

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
факультет по подготовке иностранных граждан
кафедра технологий фармацевтических препаратов**

КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

**по теме: «РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ
ОРОДИСПЕРСНЫХ ТАБЛЕТОК СЛАБИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ»**

Выполнил: соискатель высшего образования

Фм18(5,0д)і-02

специальности 226 Фармация, промышленная фармация
образовательной программы Фармация

Мустафа АЛЬ АЛВАШ

Руководитель: доцент заведения высшего образования
кафедры технологий фармацевтических препаратов
к.фарм.н., доцент Сергей ТРУТАЕВ

Рецензент: доцент заведения высшего образования
кафедры технологии лекарств
к.фарм.н., доцент Марина БУРЯК

Харьков – 2023 год

АНОТАЦИЯ

В работе изучается возможность получения ородисперсных таблеток (ODT) с сухим экстрактом сенны. Для решения этого вопроса было проведено литературный обзор современного применения препаратов сенны и перспективность использования ЛФ ОДТ. Подобраны вспомогательные вещества и экспериментальным путем выбран оптимальный состав.

Работа состоит из следующих частей: вступление, обзор литературы, выбор методов исследования, экспериментальная часть, общие выводы, перечень использованных литературных источников. Общий объем работы 46 страниц, содержит 7 таблицы, 5 рисунков, 52 источника литературы.

Ключевые слова: таблетка, экстракт, лекарственное растительное сырье, вспомогательные вещества, технология.

ANNOTATION

The paper studies the possibility of obtaining orodispersible tablets (ODT) with a dry extract of sena. To address this issue, a literature review of the current use of senna preparations and the prospects for using ODT LF were carried out. Auxiliary substances were selected and the optimal composition was selected experimentally.

The work consists of the following parts: introduction, literature review, choice of research methods, experimental part, general conclusions, list of references used. The total volume of work is 46 pages, contains 7 tables, 5 figures, 52 sources of literature.

Key words: tablet, extract, medicinal plant materials, excipients, technology

СОДЕРЖАНИЕ

Перечень условных сокращений	4
ВСТУПЛЕНИЕ	5
РАЗДЕЛ 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ.	9
1.1 Сеннадексин – актуальность применения.....	9
1.2 ODT как актуальное направление в усовершенствовании таблеток с сенной.....	15
1.3 Анализ фармацевтического рынка Украины лекарственных средств группы А06А В06 Гликозиды сенны	18
РАЗДЕЛ 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	20
2.1 Выбор общей методологии исследования.....	20
2.2 Объекты исследования	22
2.3 Методы исследования.....	27
РАЗДЕЛ 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	30
3.1 Характеристика возможных методов получения таблеток ODT... ..	30
3.2 Экспериментальная разработка состава	32
3.3 Краткая технология производства в заводских условиях.....	40
Выводы к 3 разделу	45
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ	46
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ	47

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АНД – аналитическая нормативная документация;

БАВ – биологически-активное вещество;

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения;

ГФУ – Государственная фармакопея Украины;

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт;

ЛП – лекарственный препарат;

ЛС – лекарственное средство;

НД – нормативная документация;

ОКК – отдел контроля качества;

ОДТ – ородисперсные таблетки.

ВСТУПЛЕНИЕ

Актуальность темы. По данным Всемирной организации здравоохранения, любой человек старше 60 лет считается в пожилом возрасте или пожилым человеком, что применимо к большинству стран. Число пожилых людей во всем мире увеличивается и составляет более 200 млн и ожидается дальнейшее увеличение.

Пожилый человек находится в физиологическом состоянии, характеризующемся снижением функциональных резервов и их способности к адаптации, что отличает его от молодого пациента и выражается в реакции на заболевание или приеме лекарственных средств. Надлежащие знания изменений фармакокинетики и фармакодинамики у пожилых людей необходимы для правильного ведения фармакотерапии для достижения оптимального фармакологического эффекта и сведению к минимуму риска появления побочных эффектов. Вариабельность терапии должна быть обусловлена генетическими факторами, возрастом, сопутствующими заболеваниями, возможным взаимодействием лекарств и соблюдением назначений. Несоблюдение данных факторов проявляется в виде изменений фармакокинетических и фармакодинамических профилей, в дополнение к возможным частым атипичным проявлениям заболеваний и одновременному назначению нескольких препаратов.

Возрастные патологические изменения, дисфагия и неправильное применение лекарств, например, в виде полипрагмазии, для пожилых людей представляет проблемы для адекватного медикаментозного лечения. Проблемы с проглатыванием таблеток и капсул встречаются у каждого пятого пожилого пациента. Распространенность ЛФ в виде таблеток и капсул и несоблюдение правил применения приводит к дроблению таблеток и высыпанию порошка из капсул, несколько лекарств часто измельчают вместе и смешивают с пищей или загустителем, приготовления пероральной

жидкости для введения, что может отразиться в нежелательных последствиях по приему медикаментов.

Манипуляции с твердыми лекарственными формами остаются значительным источником ошибок медицинского персонала и пациентов, что в конечном итоге причиняет вред самому пациенту. К несоблюдению правил применения лекарств, также необходимо отнести своевременный прием лекарств или досрочное прекращение. Таким образом, при ведении пациентов, которые испытывают трудности с проглатыванием твердых лекарственных форм рекомендуют обратить внимание на следующее:

- пересмотр лекарственных назначений;
- поиск и проверка наличия альтернативной ЛФ, например, жидкой;
- анализ лекарств для возможного «импровизированного» применения, что должно быть основано на доказательствах;
- улучшение функции глотания с помощью логопедов.

Разработки в системе доставки лекарств проводятся с целью повысить их биодоступность, замаскировать вкус, ускорить начало действия и повысить комплаентность. Так был найден альтернативный подход к традиционной лекарственной форме таблетка, который получил название ородиспергируемая система. В последние десятилетия данная система привлекла внимание, что повлекло изменение рецептуры устоявшихся лекарственных средств для создания ородисперсных таблеток.

ODT растворяются или распадаются в течении установленного разработкой времени, что составляет нескольких секунд или минут при аппликации на язык без необходимости запивать водой. ODT нашли применение и оказывают благотворное влияние в период лечения на педиатрических и гериатрических пациентов с дисфагией. В последние годы уже имеются, в научных кругах и промышленности, значительные успехи в разработке данных рецептур, что отражается в появлении большого количества патентов.

Продукты, разработанные на основе механизма быстрого разрушения в ротовой полости с минимальным количеством влаги, впервые появившиеся на фармацевтическом рынке в 80-х годах прошлого столетия, все больше приобретают популярность и востребованность, а их использование в комбинациях с различными действующими веществами быстро растет. Расширяясь на технологическом форуме, основанном на индустриализации, эти системы включают использование лиофилизации, сублимации, экструзии расплава и прямого прессования в дополнение к обычным процессам влажной грануляции и новым запатентованным технологиям.

Цель работы: выбор оптимального состава для ородисперсных таблеток с слабительным действием.

Задания исследования:

1. Провести обзор литературных источников относительно вопросов актуальности применения препаратов сенны, а также их эффективности и безопасности, выбрать и обосновать возможную лекарственную форму, провести анализ фармацевтического рынка;
2. Определить приоритетную линию в разработке лекарственной формы, привести описание сырья и возможных вспомогательных веществ, выбрать и представить основные методы для анализа сырья, полупродуктов и готовых таблеток;
3. Провести анализ сырья, определить модельные составы и технологические операции, проанализировать полупродукты с целью получения ородисперсных таблеток слабительного действия.

Объект исследования: состав и технология лекарственной формы.

Предмет исследования: сырье, полупродукты модельных составов, готовые таблетки и их технология.

Методы исследования: общепринятые аналитические, фармако-технологические и статистические методы в соответствии с ГФУ 2.0.

Практическое значение полученных результатов: улучшение характеристики лекарственной формы позволит актуализировать ее применение за счет уязвимых пациентов.

Научная новизна: предложена более совершенная лекарственная форма для существующего лекарственного препарата.

Апробация результатов исследования и публикации: участие в конференции с публикацией тезисов: Актуальність застосування препаратів сени у традиційні медицині / С. І. Трутаєв, Аль Алваш Мустафа // Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження: матеріали V Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції, 14 квітня 2023 р., м. Харків, Україна.

Структура та объем квалификационной работы: работа состоит из следующих частей: вступление, обзор литературы, выбор методов исследования, экспериментальная часть, общие выводы, перечень использованных литературных источников. Общий объем работы 46 страниц, содержит 7 таблицы, 5 рисунков, 52 источника литературы.

РАЗДЕЛ 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ

1.1 Сеннадексин – актуальность применения.

Сеннадексин это лекарственное средство, которое применяется в качестве слабительного растительного происхождения, за счет действия на моторику толстого кишечника. Слабительное действие проявляется через 6-12 часов. Если препарат принимать длительное время, то интенсивность его действия может снижаться за счет уменьшения содержания калия в организме. Препарат имеет два основных применения, которые обуславливаются его действием это при запорах, вызванных атонией кишечника разной этиологии, при старческих запорах и как средство для очистки кишечника при подготовке к рентгенологическим исследованиям [1].

На фармацевтическом рынке Украины препараты сенны представлены в виде лекарственного растительного сырья и в виде таблеток сеннадексин в состав, которых входит сухой экстракт листа сенны, который в свою очередь содержит в качестве действующего вещества, обуславливающего фармакологический эффект препарата, сеннозиды кальция А и В 70 мг в пересчете на 20 % содержание. Химическая формула данных соединений представлена на рис. 1.1.

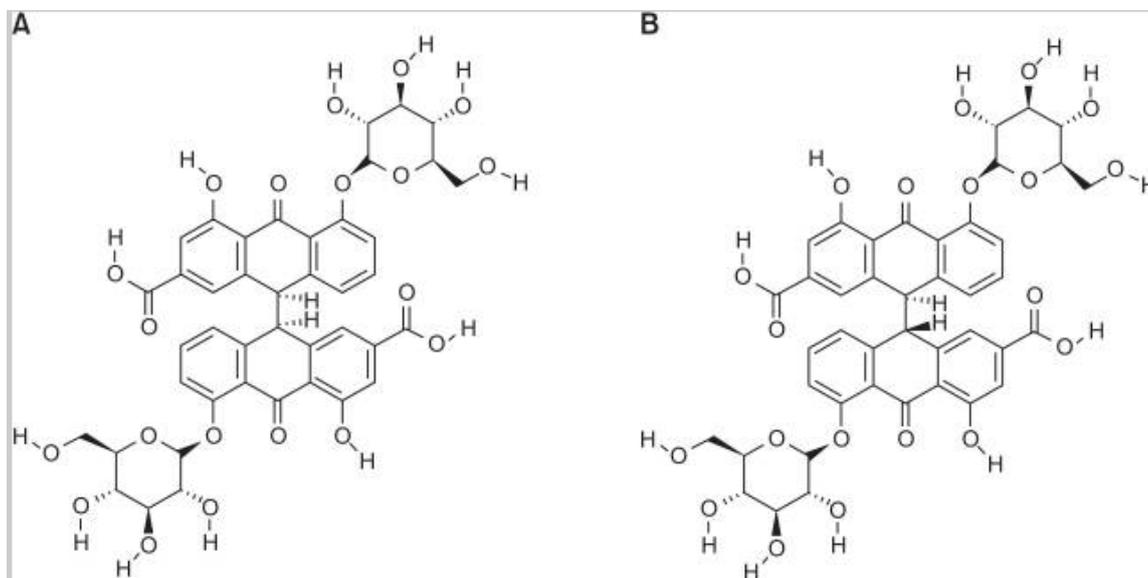


Рис. 1.1 Химическая формула сеннозид А (слева), сеннозид В (справа).

