчить про доречність створення лікарських засобів на основі лікарської сировини цих рослин для лікування періодичного чи хронічного безсоння, особливо у випадках, коли інсомнія викликана нервовою напругою, тривожністю, стресовим станом, чи депресією.

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

“ 28” вересня 2022 року

**ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ**

Вікторії ФЕДОРУНЬКО

1. Тема кваліфікаційної роботи «Дослідження впливу допоміжних речовин на фармакотехнологічні властивості маси для таблетування з сухими екстрактами вітанії та чебрецю», керівник кваліфікаційної роботи Інна КОВАЛЕВСЬКА, д.фарм.н., професор, затверджений наказом НФаУ від від «06» березня 2023 року № 59.
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи квітень 2023 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: як активні фармацевтичні інгредієнти - сухі екстракти вітанії та чебрецю, в якості допоміжних речовин – готові суміші.
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): 6 таблиць, 7 рисунків.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Інна КОВАЛЕВСЬКА, професор закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків	вересень 2022 р.	вересень 2022 р.
2	Інна КОВАЛЕВСЬКА, професор закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків	грудень-січень 2022-2023 р.	грудень-січень 2022-2023 р.
3	Інна КОВАЛЕВСЬКА, професор закладу вищої освіти кафедри заводської технології ліків	лютий 2023 р.	лютий 2023 р.

7. Дата видачі завдання: «28» вересня 2022 року

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1.	Етіологія та патогенез безсоння. Класифікація порушень сну. Напрямки фармакотерапії безсоння, тенденції лікування. Оформлення розділу 1.	січень -лютий 2023 р.	виконано
2.	Дослідження фармацевтичного ринку України щодо препаратів для лікування порушення сну. Характеристика об'єктів дослідження. Визначення перспектив застосування екстрактів вітанії і чебрецю для лікування інсомнії. Оформлення розділу 2.	лютий-березень 2023 р.	виконано
3.	Дослідження фармако-технологічних характеристик сухих екстрактів вітанії та чебрецю. Обґрунтування вибору суміші допоміжних речовин для розробки лікарського засобу. Оформлення розділу 3.	березень-квітень 2023 р.	виконано

Здобувач вищої освіти

Вікторія ФЕДУРНЬКО

Керівник кваліфікаційної роботи

Інна КОВАЛЕВСЬКА

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 59
по Національному фармацевтичному університету

від 06 березня 2023 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти денної 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.	Федорунько Вікторія Костянтинівна	Дослідження впливу допоміжних речовин на фармакотехнологічні властивості маси для таблетування з су-хими екстрак-тами вітанії та чебрецю	Research of the effect of excipients on the pharmacotechnological properties of the mass for table-ting with dry ex-tracts of Withania and Thyme	проф. Ковалевська І. В.	доц. Семченко К. 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**

№ 112816 від « 1 » травня 2023 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Федорунько Вікторії Костянтинівни, 5 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Дослідження впливу допоміжних речовин на фармакотехнологічні властивості маси для таблетування з сухими екстрактами вітанії та чебрецю / Research of the effect of excipients on the pharmacotechnological properties of the mass for tableting with dry extracts of Withania and Thyme», 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

1%

15%

ВІДГУК

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

Вікторії ФЕДОРУНЬКО

**на тему: «Дослідження впливу допоміжних речовин на
фармакотехнологічні властивості маси для таблетування з сухими
екстрактами вітанії та чебрецю»**

Актуальність теми. Безсоння на сьогоднішній день є дуже актуальною та поширеною проблемою серед населення. Основною причиною безсоння є постійний стрес, який виникає у людей через проблеми, пов'язані з роботою, школою, здоров'ям, фінансами, сім'єю тощо. Зараз, в умовах ситуації, що склалася в Україні, відсоток людей, які скаржаться на розлади сну постійно зростає. Хронічний стрес та нервова напруга призводять до порушення психічного здоров'я, що сильно відображається на якості сну. Тому, завданням магістерської роботи стала розробка лікарського засобу для лікування порушень сну.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Проведено аналіз даних наукової літератури щодо проведення раціональної фармакотерапії порушень сну, доведена актуальність розробки лікарського засобу від безсоння у формі орально-диспергованих таблеток. Експериментально обґрунтований склад таблеток з сухими екстрактами вітанії та чебрецю. Досліджено вплив готових сумішей допоміжних речовин на таблеткову масу, ґрунтуючись на дані проведеного експерименту.