Сеннозид А и сеннозид В представляют собой диантроновые гликозиды, содержащиеся в листьях сенны. Они имеют одинаковые молекулярные массы и формулы и фактически являются диастереоизомерами с одним и тем же заместителем (Н), расположенным в противоположных направлениях [2]. Данные вещества тормозят всасывание воды из кишечника и стимулируют перистальтику вследствие раздражения хеморецепторов слизистой оболочки преимущественно толстой кишки. К сырью с аналогичным действием относят листья сабура, корень ревеня, плоды жостера, кору крушины, касторовое масло [3]. Слабительный эффект сенны обусловлен торможением абсорбции Na^+ , воды и стимуляцией секреции Na^+ и воды в просвет кишечника, что увеличивает кишечное содержимое и усиливает моторику кишечника. Эффект поступает через 8-10 часов после приема на уровне поперечно-ободочной кишки. Не всасывается. Не рекомендуется назначать при повышенной чувствительности к ЛС сенны, острых воспалительных заболеваниях органов пищеварения. Можно вызвать непродолжительные коликообразные боли в области кишечника [1, 3].

Несмотря на то что, ЛРС сенны и медицинский препараты на его основе давно используется в народной и традиционной медицине изучение влияния его препаратов на организм человека продолжается, также изучаются и показываются новые перспективные направления в этом плане. С этой целью мы провели обзор научных публикаций за данной тематикой, который показывает актуальность применения препаратов сенны.

Не смотря на свою деликатность вопроса запор является очень распространенным во всем мире и оказывает негативное влияние на качество жизни пациентов и систему здравоохранения в целом. Они являются распространенной жалобой людей всех возрастов, но их распространенность увеличивается с увеличением возраста пациента, и во время беременности. Женщины более подвержены риску, чем мужчины. Тяжесть запора зависит от индивидуальных особенностей организма человека и варьирует от человека к человеку. Большинство людей испытывают краткосрочные эпизоды запоров в

течение жизни, в том числе, возможно, после операции, в то время как у других запоры являются хроническим длительным состоянием. К ряду факторов, которые могут способствовать развитию запоров относят диеты с низким содержанием клетчатки, изменения образа жизни, побочные эффекты некоторых лекарств и малое потребление жидкости, т.е. можно успешно преодолеть эту проблему изменив свой рацион и/или образ жизни [4].

К сведению, вопрос хронического идиопатического запора, по оценкам специалистов, затрагивает от 10 до 20 % взрослого населения в США и несмотря на его широкое распространение мало кто обращается за консультацией к специалистам здравоохранения, а прибегают к самолечению и применению безрецептурных препаратов, что показано в статье Oh SJ и соавт. (2020). Выделено чуть более 4702 участника с запорами в анамнезе, из них более 38 % не обсуждали свои симптомы с врачом, а почти 48 % от общего количества принимали лекарственные препараты из них 93,5 % безрецептурные. Таким образом 3 из 5 американцев, страдающих запорами, никогда не обсуждали свои симптомы с врачом и в основном полагаются на безрецептурные методы лечения [5].

Тем не менее, некоторые лекарства могут потребоваться для лечения запоров. Как уже отмечалось лист сенны это часто используемый растительный препарат для обеспечения регулярного опорожнения кишечника. Антрахинон, особенно его диантроновые соединения, такие как сеннозид А и сеннозид В, как естественные стимулирующие слабительные, обладают значительным эффектом, стимулирующим моторику желудочно-кишечного тракта и облегчающим функциональные запоры, имеются данные по безопасности, зарегистрированным побочным эффектам [6].

Проспективное двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по оценке безопасности и эффективности сенна 1,0 г и оксид магния 1,5 для лечения хронического идиопатического запора с включением 90 пациентов продолжительностью 28 дней показало, что оба препарата значительно улучшили частоту дефекаций и показатель качества

жизни по сравнению с группой плацебо. Частота тяжелых нежелательных явлений, связанных с лечением, составила 0 % [7].

Проект проведенный Qiu JY и соавторами (2020), состоял в том, чтобы найти бронхорасширяющее соединение из трав и выяснить механизм его действия, в ходе которого было обнаружено что этанольный экстракт листьев сенны может расслаблять гладкую мускулатуру дыхательных путей. Анализ ВЖХ показал, что экстракт содержит эмодин и результаты были направлены на подтверждение данной гипотезы. В выводах указано, что *Folium Sennae* и эмодин могут быть новыми источниками бронходилататоров [8].

Roy S и соавторы, изучая экстракты листьев *S. alata*, *S. alexandrina* и *S. occidentalis* показывают серьезные морфологические и биохимические изменения у зоонозного паразита *Hymenolepis diminuta* (это ленточный червь, вызывающий кишечную инфекцию у человека, имеет длину от 20 до 60 см, заражение человека обычно протекает бессимптомно, но может вызывать легкие желудочно-кишечные симптомы, диагноз ставится при обнаружении характерных яиц в стуле [9]). Окислительно-восстановительный дисбаланс, вызванный экстрактами этих листьев, привел к активации апоптотического пути, что привело к гибели паразита [10].

В ходе следующего проекта разработан протокол лечения идиопатического запора. Лечение заключался в следующих этапах при наличии показаний, пациенты первоначально подвергаются протоколу «очистки», далее все пациенты принимают слабительное на основе сенны (начальная доза определяется эмпирически и корректируется ежедневно в течение одной недели). Таким образом с 2005 по 2012 г. пролечено 215 пациентов. В качестве итога, через одну неделю 84 % достигли успешного лечения (средняя дозы сенны 67 мг). Авторы обращают внимание на ключевые моменты данного лечения: очистка перед началом приема слабительных, индивидуальная коррекция слабительного и рентгенологический мониторинг опорожнения толстой кишки [11].

В отношении побочных эффектов представлен обзор Vilanova-Sanchez A. И соавт. (2018). В качестве предыстории указано, что развились волдыри на промежности во время курса лечения сенной, что было положено в основу поиска научной информации и проведен обзор литературы по источникам MEDLINE, PUBMED. В педиатрической литературе не было обнаружено никаких других долгосрочных побочных эффектов сенны для длительного лечения, кроме спазмов в животе или диареи в течение первых недель приема и также не обнаружено признаков толерантности к сенне. Все описанные случаи имели длительный период воздействия стула на кожу. В качестве выводов и рекомендаций педиатрам, предположено что они должны информировать о редком побочном эффекте образовании волдырей на коже и напомнить часто менять подгузник детям, которые не приучены к туалету, чтобы уменьшить контакт стула с кожей [12].

Достижение необходимого эффекта в подготовке пациентов к медицинским процедурам от применения препаратов сены также описано в исследовании с участием 180 пациентов, в котором показано, что трехдневное голодание и пероральный прием сенны в сочетании с 20 % маннитолом и симетиконом перед капсульной эндоскопией может уменьшить воздействие желчи на тонкую кишку и улучшить ее очищение, особенно в дистальных отделах тонкой кишки [13]. По сравнению с другими схемами подготовки кишечника к колоноскопии, схема приема сенны более эффективна и безопасна с хорошим режимом переносимости (наименьшее проявление тошноты и рвоты [14]. Раздельные высокие дозы сенны более эффективны, чем разделенные дозы полиэтиленгликоля (ПЭГ), с точки зрения качества подготовки кишечника и соблюдения пациентом режима лечения, отмечено меньше тошноты и рвоты, но отмечены жалобы на боль в животе (при дозе 1000 мг, выделено, что сенну можно использовать в качестве альтернативы ПЭГ для подготовки кишечника, что было итогом проспективного, рандомизированного и эндоскопически слепого исследования, в которое были включены 474 амбулаторных пациента [15].

Обзор, посвященный вариантам лечения хронических запоров, связанных с диабетом проведенный на основе представленной литературы на порталах OVID из PUBMED включил анализ 95 полнотекстовых статей. Хронический запор является одним из наиболее частых желудочно-кишечных симптомов у больных сахарным диабетом и встречается чаще, чем у здоровых людей. Цели лечения включают улучшение симптомов и восстановление функции кишечника за счет ускорения толстокишечного транзита и облегчения дефекации. Показано, что препараты сенны включаются в вторую линию лечения, т.е. в том случае если лечение осмотическими слабительными (лактолоза, полиэтиленгликоль и лактитол) не эффективно [16].

Открытое рандомизированное исследование с активным контролем, проведенное в Северном Таиланде с включением 100 пациентов, было направлено на изучение эффективности и безопасность лактулозы по сравнению с сеннозидами для профилактики перитонита, связанного с перитонеальным диализом. Показано, что лечение лактулозой не более эффективно, чем сеннозидами в профилактике перитонита, связанного с бактериальным перитонитом, частота нежелательных явлений существенно не отличалась между двумя группами, однако диарея чаще встречалась в группе лактулозы [17].

Положительное влияние сеннозида А выделено на влияние ослабление фиброза печени, в экспериментах *in vivo* и *in vitro* подавлял воспалительные реакции, что представлено в ряде работ Zhu H и соавт. [18, 19]. К таким же результатам пришли в ходе искусственновызванного стеатоза печени у мышей [20].

Положительные выводы получены в исследованиях направленных на изучение микробиоты мышей под воздействием препаратов сенны представлен в работах Zhang C и Wei Z [21, 22]. Сеннозид А может восстанавливать барьерную функцию толстой кишки, защищая энтероциты толстой кишки от митохондриального повреждения, вызванного активными

формами кислорода, у мышей вялотекущим хроническим воспалением инсулинорезистентности при ожирении, вызванном диетой [23].

Систематический обзор безрецептурных препаратов для лечения хронических запоров основанный на фактических данных полученных из PubMed и Embase на предмет рандомизированных контролируемых испытаний продолжительностью более 4 недель за период 2004 - 2020 года опубликован группой исследователей 2021 году. На основе критериев отбора было включено 41 эксперимент из найденных 1297. В результатах исследования отмечено: хорошие доказательства (уровень А) для сенны и полиэтиленгликоля; умеренные доказательства (уровень В) для подорожника, солей магния, бисакодил, пикосульфат натрия, слабительных на основе фруктов (киви, манго, чернослив и фикус) и йогурта с галактоолигосахаридами/черносливом/льняным маслом; недостаточные доказательства (уровень I) для полидекстрозы, инулина и фруктоолигосахаридов. В выводах показано, что были найдены убедительные доказательства, чтобы можно было рекомендовать сенну в качестве слабительного средств первой линии [24].

1.2. ODT как актуальное направление в усовершенствовании таблеток с сенной.

Лекарственной формой можно назвать способ доставки АФИ в живой организм. Для достижения результата препарат нужно доставлять к месту действия с определенной скоростью и концентрацией, необходимой для максимального терапевтического эффекта и минимального побочного действия. Сегодня пероральный путь введения ЛФ остается наиболее распространенным, хотя для некоторых групп пациентов он имеет недостаток, который связан с проблемами в проглатывании твердых лекарственных форм [25]. По оценкам специалистов здравоохранения, примерно 20 % населения имеют психологические или физиологические нарушения, которые не позволяют им нормально глотать таблетки или капсулы. Это касается детей,

пожилых пациентов, пациентов с дисфагией, пациентов с психическими заболеваниями, пациентов с тошнотой или отказом от лечения, с ограниченным планом потребления жидкости, а также путешественники, у которых может не быть весьма ограниченный доступ к воде. К некоторым объективным проблемам можно отнести аномалии головы и шеи, возрастную дегенерацию пищевода, травмы или хирургические вмешательства, нейрогенные или мышечные нарушения, депрессию [26-29].

Пациенты в возрасте от 65 лет являются основными потребителями лекарств, и в тоже время появляются барьеры, которые влияют на способность принимать лекарства перорально, к ним относится вопрос трудности с глотанием, что отмечается, например, для таблеток 11 мм и 13 мм и капсул с размером № 00 [30]. Акт глотания требует координации между сенсомоторными и нервно-мышечными процессами, чтобы продукты и жидкости следовали по намеченному «правильному пути». Пожилым людям, что является естественной частью процесса старения, требуется больше времени для глотания, потому что больше времени требуется для жевания и манипуляций, также влияние имеет общее снижение всей мышечной массы и мышечной силы, в том числе в ротовой полости [31-33].

Данным вопросом давно посвящены новые направления в совершенствовании твердых ЛФ, достижение основной цели заключается в быстром распаде в ротовой полости, чтобы облегчить введение пероральных лекарственных средств или сделать их более удобными. Основными требованиями при разработке является стабильность в твердом состоянии (в первую очередь при хранении) и быстрый распад в ротовой полости с образованием раствора или суспензии АФИ. В данном направлении разработаны, а некоторые из них уже и присутствуют на фармацевтическом рынке разных стран, к ним относят [34]:

- ODT – диспергируемые во рту таблетки;
- ODF – диспергируемые во рту пленки;
- ODG – диспергируемые во рту гранулы;

- ORL – пероральные лиофилизаты.

Таким образом, ОДх определяется как лекарственная форма, предназначенная для помещения в рот, где они быстро высвобождают заключенный в нее АФИ с образованием его тонкой суспензии или раствора в слюне. Таким образом, ОДх улучшают соблюдение пациентом режима лечения, поскольку их легко проглатывать, не запивая и не разжевывая, и обеспечивают точное дозирование по сравнению с жидкими лекарственными формами [35].

ODT – это таблетки, которые распадаются во рту или диспергируются в ротовой полости, представляют собой твердую лекарственную форму, с временем распада до 3 минут. Первые разработки в этом направлении считаются с 1980-х годов, постепенно получили распространенность и ежегодный прирост считается на уровне 20 %, в связи с чем имеют коммерческую ценность [36]. Современные фармацевтические компании представили новые передовые технологии в этом направлении, такие как: Orasolv, Durasolv, Wowtab, Flashtab, Zydis, Flashdose, Oraquick, Lyoc, Advatab, Frosta, Quick-Disc и Nanomelt [37].

Для ODT выделены следующие ключевые моменты [38-46]:

- преимущества: ЛФ подходит для пациентов, кому не удобна твердая лекарственная форма, не требуется запивать водой, емкость загрузки ЛФ достаточна высока, применение ODT в виде суспензии снижает риск дисфагии, мгновенно высвобождает АФИ, возможность использовать меньшую дозу АФИ, начало действия препарата достаточно быстрое, себестоимость производства минимальна за счет использования обычных процессов производства лекарств, хорошая стабильность при правильном хранении;
- недостатки: гигроскопичный характер и довольно низкая механическая прочность обуславливают особенности хранения и специальную первичную упаковку, равномерность дозы очень трудно поддерживать в таких видах таблетки, высокая лекарственная нагрузка невозможна для

диспергируемых таблеток, необходима тщательная коррекция вкуса, что выражается в серьезной проблеме.

Также следует обратить внимание на то, что, активный фармацевтический ингредиент, высвобождаемый из ODT, может быть использован с различной целью, а именно: для местного действия в ротовой полости, для всасывания непосредственно через слизистую оболочку ротовой полости, либо через кишечник после проглатывания распавшейся таблетки. Таким образом ородисперсная таблетка может иметь различные пути всасывания и соответственно скорость наступления фармакологического эффекта, что может иметь важное значение для фармакокинетических свойств действующего вещества, что должно быть учтено при разработке лекарственного препарата в данной лекарственной форме фармацевтическими компаниями.

Сегодня фармацевтический рынок различных стран мира содержит лекарственные средства, которые были разработаны с использованием генерического подхода (ЛФ ODT) со ссылкой на оригинальный продукт, т.е. имеющий обычную лекарственную форму так и новые оригинальные фармацевтические продукты, которые кроме ЛФ ODT включают в себя и новое действующее вещество.

1.3 Анализ фармацевтического рынка Украины лекарственных средств группы А06А В06 Гликозиды сенны

Данный анализ проведен на основании зарегистрированных в Украине лекарственных препаратов на основе ЛРС сенны или препаратов на основе ее компонентов. Поиск производили по принадлежности к группе по АТХ-классификации «А06АВ06» Гликозиды сенны [1]. По данным государственного реестра лекарственных средств Украины всего зарегистрировано 9 позиций без учета возможных дозировок в число, которых входят украинские и зарубежные производители. Лекарственные средства представлены в виде лекарственного растительного сырья (только

украинскими производителями) так и в виде готовых ЛФ [48]. Данные анализа представлены в таблице 1.1.

Таблица 1.1

Анализ лекарственных средств группы А06АВ06 (Гликозиды сенны)

№	Название/ЛФ	Состав	Производитель
1	Лист сенны / ЛРС	Лист сенны / <i>sennae folium</i> по 50/100 г, ф-п №20	ЧАО ФФ «Виола», Украина
2			АО «Лубнифарм», Украина
3			ООО «Тернофарм», Украина
4	Сенны листья и плоды /ЛРС	Листья сенны и плоды 2 (№20) /50/100/200 г	ЧАО «Лектравы», Украина
5	Сеннадексин, тб № 10	Сухой экстракт листьев сенны (20 %) – 70 мг	АО «Лубнифарм», Украина
6	Сеннадексин-Здоровье, тб № 10, №20, №100		ООО «ФК «Здоровье», Украина
7	Сенаде 13,5 мг № 500 (20*25)	Сухой экстракт сенны (15%) 90,0 мг	Медитеб Спешиалитиз Лимитед, Индия
8	Регулакс, кубики №6	0,71 г листьев сенны и 0,3 г плодов сенны	Кревель Мойзельбах ГмбХ, Германия
9	Сеннадексин-форте, тб № 20, №100	сухой экстракт сенны (20 %) 140,0 мг	АО «Лубнифарм», Украина

Таким образом, проведенный обзор научных публикаций по вопросам актуальности применения препаратов сенны и возможности совершенствования стандартной твердой лекарственной формы, а также анализ фармацевтического рынка Украины позволяют сделать предположение об актуальности исследования состава для получения ородисперсных таблеток с сухим экстрактом сенны в стандартной дозировке, которая содержит сеннозиды кальция А и В 70 мг в пересчете на 20 % содержание.

РАЗДЕЛ 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Выбор общей методологии исследования

В фармацевтической технологии определяющими для качества конечного продукта и выбора технологии производства есть физико-химические и фармако-технологические свойства исходного материала. От них зависит выбор технологической схемы, методов получения оборудования и режимов проведения процесса. В производстве таблеток есть два основных этапа: подготовка материала для прессования и прессование массы. Прессование осуществляют, в основном, посредством стандартных ротационных таблеточных машин с разной производительностью и режимами работы. Но качество прессования зависит, во многом, от свойств массы для таблетирования – смеси лекарственных и ВВ.

Масса для таблетирования должна иметь способностью к прессованию для превращения ее в таблетированную ЛФ, соответствующую текучесть для равномерного заполнения матричного канала и необходимой однородности таблеток. Если свойства лекарственных и ВВ позволяют получить смесь для таблетирования с необходимыми параметрами, то оптимальным методом в таком случае является прямое прессование, поскольку оно быстро и экономически выгодно. Технология прямого прессования базируется на смешивании ингредиентов с последующим прессованием. При этом сокращается технологический процесс, уменьшаются трудо- и энергозатраты. Кроме того, эта технология позволяет получать таблетки из термолабильных и несовместимых веществ, увеличить сроки годности готовых таблетированных форм.

Улучшить технологические свойства таблетированной массы можно путем использования специальных ВВ, ассортимент которых постоянно пополняется новыми разработками, а также их многофункциональными смесями для прямого прессования таблеток. Если же их использование не позволяет получить таблетки данным методом, используют специальные

приемы, которые объединяются под общим понятием – грануляция. Есть разные методы гранулирования, но их проводят с одной целью – улучшить технологические свойства массы для таблетирования: текучесть, спрессованность, фракционный состав и т.д.

Вспомогательные вещества являются неотъемлемой составляющей ородисперсных таблеток, предназначенных для быстрого разрушения в ротовой полости в течении короткого промежутка времени, и идеально подходят для пациентов с дисфазией. Кроме того, некоторые лекарства всасываются изо рта, глотки и пищевода, когда слюна проходит вниз по желудку, что приводит к увеличению биодоступности. Преимущества лекарственных форм, растворяющихся во рту, все больше признаются как в промышленности, так и в научных кругах. Синонимами ОДТ выступают широко известные понятия как таблетки для перорального распада, таблетки для растворения во рту, таблетки для быстрого растворения.

Современное таблетирование в первую очередь направлено на изучение возможности использования метода прямого прессования, но в данном случае с использованием в качестве важного эксципиента супердезинтегрантов. Разрыхлители – это вещества или смеси веществ, добавленные к лекарственной форме, которые способствуют более быстрому распаду таблетки, растворяющиеся или набухающие быстрее, чем таблетки без разрыхлителей. Супердезинтегранты предназначены для максимального быстрого разрушения таблетки в присутствии незначительного количества жидкости, которой в ротовой полости выступает слюна. Примерами супердезинтегрантов являются кроскармелоза, кросповидон и гликолят крахмала натрия, которые символизируют пример сшитой целлюлозы, сшитого полимера и сшитого крахмала соответственно. Это наиболее популярные супердезинтегранты синтетического происхождения. Такие вспомогательные вещества также могут быть и природного происхождения (крахмал модифицированный, агар). Вещества природного происхождения относительно дешевы и обладают определенными положительными

свойствами, например, доступность, не вызывают раздражение, низкий уровень токсичности или его полное отсутствие, биосовместимость.

2.2 Объекты исследования

Действующее вещество

Сенны листья – *Sennae folia*

Кассия остролистная, сена александрийская – *Cassia acutifolia* Del., *C. senna* L., с. Александрийская.

Описание. Кустарниковое растение высотой 0,5-1,0 м, редко 2 м высотой, с разветвленным, бледно-зеленым прямостоячим стеблем, длинными раскидистыми ветвями, имеющими четыре или пять пар листьев. Листья очередные, парноперистосложные, с 4–8 парами удлинненно-ланцетных цельнокрайх, часто с неравнобоким основанием листочков с шиловидными прилистниками. Цветки зигоморфные, собранные в кисть, крупные по размеру, желтого цвета, приближающегося к коричневому. Плод – боб. Бобы плоские, кожистые, зеленовато-коричневые [3]. Общий вид растения представлен на рис. 2.1.



Рис. 2.1 Сенна Александрийская

Химический состав. Листья: 3 % гликозидов диантрона (сенозиды) и небольшое количество гликозидов антрахинона, преимущественно алоэ-эмодин и реин-8-глюкозида; 10 % слизи, флавоноиды, гликозиды нафталина. Плоды: к. узколистная содержит около 3 %, к. остролистная – около 4-5 % производных антрахинона. Как и листья, основным компонентом плодов сенны является смесь производных антраценовых – сенозиды А-D; также присутствуют соединения, богатые глюкозой. Содержание гликозидов антрахинона меньше в плодах, чем в листьях, компонентный состав разный. Также присутствуют флавоноиды, особенно производные кемпферола и смолистые вещества [3].