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 Вікторії ФЕДОРУНЬКО відповідає всім вимогам, що висуваються до кваліфікаційних робіт, і може бути представлена до захисту до Екзаменаційної комісії Національного фармацевтичного університету.

Науковий керівник _____ Інна КОВАЛЕВСЬКА

«05» квітня 2023 р.

РЕЦЕНЗІЯ

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

Вікторії ФЕДОРУНЬКО

**на тему: «Дослідження впливу допоміжних речовин на
фармакотехнологічні властивості маси для таблетування з сухими
екстрактами вітанії та чебрецю».**

Актуальність теми. Безсоння на сьогоднішній день є поширеною проблемою, яка виникає у людей різного віку. Поганий сон, тим чи іншим чином, відображається на стані здоров'я, що у результаті призводить до різних захворювань. Людям, які страждають на хронічне безсоння, доводиться приймати лікарські препарати на постійній основі. У цьому випадку препаратами вибору є засоби на рослинній основі, які не викликають звикання, залежності та важких побічних ефектів. Таких препаратів на ринку України зареєстровано не так багато, більшість з яких мають майже ідентичний склад.

Теоретичний рівень роботи. Базуючись на літературних даних, автором обґрунтована доцільність створення та застосування у терапії лікарського засобу у формі орально-диспергованих таблеток, до складу яких входять сухі екстракти вітанії та чебрецю, досліджено готові суміші допоміжних речовин, та їх вплив на таблеткову масу при розробці лікарського засобу.

Пропозиції автора з теми дослідження. У якості АФІ автором запропоновано сухі екстракти вітанії та чебрецю, в якості допоміжних речовин – готову суміш CombiLac, до складу якої входить альфа-лактоза моногідрат, мікрокристалічна целюлоза та білий, нативний кукурудзяний крохмаль.

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

Рецензент _____ доц. Катерина СЕМЧЕНКО

«10» квітня 2023 р.

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

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ №9

«21» квітня 2023 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., проф. Ковалевська І.В., доц. Криклива І.О, ас. Пономаренко Т.О., аспіранти.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

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

СЛУХАЛИ: здобувачку вищої освіти 5 курсу групи Фм18(4,10)-02 Вікторію ФЕДОРУНЬКО про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційної роботи на тему: «Дослідження впливу допоміжних речовин на фармакотехнологічні властивості маси для таблетування з сухими екстрактами вітанії та чебрецю». (Керівник: д.фарм.н., професор Інна В'ячеславівна). В обговоренні кваліфікаційної роботи брали участь проф. Рубан О.А., доц. Криклива І.О., доц. Хохлова Л.М.

УХВАЛИЛИ: рекомендувати до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ кваліфікаційну роботу здобувачки вищої освіти фармацевтичного факультету групи Фм18(4,10)-02 Вікторії ФЕДОРУНЬКО «Дослідження впливу допоміжних речовин на фармакотехнологічні властивості маси для таблетування з сухими екстрактами вітанії та чебрецю».

Голова

Завідувачка кафедри ЗТЛ

Олена РУБАН

Секретар

Тетяна ПОНОМАРЕНКО

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувач вищої освіти Вікторія Федорунько до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Дослідження впливу допоміжних речовин на фармакотехнологічні властивості маси для таблетування з сухими екстрактами вітанії та чебрецю»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Микола ГОЛІК /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Вікторія ФЕДОРУНЬКО в процесі роботи встановила загальні напрямки профілактики та лікування безсоння, обґрунтувала доцільність створення та застосування орально-диспергованих таблеток на основі ЛРС. Дослідила вплив готових сумішей допоміжних речовин на масу для таблетування. Автором був обґрунтований оптимальний склад орально-диспергованих таблеток від безсоння з екстрактами вітанії та чебрецю. Здобувач вищої освіти Вікторія ФЕДОРУНЬКО допускається до захисту кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ /
«05» квітня 2023 року

Інна КОВАЛЕВСЬКА

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

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

Завідувачка кафедри
заводської технології ліків

Олена РУБАН

_____ /
«21» квітня 2023 року

Кваліфікаційну роботу захищено
у Екзаменаційній комісії

« 13 » червня 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ /Лена ДАВТЯН/