Является компонентом препаратов: Регулакс (фруктовые кубики), Сенадин, Сенадексин, Сенадекс, Сенаде, Ксена, Эукарбон®, Лив.52® (таблетки), Редуктан (сбор), обладающие слабительным действием.

Листья сенны – одно из наиболее популярных растительных слабительных средств, относящееся к группе стимуляторов и раздражающих слабительных средств. Как слабительное используется при острых запорах и во всех случаях, когда требуется дефекация с мягким стулом, например, при геморрое, после анально-ректальных операций, до и после полостных операций, при анальных трещинах, для эвакуации рентген-контрастного вещества из кишечника и т.п. Плоды оказывают несколько более мягкое действие – это зависит не столько от отсутствия у них терпеновых соединений (смол), как считалось ранее, а от того факта, что в плодах содержится лишь небольшое количество глюкозида алоэ-эмодин [3].

Передозировка может привести к колитам, боли в животе и формированию жидкого, водянистого стула. Максимальная разовая дозировка сенозидов А и В составляет 15 мг. Одновременное использование с солодкой, особенно в большом количестве, может привести к гипокалиемии.

Риск возникновения гипокалиемии также увеличивается у пациентов, принимающих кортикостероиды или калий выводящие диуретики, регулярно используют или злоупотребляют средствами, содержащими такие же

производные антрахинона, что и сена, в последнем случае также увеличивается токсичность наперстянки.

Не следует использовать во время беременности и кормления грудью, в случаях непроходимости кишечника.

Вспомогательные вещества

Кроскармеллоза натрия (SOLUTAB A) (также известная как натриевая соль сшитой карбоксиметилцеллюлозы) является фармацевтическим наполнителем и входит в тройку хорошо известных супердезинтегрантов. Используется в области фармацевтических исследований и разработок из-за своих превосходных и стабильных характеристик в пероральных твердых лекарственных формах, совместима с широким спектром активных ингредиентов и возможности прямого прессования, влажной грануляции, уплотнения роликами и заполнения капсул.

Описание. Поставляется в виде белого или серо-беловатого волокнистого порошка. рН 5 – 7. Объемная плотность 0,400 – 0,600 г/см³, плотность после уплотнения 0,810 г/см³, истинная плотность 1,541 г/м³. Размер частицы 50 мкм. Нерастворим в воде, но быстро набухает в 4-8 раз по сравнению с первоначальным объемом при контакте с водой. Практически нерастворим в этаноле. Удельная площадь поверхности 0,81-0,83 м²/г.

Благодаря своей эффективности кроскармеллоза натрия может использоваться в низких концентрациях (от 0,25 %), хотя типичные концентрации для таблеток составляют от 1 % до 6 %, а оптимальная концентрация составляет около 4 %, для прямого прессования около 2 %. Благодаря своим гидрофильным свойствам кроскармеллоза натрия быстро впитывает воду и набухает в 4-8 раз больше своего объема менее чем за 10 секунд.

Производитель: ROQUETTE.

Крахмалгликолята натрия (GLYCOLYS).

Гликолат натрия крахмала представляет собой модифицированный наполнитель из картофельного крахмала. За счет химической модификации

увеличивается гидрофильность и снижается его растворимость в воде и склонность к гелеобразованию, что приводит к повышению функциональности натрия крахмала в качестве суперразрыхлителя таблеток. Является одним из наиболее широко используемых разрыхлителей в пероральных твердых лекарственных препаратах, а его особенность, что на его эффективность не влияет присутствие гидрофобных наполнителей. Механизм распада, заключается в затекании, быстром набухании и дезагрегации гранул. Поглощение воды и набухание происходят очень быстро, большинство продуктов полностью распадаются в течение 3 минут.

Он также подходит для использования при влажной грануляции, прямом прессовании, валковом уплотнении и экструзии-сферонизации. Типичные концентрации в препарате составляют от 1 % до 4 % для таблеток и 4-8 % для капсул, при этом оптимальная концентрация составляет около 4 %.

Свойства. Порошок, белого цвета. Объемная плотность 0,756 г/см³, плотность после усадки 0,945 г/см³, истинная плотность 1,56 г/см³. Нерастворим в органических растворителях. При растворении в воде образует мутную суспензию. Удельная площадь поверхности. 0,23-0,25 м²/г. Набухает до 300 раз больше от своего объема.

Производитель: Roquette

Кросповидон (Crospovidone XL10).

Кросповидон представляет собой сшитый и нерастворимый поливинилпирролидиноновый полимер. Из-за своей нерастворимости и высоких свойств набухания он используется в качестве супердезинтегранта.

При контакте с водой кросповидон поглощает воду посредством капиллярного действия и восстанавливает свою нормальную структуру, высвобождая количество энергии, способное разрушить таблетку. Размер частиц кросповидона сильно влияет на процесс дезинтеграции, более крупные частицы обеспечивают более быструю дезинтеграцию. Более мелкозернистые сорта или сорта с узким гранулометрическим составом рекомендуются для использования в небольших таблетках с низкими концентрациями АФИ

В качестве супердезинтегранта кросповидон рекомендуется использовать в количестве 2-5 % от массы таблетки независимо от того, приготовлены ли они методами прямого прессования или влажной и сухой грануляции. Более высокие уровни супердезинтегранта не приводят к более быстрому разрушению, но может приводить к получению более слабых таблеток.

Свойства. Белый или кремово-белый, мелкодисперсный, сыпучий, практически безвкусный и без запаха, гигроскопичен. pH=5,0-8,0. Объемная плотность 0,15-0,28 г/мл, плотность после усадки 0,18-0,55 г/мл, истинная плотность 1,22 г/мл.

Поглощает значительное количество влаги и существенно набухает даже при низкой относительной влажности. Нерастворим в воде, спирте, этилацетате и ацетоне. Давление набухания (кПа) 170 (Тип А – Стандартный сорт). Время достижения 90 % максимального давления набухания 10 с (Тип А – Стандартный класс).

Виробник: JH Nanhang Life Sciences Co., Ltd.

Прежелатинизированный кукурузный крахмал (Starch 1500).

Прежелатинизированный крахмал представляет собой разновидность крахмального наполнителя, полученного путем гидротермической модификации нативного крахмала, за счет чего приобретает улучшенные функциональные свойства текучести, прессуемости и растворимости.

Описание. Белый умеренно мелкий порошок без запаха и вкуса, состоящий из мелких сферических или овальных гранул, гигроскопичен.

Свойства. Плотность после уплотнения 0,879 г/см³, плотность истинная 1,516 г/см³. Текучесть 18-23 % (индекс Карра).

Используется в качестве наполнителя и сухого связующего в процессах сухого прессования или прямого прессования. Рекомендуется, чтобы содержание прежелатинизированного крахмала не превышало 25% (в идеале от 15 до 17 %). Использование уровней выше этого диапазона может повлиять на прочность таблетки даже при использовании высоких давлений сжатия.

Прежелатинизированный крахмал также является самосмазывающимся. Однако, когда он используется с другими вспомогательными веществами, часто необходимо добавлять в состав лубрикант. Для этой цели обычно используется стеарат магния (около 0,25% масс./масс.).

Производитель: Roquette

2.3 Методы исследования

При разработке состава и технологии таблеток на основе сухого экстракта сенны проводили изучение фармако-технологических характеристик масс для таблетирования и полученных на их основе таблеток, по методикам, которые соответствуют ГФУ 2.0 и в коротком описании представлены далее.

Текучесть массы для таблетирования. ГФУ 2.0. п.2.9.36. С. 477.

Текучесть оценивали по способности таблеточной массы течь в вертикальном направлении при заданных условиях. Определение проводили методом неподвижной воронки. Текучесть выражали в секундах и десятых частях секунды, отнесенных к 100 граммам образца.

Насыпной объем, насыпная плотность и объем после усадки и плотность после усадки. Согласно методике ГФУ2.0, п. 2.9.34. С. 473.

Насыпной объем определяли путем свободной засыпки 100 г (m - масса навески в граммах) исследуемого порошка в градуированный стеклянный цилиндр, который закрепляли на соответствующем приборе. Фиксировали насыпной объем V_0 . Проводили 10, 500, 1250 соскоков цилиндра и фиксировали объемы V_{10} , V_{500} , V_{1250} с точностью до ближайшей отметки, и определяли: а) насыпной объем до усадки – V_0 , мл и после усадки – V_{1250} , мл; б) способность к усадке: разность объемов V_0 , мл – V_{1250} , мл; в) насыпную плотность до усадки – m/V_0 , г/мл и после усадки – m/V_{1250} , г/мл.

Отработку технологии и оптимальные технологические параметры получения таблеток проводили на лабораторном однопуансонном таблеточном прессе.

Общая фармакопейная статья ГФУ на таблетки без оболочки предусматривает следующие испытания: внешний вид, однородность массы, истираемость, устойчивость к раздавливанию, распадение. Перечисленные испытания выполнены в соответствии с методиками, описанными в ГФУ и их краткое описание приведено далее.

Внешний вид таблеток.

Внешний вид таблеток определяли визуально при дневном освещении, рассматривая их через увеличительное стекло на белом фоне. Оценку внешнего вида таблеток проводили по качеству поверхности таблетки и однородности ее окраски по 5-балльной шкале по следующим критериям:

- поверхность и боковая стенка таблетки имеет хороший блеск, края таблетки ровные и без дефектов – 5 баллов;
- поверхность и боковая стенка таблетки имеет легкий блеск, края таблетки равны – 4 балла;
- поверхность и боковая стенка таблетки имеет слабый блеск и незначительную шероховатость – 3 балла;
- поверхность таблетки имеет едва заметный блеск, у риска таблетки есть сверхущербление – 2 балла.

Для оценки окрашенности таблеток были выбраны следующие критерии:

- таблетки однородной окраски, вкрапления отсутствуют – 5 баллов;
- таблетки однородной окраски, с мелкими вкраплениями – 4 балла;
- таблетки более или менее однородной окраски, с вкраплениями – 3 балла;
- таблетки неоднородной окраски, с вкраплениями – 2 балла.

Результаты оценки внешнего вида и окрашенности таблетки суммировали и находили среднее значение.

Однородность массы таблеток. ГФУ 2.0 п. 2.9.5, С. 409.

На электронных весах взвешивали 20 таблеток, каждую отдельно рассчитывали среднюю массу, отклонения от средней массы и относительное стандартное отклонение, которое выражали в процентах. ЛС выдержало испытание, если не более двух индивидуальных масс отклоняются от средней массы на значение более 5 %, каждая индивидуальная масса при этом не должна отклоняться от средней массы на 10 %.

Истирание таблеток. ГФУ 2.0. п. 2.9.7. С. 410.

Исследование проводили с целью выяснения стойкости таблеток к действию механического удара или истиранию. При определении истираемости использовали устройство барабанного типа с одной лопастью как описано в статье ГФУ.

Истираемость выражали как потерю в массе, выраженную в процентах. Таблетки выдержали испытание, если на них не было, сколов или трещин и величина истираемости (уменьшения в массе) не превышала 1 %.

Устойчивость таблеток к раздавливанию. ГФУ 2.0. «Таблетки». С. 1122

Определяли на приборе, представляющем собой два расположенных друг против друга зажима, один из которых может перемещаться по направлению к другому. Например, для таблеток диаметром 12 мм устойчивость к раздавливанию должна быть не менее 50 Н.

Распадение таблеток. ГФУ 2.0, п. 2.9.1, С. 395.

Разрушение таблеток без оболочки должно составлять не более 15 мин.

Исследование стойкости таблеток к влаге.

Для испытания исследуемые образцы таблеток взвешивали и помещали в эксикатор над насыщенным раствором сульфата натрия при температуре 25 °С. Через 1, 2 и 3 суток отбирали исследуемые образцы, взвешивали и исследовали их по внешнему виду. По разнице в массе до и после эксперимента делали вывод о способности таблеток впитывать влагу. Результат поглощения влаги таблетками выражали в процентах.

РАЗДЕЛ 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1 Характеристика возможных методов получения таблеток ODT

Несмотря на научные достижения сегодня наиболее распространенным и предпочтительным путем введения лекарств является пероральный. Сравнительно недавно появившаяся модификация таблеток способная быстро растворяться в ротовой полости уверенно приобретает все большее значение среди новых пероральных систем доставки лекарств. Таблетки, диспергируемые во рту, также называются таблетками для перорального распада, таблетками для растворения во рту, быстрорастворимыми таблетками, быстрорассасывающимися таблетками, быстрорастворимыми таблетками и используют общепринятое сокращение ODT. Европейская фармакопея использует термин – таблетки, диспергируемые в ротовой полости. В целом они определяются как непокрытые таблетки, предназначенные для помещения в рот, где они диспергируются (распадаются) в течении времени до 3 минут перед проглатыванием. Такой тип доставки лекарств помогает правильному пероральному введению в педиатрической и гериатрической практике и может быть использован на равне с обычными таблетками.

Данный вид таблеток может быть изготовлен с использованием различных методов получения таблеток, что описано в научной периодической литературе.

Метод формования. Таблетки, полученные таким образом, имеют высокопористую структуру, что приводит к высокой скорости дезинтеграции и растворения. Этот процесс включает увлажнение, растворение или диспергирование лекарств растворителем, а затем формование влажной смеси в таблетке с применением более низкого давления при компрессионном формовании, которое значительно ниже, чем при обычном прессовании таблеток. Формованные таблетки имеют очень низкую механическую прочность, что приводит к эрозии и ломкости во время обращения.

Метод прессования. Традиционные способы приготовления таблеток, такие как сухая грануляция, влажная грануляция, но наиболее предпочтительный является прямое прессование. Некоторыми основными суперразрыхлителями, которые используются при производстве таблеток, диспергируемых во рту, являются кросповидон, кроскармеллоза натрия, альгинат натрия, производные акриловой кислоты.

Метод распылительной сушки. Данный вид таблеток, состоит из гидролизованного или негидролизованного желатина в качестве поддерживающего агента для матрицы, маннита в качестве наполнителя и гликолята крахмала натрия или кроскармеллозы натрия в качестве дезинтегрирующего агента. Иногда для улучшения дезинтеграции и растворения применяют лимонную кислоту и двууглекислый натрий. Состав подвергают распылительной сушке в распылительной сушилке. Таблетки, диспергируемые во рту, по данному методу, распадаются менее чем за 20 с.

Метод сублимационной сушки. Таблетки, приготовленные этим способом, имеют низкую механическую прочность, плохую стабильность при более высоких температурах и влажности, но имеют глянцевую аморфную структуру, что приводит к получению высокопористого легкого продукта. Сегодня существуют различные патенты на эту технологию.

Поскольку эти таблетки растворяются непосредственно во рту, их вкус также является важным фактором разработки, для чего предпринимают различные подходы, чтобы замаскировать горький вкус лекарства. Наиболее популярным и общим подходом является добавление подсластителей и ароматизаторов. Хорошо растворимыми в воде и быстро растворимыми вспомогательными веществами на основе сахара являются маннит, аспартам и лимонная кислота. Ароматизаторы: мятный, апельсиновый, клубничный и др.

Оценка качества ородисперсных таблеток. Прочность на раздавливание измеряется с помощью обычных измерителей твердости. Есть трудности в поддержании истираемости в пределах нормы, но для всех случаев показатель должен быть не более 1 %. Время смачивания является показателем

внутренней структуры таблеток и гидрофильности наполнителей. Таким образом, время смачивания лекарственной формы связано с краевым углом смачивания. Чем меньше время смачивания, тем быстрее распадаются таблетки. Исследования поглощения влаги проводят для того, чтобы оценить стабильность таблеток. Оценку проводят путем взвешивания и анализа процентного увеличения веса. Время дезинтеграции *in vitro* определяют с помощью прибора для испытаний на дезинтеграцию, время распада таблетки обычно не более 3 мин. Тест на растворение показывает профиль высвобождения ЛС.

Таким образом, испытания были направлены на получение ородисперсных таблеток с использованием метода прямого прессования.

3.2 Экспериментальная разработка состава

Изучение фармако-технологических характеристик сырья позволяет получить информацию о целесообразности и, при необходимости, правильного выбора вспомогательных веществ для создания лекарственной формы. Таким образом, сперва были изучены свойства сухого экстракта сенны, которые позволяют охарактеризовать текучесть порошка. Результаты представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1

Технологическая характеристика сухого экстракта сенны

Испытание	Результат
Насыпная плотность до усадки, ρ_0 , г/мл	0,46±0,07
Насыпная плотность после усадки, ρ_{500} , г/мл	0,67±0,02
Насыпная плотность после усадки, ρ_{1250} , г/мл	0,71±0,02
Коэффициент Гауснера	1,54
Угол природного укуса, град	47±2
Потеря в массе при высушивании, %	2,57±0,13

Результаты анализа, которые характеризуют сыпучесть массы, в целом, характеризуются как плохая сыпучесть по оценке шкалы текучести ГФУ 2.0. Таким образом в рецептуре нужно учесть, кроме супердезинтегрантов, достаточное количество наполнителя, который сможет обеспечить хорошую текучесть массы. Введение в состав только скользящих и смазывающих компонентов не обеспечит достаточную сыпучесть и твердость для будущей таблетки.

Маннитол представляет собой фармацевтический вспомогательный компонент, который действует как наполнитель для твердых лекарственных форм, подсластитель и пластификатор. Его использование связано с благоприятными свойствами для таблетирования, экономичностью, инертностью к АФИ, низкой гигроскопичностью и безопасностью применения. В качестве наполнителя (разбавителя) в таблетках используется в количествах от 10 до 90 % по массе. Он хорошо поддается обработке как при прямом прессовании, так и при процессе предварительной влажной грануляции. Для применения в таблетках прямого прессования использовали гранулированный сорт от Roquette Freres. В целом, гранулированные марки маннита предназначены для придания очень хороших свойств текучести. Единственным ограничением является то, что они абразивны и обычно не используются в концентрациях, превышающих 25 % без добавления лубрикантов, которыми могут выступать стеарат кальция или стеарат магния в своих максимально допустимых концентрациях для использования в ТЛФ.

Подходящим связующим веществом для приготовления массы для таблетирования с использованием маннитола является метилцеллюлоза.

Маннитол также специально выбран для приготовления лекарственных форм, распадающихся во рту, таких как жевательные, сублингвальные, перорально распадающиеся таблетки (ODT) и леденцы. Он обеспечивает приятный вкус, что особенно важно для этих типов лекарственных форм. Охлаждающий эффект и умеренная сладость помогают улучшить восприятие ароматов и оптимизировать рецептуры, маскирующие вкус.

Обычная доза на одну таблетку с сухим экстрактом сенны составляет 70 мг, что было взято за основу для формирования ородисперсных таблеток. Исходя из набора вспомогательных веществ и рекомендуемых количеств их в рецептуре проводили расчет для получения таблеток массой 300 мг. Таким образом модельные составы для формирования гранул включали основной фармацевтический ингредиент, наполнитель, связующее для улучшения прессования, супердизинтегранты, которые были взяты в равных количествах. Модельные составы также содержали лубрикант, антифрикционное вещество. Для придания максимально полного состава использовали вкусоароматические добавки, но в дальнейшем предполагается их корректирование в зависимости от потребительских характеристик. Предложенные вариации составов наведены в таблице 3.2.

Таблица 3.2

Модельные составы для получения гранул

№	Состав №	1	2	3	4
		%			
1	Сухой экстракт сенны	23			
2	Маннитол	44			
3	МКЦ	30			
4.1	Кросповидон	10	-	-	-
4.2	Натрий кроскармелоза	-	10	-	-
4.3	Натрия гликолят крахмала	-	-	10	-
4.4	Прежелатинизированный крахмал	-	-	-	10
5	Тальк	1,0			
6	Ароматизатор «Яблоко»	0,5			
7	Аспартам	0,5			
8	Магния стеарат	1,0			
Масса таблетки:		300			

Смешивание компонентов проводили на лабораторном смесителе с универсальным приводом ERWEKA. В смеситель загружали сухой экстракт сенны, маннитол, МКЦ и один из дезинтегрантов, проводили перемешивание

в течении 15 мин, далее добавляли коригенты вкуса и запаха, перемешивали еще 5 минут и в последнюю очередь в смеситель загружали магния стеарат, тальк и проводили перемешивание 5 минут.

Подвижность (текучесть) массы для таблетирования это важное условия для получения таблеток заданной массы, в основе чего находится равномерное заполнение матричного канала. Все вещества в порошковом виде обладают разной способностью к текучести, что связано с формой частиц, электростатическими явлениями вследствие электризации частиц порошка трением, межчастичным пространством, степенью измельчения, влажностью и др. параметрами.

Результаты эксперимента по изучению фармако-технологических характеристик представлены в таблице 3.3.

Анализ полученных составов таблетирования, в целом, показал хорошие характеристики текучести массы, и по каждому из предложенных составов имеет сходные характеристики, но из которых можно выделить состав 1 и 4, в качестве наиболее предпочтительных. Модельные составы № 2 и № 3 показали тоже достаточно хорошие показатели, которые в соответствии к ГФУ 2.0 оцениваются как удовлетворительные.

Все образцы массы для таблетирования, после измерения свойств сыпучести, подвергали прессованию на однопуансонном лабораторном таблеточном прессе с получением таблеток диаметром 9 мм. Готовые таблетки подвергали испытаниям по основным показателям качества регламентированных государственной фармакопеей: средняя масса, истираемость, устойчивость к раздавливанию и, как наиболее важный, в данной разработке параметр – распадаемость, полученные результаты представлено на рис. 3.1.

Тест на истираемость проводили с 13 таблетками, что максимально соответствует 6,5 г при весе 1 таблетки 500 мг. Использовали фриабрилятор ERWEKA TAR. Число оборотов барабана 25 об/мин. Таблетки взвешивали до эксперимента и после 100 оборотов барабана, проводили визуальный осмотр

на наличие целостности и сколов. Рассчитывали процент истираемости. В соответствии с ГФУ д.б. не более 1 %.

Таблица 3.3

Технологическая характеристика модельных составов

Состав №	1	2	3	4
Насыпная плотность, г/мл	0,560± 0,012	0,546± 0,016	0,535± 0,009	0,556± 0,019
Плотность после усадки, г/мл	0,677± 0,004	0,694± 0,003	0,680± 0,006	0,684± 0,007
Индекс Карра	1,21	1,27	1,27	1,23
Коэффициент Хауснера	17	21	21	19
Текучесть, г/сек	2,45± 0,10	1,63± 0,13	1,91± 0,13	2,53± 0,07
Угол естественного укоса, град	29±2	38±1	35±1	28±1
Влажность, %	2,22± 0,13	2,06± 0,09	2,14± 0,07	2,07± 0,10
Вес таблетки, мг	300,9± 0,9	301,7± 0,6	301,0± 0,8	301,5± 1,4
Стойкость к раздавливанию, Н	58±2	30±4	36±1	65±2
Истираемость, %	0,23±0,07	0,92±0,03	1,44±0,10	0,18±0,07

Наименьшую устойчивость к раздавливанию показали модельные составы № 3 и № 4, но этот показатель находится в пределах нормы (для таблеток диаметром 9 мм не менее 30 Н). Состав № 1 и № 4 показали большую устойчивость. Испытание на истирание не выдержал состав № 3, состав №2 находится на пограничном состоянии, также, как и с тестом устойчивость к раздавливанию.

Испытание на распадание таблеток проводили, используя стандартную фармакопейную методику тест А, прибор тестер распадаемости ERWEKA ZT

121 light. По ГФУ рекомендуемое время распада не более 3 минут. Результат эксперимента представлен на рис. 3.1.

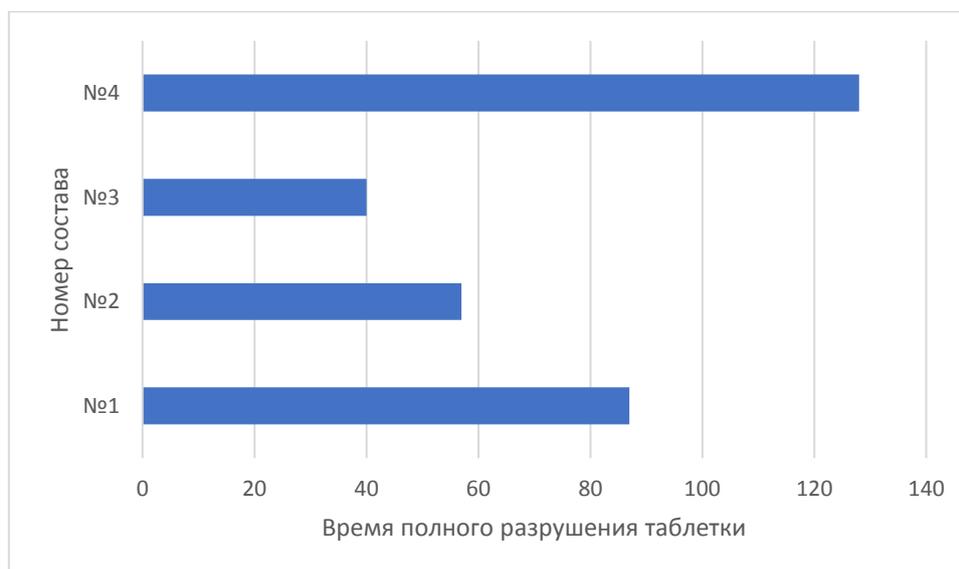


Рис. 3.1. Результат теста на распадание таблеток

Полученные результаты показывают, что составы № 2 и № 3 (натрий кроскармеллоза, натрия гликолят крахмала соответственно) имеют лучшие результаты растворения, но в тоже время низкие показатели твердости и устойчивости. Составы № 1 и № 4 продемонстрировали хорошие показатели текучести массы для таблетирования и выдержали тесты на истираемость и стойкость к раздавливанию, но кросповидон показал более быстрое время дезинтеграции, что составляет 68 % от прежелатинизированного крахмала, также немного лучшие показатели по остальным тестам.

Проведенные испытания составов показали, что полученные таблетки по основным показателям качества отвечают требованиям фармакопеи. Для дальнейших испытаний остановили выбор на составе №1, который при относительно похожих результатах всех предложенных составов к соответствиям требованиям фармакопеи имеет некоторое преимущество в сравнении с другими модельными составами.

Следующим действием стало изучить компоненты для придания наиболее приятных органолептических характеристик ородисперсным

таблеткам. Для выполнения поставленной задачи были предложены модельные составы с кросповидоном, но с различными вкусо-ароматическими добавками, в количествах, которые были заложены в рецептуру на момент изучения супердезинтегрантов. Оценку проводили по 5-бальной шкале, описанной в разделе 2. Респондентам предлагали указать оценку от 1 до 5 для каждого состава по общей характеристике цвет, вкус, запах. Модельные составы представлены в таблице 3.4.

Таблица 3.4

Модельные составы для оценки органолептических характеристик (%)

Наименование / Состав	A	B	C	D	E	F
	%					
Ароматизатор «апельсин»	0,5	-	-	0,5	-	0,5
Ароматизатор «клубника»	-	0,5	-	-	0,5	-
Ароматизатор «мята»	0,5	0,5	0,5	-	-	-
Ароматизатор «яблоко»	-	-	0,5	-	-	-
Аспартам	-	-	0,5	0,5	1,0	1,0

На основании полученных оценок была сформирована общая шкала. Цвет таблеток предлагалось оценить, но фактически красящих веществ в состав не вводили. Отзывы респондентов были сведены в среднее значение от количества принявших участие. Общий вид полученных результатов выведен в виде рис. 3.2.

Респонденты оценили модельный состав «С», как наиболее удовлетворительный, набрал наибольший бал по «запаху» и на 0,1 от состава «В» в категории запах. Все составы имели положительные отзывы и оценки выше среднего, максимальный бал ни в одной из категорий не был достигнут. Таким образом, в основную рецептуру было введено ароматизаторы «мята» и «яблоко», подсластитель аспартам, все в равных количествах 0,5 %.

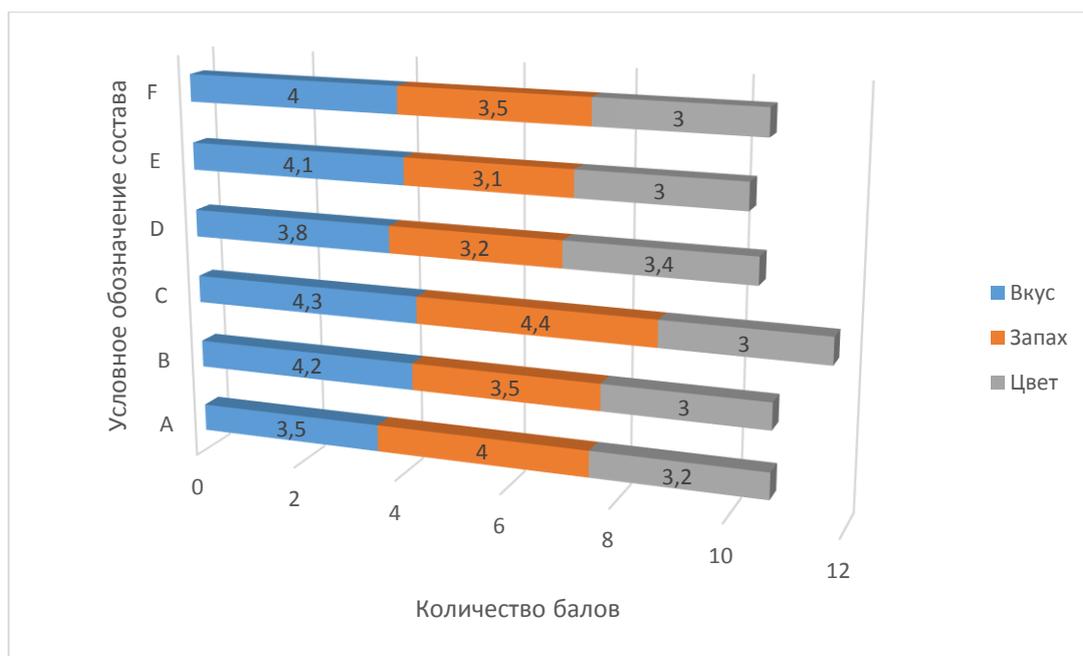


Рис. 3.2. Анализ вкусо-ароматических характеристик

На основе полученных результатов был сформирован и обоснован состав таблеток для диспергирования в ротовой полости. Окончательный состав таблеток представлен в таблице 3.5. Итоговый результат технологических характеристик массы для таблетирования и готовых ородисперсных таблеток представлены в таблице 3.6.

Таблица 3.5

Состав ородисперсных таблеток с сухим экстрактом сенны

Название компонента	Количество	
	мг	%
Сухой экстракт сенны	70,0	23,3
Маннитол	101,0	33,7
МКЦ	90,0	30
Кросповидон	30,0	10
Ароматизатор «Яблоко»	1,5	0,5
Ароматизатор «Мята»	1,5	0,5
Аспартам	1,5	0,5
Тальк	3,0	1,0
Магния стеарат	1,5	0,5
	300,0	100

Таблица 3.6

Показатели качества таблеток с сухим экстрактом сенны

№	Показатель	Результат
1	Масса для таблетирования	
2	Насыпная плотность, г/мл	0,555±0,013
3	Плотность после усадки, г/мл	0,674±0,005
4	Индекс Карра	1,214
5	Коэффициент Хауснера	18
6	Текучесть, г/сек	2,45±0,10
7	Угол естественного укоса, град	29±2
8	Влажность, %	2,22±0,13
	Готовая таблетка	
9	Вес таблетки, мг	300,9±0,9
10	Стойкость к раздавливанию, Н	58±2
11	Истираемость, %	0,23±0,07
12	Распадаемость, с	85±2

3.3 Краткая технология производства в заводских условиях

Технологический процесс должен быть информационно отражен в схеме. С этой целью в фармацевтическом производстве используют блок-схемы, в случае данной разработки, она может иметь следующий вид, что представлено на рис. 3.3.

Производство нестерильных таблеток ODT с сухим экстрактом сенны проводят в чистом помещении, класс чистоты D.

Стадия 1. Подготовка сырья. Взвешивание производят на соответствующих весах согласно их разрешающей способности. Каждый компонент взвешивать по отдельности и поместить в отдельную промежуточную тару. Далее сырье просеивают по отдельности, в отдельные промежуточные емкости, которые плотно закрывают и маркируют.

Контроль: наличие разрешения на использование в производственном процессе данного вида сырья ОКК, № сита для просеивания, визуальный контроль просева.

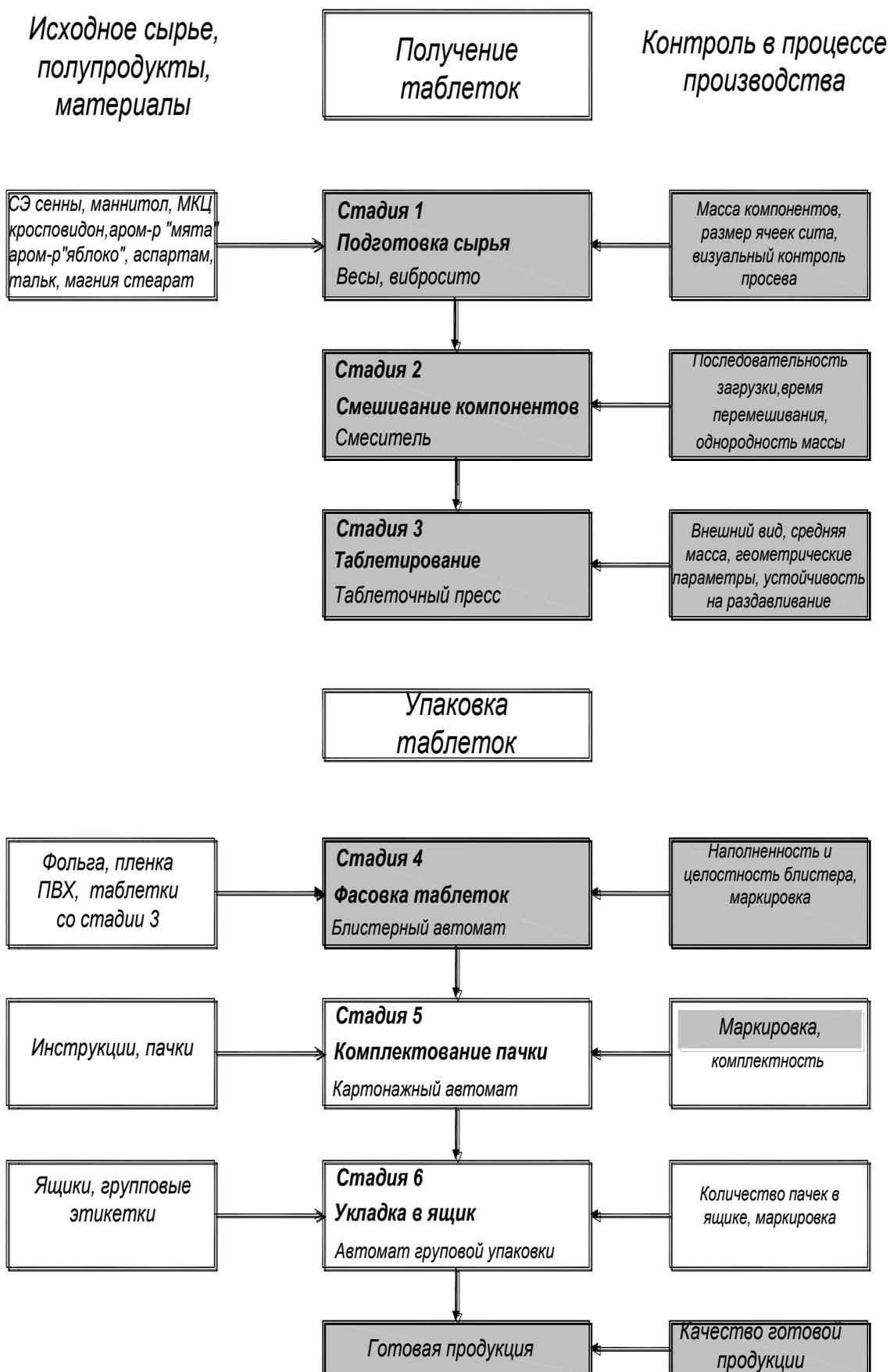


Рис. 3.3. Блок-схема производства ODT с сухим экстрактом сенны

Стадия 2. Смешивание компонентов. Используют смеситель для получения гомогенной смеси, загружая компоненты по количеству от меньшего к большему. Первыми загружают в смеситель маннитол, МКЦ, кросповидон и сухой экстракт сенны. Провести перемешивание в течении 15 мин. Загрузить в смеситель остальные компоненты и провести перемешивание 5 мин.

Контроль: соответствие сырья и его количества рецептуре, скорость и время перемешивания, визуальный контроль полученной смеси маркировка контейнеров.

Стадия 3. Таблетирование. Операцию таблетирования проводят в отдельном помещении для таблетирования используют таблеточный пресс, металлодетектор, устройство для удаления пыли и весы для контроля массы таблетки. Провести настройку таблеточного пресса, проверить среднюю массу и геометрические параметры таблеток из каждой матрицы пресс-инструмента. Переводят работу таблеточного пресса в автоматический режим. Полученные таблетки собирают в промежуточные емкости. Кондиционные таблетки в промаркированной таре направляют на карантинное хранение. После получения вывода о пригодности и соответствии к нормативной документации, ОКК выдает разрешение на фасовку и упаковку, после этого, таблетки могут быть переданы на следующие стадии по фасовке и упаковке.

Контроль: наличие разрешения ОКК на использование таблеточной массы и ее количество, геометрический параметры таблетки, внешний вид, средняя масса, распадаемость, истираемость, стойкость к раздавливанию, качество кондиционных таблеток на соответствие спецификации, выход кондиционной продукции.

Стадия 4. Фасовка в блистеры. Фасовку таблеток осуществляют на автоматической блистерно-упаковочной машине по 10 таблеток в блистерную упаковку. Рекомендуется использовать единую линию для всех этапов от помещения таблеток в блистер до укладки в транспортную тару. Задать параметры процесса в соответствии с особенностями материалов для

первичной упаковки: температура формообразующего барабана, необходимая температура для склеивания фольги с плёнкой ПВХ. Начинают процесс фасовки таблеток в блистер. Кондиционные блистеры по конвейеру поступают на следующую стадию упаковки.

Контроль: наличие разрешения ОКК на использование таблеток для фасовки, маркировка (соответствие текста блистеру установленному образцу), номер серии, срок годности, общий внешний вид, качество соединения частей блистера, четкость печатных символов.

Стадия 7, 8. Упаковка готовой продукции в пачку и транспортную тару. Данный вид операций может проходить в помещениях с классом чистоты ниже D. До начала работы автоматов по вторичной упаковке проверить материалы для упаковки на соответствие оригинал-макета графического оформления, соответствие текста инструкции по медицинскому применению, соответствие номера серии и сроку годности. Образцы печатных материалов хранят и добавляют по завершению процесса упаковки в протокол производства серии.

Блистеры непрерывно поступают по транспортировочной ленте из машины для фасовки в картонную машину, которая укладывает в упаковку: по 2 блистера № 10 и 1 инструкцию по медицинскому применению. Закрывает пачку.

Далее пачки по конвейерной линии непрерывно поступают в автоматическую машину групповой упаковки, которая формирует блоки из вторичных пачек по заданному формату и направляет их в сборник. Упаковщик блоков вкладывает в коробки (транспортная тара), заклеивает коробок и наклеивает этикетку с соответствующей маркировкой. Последний ящик возможно будет не полный, поэтому его «отмечают», переклеивают скотчем красного цвета с маркировкой «не полный», на этикетке зачеркнуть печатное количество штук и чернильной ручкой укать фактическое количество пачек в коробке.

Контроль: соответствие печатной продукции тексту оригинал-макета, четкость и цветность напечатанных символов, номер серии, срок годности, внешний вид, комплектность упаковки, фактическое количество готовой продукции (выход).

По завершению процесса упаковки остатки промаркированной печатной продукции должны быть уничтожены в соответствии с действующим СОП на предприятии.

Контроллеру ОКК произвести отбор пробы готовой продукции для проведения остаточного контроля на соответствие требованиям к готовой продукции, установленной АНД. Мастеру оформит досье серии и передать на анализ уполномоченному лицу.

Готовую продукцию хранят на складе карантинного хранения, продукцию, на полетах, маркировать идентифицированной этикеткой «КАРАНТИН».

После выдачи разрешения уполномоченным лицом разрешения на реализацию готовой продукции, заменить идентификационные этикетки «КАРАНТИН» на этикетку «РАЗРЕШЕНО К РЕАЛИЗАЦИИ», переместить готовую продукцию на склад готовой продукции.

Также, ОКК производит отбор проб для архива и для проведения наблюдений за стабильностью готовой продукции. Досье серии и архивные образцы хранить не менее 5 лет.

Выводы к 3 разделу

1. Проанализированы процессы получения ородисперсных таблеток в производстве твердых лекарственных форм и установлена возможность использования метода прямого прессования как наиболее эффективного и наименее затратно, что позволительно сделать используя современные вспомогательные вещества с заданными технологическими свойствами;
2. Проведен фармако-технологический анализ сухого экстракта сенны и установлено необходимость применения набора вспомогательных веществ для получения ородисперсных таблеток;
3. Проведено теоретическое обоснование выбранных вспомогательных компонентов для формирования рецептуры;
4. Предложены модельные составы, с модификацией в выборе вида супердезинтегранта, проведены испытания, характеризующие текучесть массы для таблетирования, получены и исследованы образцы таблеток по модельным составам;
5. Выбрано оптимальный состав, обеспечивающий достижения цели в работе, далее он был экспериментальным путем скорректирован по вкусо-ароматическим характеристикам;
6. На основе разработанного состава получены таблетки, которые проверены по основным показателям качества, показано соответствие таблеток требованиям ГФУ;
7. Предложен оптимальный состав, показатели качества, составлена блок-схема производства таблеток и приведена краткая технология производства.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Проведен анализ литературных источников и рассмотрены вопросы современного знания о эффективности и безопасности применения сенны в нативном виде и в виде различных лекарственных препаратов;
2. Проведен анализ фармацевтического рынка Украины лекарственных препаратов на основе сенны, что дало определить в разнообразии позиций отсутствие ородисперсных таблеток, что стало целью работы;
3. Избрана общая методология разработки состава лекарственного средства в форме ородисперсных таблеток с применением природного сырья в виде сухого экстракта сенны;
4. Проведено описание основного вещества, предложены в разработку и охарактеризованы вспомогательные вещества, предложены методики анализа с соответствующими ссылками;
5. Обосновано метод получения ЛФ и необходимые вспомогательные вещества, предложены модельные составы, и в эксперименте установлено оптимальный состав с технологией получения таблеток методом прямого прессования, состав с кроскармелозой показал наиболее приемлемые результаты;
6. Для улучшения органолептических характеристик проведены испытания с моделями ароматизаторов и количества подсластителя, что дало возможность скорректировать состав для улучшения потребительских характеристик;
7. Получены таблетки по разработанной рецептуре, представлены характеристики для получения таблеток;
8. Составлена блок-схема, описана краткая технология производства ородисперсных таблеток на основе сухого экстракта сенны.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Компендіум – лікарські препарати [Електронний ресурс]: Режим доступу: <https://compendium.com.ua/dec/260139/>
2. Hwang, I. Y., & Jeong, C. S. Gastroprotective Activities of Sennoside A and Sennoside B via the Up-Regulation of Prostaglandin E2 and the Inhibition of H(+)/K(+)-ATPase. *Biomolecules & therapeutics*. 2015. Vol. 23(5). 458–464.
3. Фармакогнозія: баз. підруч. для фармац. ВНЗ (фармац. ф-тів) IV рівня акредитації / В. С. Кисличенко та ін.; за ред. В. С. Кисличенко ; НФаУ. - Харків : НФаУ : Золоті сторінки, 2015. - 736 с.
4. Bardsley A. Assessment and treatment options for patients with constipation. *Br J Nurs*. 2017. Vol. 26(6). P. 312-318.
5. Oh S.J., Fuller G., Patel D., et al. Chronic Constipation in the United States: Results From a Population-Based Survey Assessing Healthcare Seeking and Use of Pharmacotherapy. *Am J Gastroenterol*. 2020. Vol. 115(6). P. 895-905.
6. Ma Q., Wang C.Z., Sawadogo W.R., Bian Z.X., Yuan C.S. Herbal Medicines for Constipation and Phytochemical Comparison of Active Components. *Am J Chin Med*. 2022. Vol. 50(3). P. 723-732.
7. Morishita D., Tomita T., Mori S., et al. Senna Versus Magnesium Oxide for the Treatment of Chronic Constipation: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Am J Gastroenterol*. 2021. Vol. 116(1). P. 152-161.
8. Qiu J.Y., Ma L.Q., Liu B.B. et al. Folium Sennae and emodin reverse airway smooth muscle contraction. *Cell Biol Int*. 2020. Vol. 44(9). P. 1870-1880.
9. Справочник MSD [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.msdmanuals.com/uk-ua/professional/infectious-diseases/cestodes-tapeworms/hymenolepis-diminuta-infection>
10. Roy S., Joardar N., Babu S.P.S., Lyndem L.M. Senna plant generates reactive oxygen species (ROS) and induces apoptosis in *Hymenolepis diminuta*. *Mol Biochem Parasitol*. 2020. Vol. 238 : 111297.

11. Bischoff A, Brisighelli G, Dickie B, Frischer J, Levitt MA, Peña A. Idiopathic constipation: A challenging but manageable problem. *J Pediatr Surg.* 2018. Vol. 53(9):1742-1747.
12. Vilanova-Sanchez A., Gasior A.C., Toocheck N., et al. Are Senna based laxatives safe when used as long term treatment for constipation in children? *J Pediatr Surg.* 2018. Vol. 53(4). P. 722-727.
13. Chen H.B., Lian-Xiang P., Yue H., et al. Randomized controlled trial of 3 days fasting and oral senna, combined with mannitol and simethicone, before capsule endoscopy. *Medicine (Baltimore).* 2017. Vol. 96(43) : e8322.
14. Tian H., Fan Y., Yang L., et al. The Efficacy of Senna Bowel Preparation for Colonoscopy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterol Nurs.* 2022. Vol. 45(6). P. 428-439.
15. Coskun Y., Yuksel I. Polyethylene glycol versus split high-dose senna for bowel preparation: A comparative prospective randomized study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020. Vol. 35(11). P. 1923-1929.
16. Prasad V.G., Abraham P. Management of chronic constipation in patients with diabetes mellitus. *Indian J Gastroenterol.* 2017. Vol. 36(1). P. 11-22.
17. Noppakun K., Narongchai T., Chaiwarith R., et al. Comparative effectiveness of lactulose and sennosides for the prevention of peritoneal dialysis-related peritonitis: an open-label, randomized, active-controlled trial. *Ann Med.* 2021. Vol. 53(1). P. 365-374.
18. Zhu H., Zhao H., Xu S., et al. Sennoside A alleviates inflammatory responses by inhibiting the hypermethylation of SOCS1 in CCl4-induced liver fibrosis. *Pharmacol Res.* 2021. Vol. 174 : 105926.
19. Zhu H., He C., Zhao H., et al. Sennoside A prevents liver fibrosis by binding DNMT1 and suppressing DNMT1-mediated PTEN hypermethylation in HSC activation and proliferation. *FASEB J.* 2020. Vol. 34(11) : 14558-14571.
20. Le J., Jia W., Sun Y. Sennoside A protects mitochondrial structure and function to improve high-fat diet-induced hepatic steatosis by targeting VDAC1. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018. Vol. 500(2). P. 484-489.

21. Zhang C., Shao H., Peng X., Liu T., Tan Z. Microbiotal characteristics colonized in intestinal mucosa of mice with diarrhoea and repeated stress. *3 Biotech*. 2020. Vol. 10(8) : 372.
22. Wei Z., Shen P., Cheng P., Lu Y., Wang A., Sun Z. Gut Bacteria Selectively Altered by Sennoside A Alleviate Type 2 Diabetes and Obesity Traits. *Oxid Med Cell Longev*. 2020. Vol. 2020 : 2375676.
23. Ma L, Cao X, Ye X, et al. Sennoside A restores colonic barrier function through protecting colon enterocytes from ROS-induced mitochondrial damage in diet-induced obese mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020. Vol. 526(2). P. 519-524.
24. Rao S.S.C., Brenner D.M. Efficacy and Safety of Over-the-Counter Therapies for Chronic Constipation: An Updated Systematic Review. *Am J Gastroenterol*. 2021. Vol. 116(6). P. 1156-1181.
25. Hannan P.A., Khan J.A., Khan A., Safiullah S. Oral Dispersible System: A New Approach in Drug Delivery System. *Indian J Pharm Sci*. 2016. Vol. 78(1). P. 2-7.
26. Cilurzo F., Musazzi U.M., Franzé S., Selmin F., Minghetti P. Orodispersible dosage forms: biopharmaceutical improvements and regulatory requirements. *Drug Discov Today*. 2018. Vol. 23(2). P. 251-259.
27. Badgujar B.P., Mundada A.S. The technologies used for developing orally disintegrating tablets: a review. *Acta Pharm*. 2011. Vol. 61(2). P. 117-39.
28. Llorca P.M. Discussion of prevalence and management of discomfort when swallowing pills: orodispersible tablets expand treatment options in patients with depression. *Ther Deliv*. 2011. Vol. 2(5). P. 611-22.
29. Marconati M., Raut S., Burbidge A., Engmann J., Ramaioli M. An in vitro experiment to simulate how easy tablets are to swallow. *Int J Pharm*. 2018. Vol. 535(1-2). P. 27-37.
30. Sharma S., Singh K. Oral Disintegrating Tablets - An Updated Patent Perspective. *Recent Pat Drug Deliv Formul*. 2020. Vol. 14(3). P. 166-190.

31. Lau E.T.L., Steadman K.J., Cichero J.A.Y., Nissen L.M. Dosage form modification and oral drug delivery in older people. *Adv Drug Deliv Rev.* 2018. Vol. 135. P. 75-84.
32. Forough A.S., Lau E.T., Steadman K.J., et al. A spoonful of sugar helps the medicine go down? A review of strategies for making pills easier to swallow. *Patient Prefer Adherence.* 2018. Vol. 12. P. 1337-1346.
33. Radhakrishnan C., Sefidani Forough A., Cichero J.A.Y., et al. A Difficult Pill to Swallow: An Investigation of the Factors Associated with Medication Swallowing Difficulties. *Patient Prefer Adherence.* 2021. Vol. 15. P. 29-40.
34. Slavkova M., Breitzkreutz J. Orodispersible drug formulations for children and elderly. *Eur J Pharm Sci.* 2015. Vol. 75. P. 2-9.
35. Cilurzo F., Musazzi U.M., Franzé S., Selmin F., Minghetti P. Orodispersible dosage forms: biopharmaceutical improvements and regulatory requirements. *Drug Discov Today.* 2018. Vol. 23(2). P. 251-259.
36. Elwerfalli A.M., Ghanchi Z., Rashid F., Alany R.G., ElShaer A. New Generation of Orally Disintegrating Tablets for Sustained Drug Release: A Propitious Outlook. *Curr Drug Deliv.* 2015. Vol. 12(6). P. 652-67.
37. Parkash V., Maan S., Deepika Yadav S. K., Hemlata, & Jogpal, V. Fast disintegrating tablets: Opportunity in drug delivery system. *Journal of advanced pharmaceutical technology & research.* 2011. Vol. 2(4). P. 223–235
38. Nandhini J., Rajalakshmi A.N. Dispersible tablets: A review. *JPAR.* 2018. Vol. 1. P. 148-155
39. Rewar S, Singh CJ, Bansal BK, et al. Oral dispersible tablets: An overview; development, technologies and evaluation. *Int j res dev pharm.* 2014. Vol. 3. P. 1245-1257.
40. Mohanachandran P.S., Krishna Mohan P.R. Formulation and evaluation of mouth dispersible tablets of amlodipine besylate. *Int J Appl Pharm* 2010. Vol. 2. P. 1-6
41. Asthana A., Aggarwal S., Asthana G. Oral dispersible tablets: novel technology and development. *Int J Pharm Sci.* 2013. 20. P. 193-199.

42. Jadhav S.B., Kaudewar D.R., Kaminwar G.S., et al. Formulation and evaluation of dispersible tablets of diltiazem hydrochloride. *Int J Pharmtech Res.* 2011. Vol. 3. P. 1314-1321.
43. Suthar R.M., Chotai N.P., Shah D. Formulation and evaluation of fast dissolving tablets of ondansetron by solid dispersion in superdisintegrants. *IJPER.* 2013. Vol. 47. P. 49-55.
44. Kamboj M., Goyal S., Rakha P, et al. Formulation and evaluation of metformin oro-dispersible tablets. *Acta Pol Pharm.* 2011. Vol. 68. P. 717-723.
45. Pandey P., Dahiya M. Oral disintegrating tablets: a review. *Int JPharma Res & Review.* 2016. Vol. 5. P. 50-62.
46. Sharma M.C., Leel M. A Review: Oral Dispersible Tablets. *Int J Drug Dev & Res.* 2022. Vol. 14(1) : 171
47. Liu F., Ghaffur A., Bains J., Hamdy S. Acceptability of oral solid medicines in older adults with and without dysphagia: A nested pilot validation questionnaire based observational study. *Int J Pharm.* 2016. Vol. 512(2). P. 374-381.
48. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]: Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument&atscode=A06AB06>
49. Фармацевтична енциклопедія. – Режим доступу : <https://www.pharmencyclopedia.com.ua>
50. Державна фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
51. Промислова технологія лікарських засобів : баз. підруч. для фармац. ВНЗ (фармац. ф-тів) IV рівня акредитації / Є. В. Гладух [та ін.] ; НФаУ. – Х. : НФаУ : Оригінал, 2016. – 632 с.
52. Технология лекарств промышленного производства : в 2 ч. : учеб. для студ. фармац. вузов (фармац. ф-тов) IV уровня аккредитации : пер. с укр. / В. И. Чуешов ; НФаУ. – Винница : Нова Книга. – Ч. 2. – 2014. – 664 с.

Национальный фармацевтический университет

Факультет по подготовке иностранных граждан
Кафедра технологий фармацевтических препаратов
Уровень высшего образования магистр
Специальность 226 Фармация, промышленная фармация
Образовательная программа Фармация

УТВЕРЖДАЮ
Заведующий кафедрой
Технологий
фармацевтических препаратов

Александр КУХТЕНКО

“16” июня 2022 года

ЗАДАНИЕ
НА КВАЛИФИКАЦИОННУЮ РАБОТУ
СОИСКАТЕЛЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

Мустафа АЛЬ АЛВАШ

1. Тема квалификационной работы: «Разработка состава и технологии ородисперсных таблеток слабительного действия», руководитель квалификационной работы: Сергей ТРУТАЕВ, к.фарм.н., доцент, утвержденный приказом НФаУ от “06” февраля 2023 года № 35
2. Срок подачи соискателем высшего образования квалификационной работы: апрель 2023 г.
3. Исходящие данные к квалификационной работе: таблетки, сенна, слабительное, вспомогательные вещества, сухие экстракты, прямое прессование.
4. Содержание расчетно-пояснительной записки (перечень вопросов, которые необходимо раскрыть): вступление, обзор литературы, объекты и методы исследования, экспериментальная часть, выводы, список использованных источников литературы.
5. Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей): таблиц – 7, рисунков – 5.

6. Консультанты разделов квалификационной работы

Раздел	Имя, ФАМИЛИЯ, должность консультанта	Подпись, дата	
		здание выдал	здание принял
1	Сергей ТРУТАЕВ, доцент заведения высшего образования кафедры Технологий фармацевтических препаратов	16.06.2022	16.06.2022
2	Сергей ТРУТАЕВ, доцент заведения высшего образования кафедры Технологий фармацевтических препаратов	16.06.2022	16.06.2022
3	Сергей ТРУТАЕВ, доцент заведения высшего образования кафедры Технологий фармацевтических препаратов	16.06.2022	16.06.2022

7. Дата выдачи задания: «16» июня 2022 года.

КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН

№ р/п	Название этапов квалификационной работы	Сроки выполнения этапов квалификационной работы	Примечания
1	Раздел 1. Обзор литературных источников	Сентябрь – Октябрь 2022	Выполнено
2	Раздел 2. Объекты и методы исследования	Ноябрь 2022	Выполнено
3	Раздел 3. Экспериментальная часть	Декабрь 2022 - Февраль 2023	Выполнено
4	Оформление работы и рецензирование	Март 2023	Выполнено
5	Подача работы в ЭК	Апрель.2023	Выполнено

Соискатель высшего образования

_____ Мустафа АЛЬ АЛВАШ

Руководитель квалификационной работы

_____ Сергей ТРУТАЕВ

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 35
По Національному фармацевтичному університету
від 06 лютого 2023 року

нижченаведеним студентам 5-го курсу 2022-2023 навчального року, навчання за освітнім ступенем «магістр», галузь знань 22 охорона здоров'я, спеціальності 226 – фармація, промислова фармація, освітня програма – фармація, денна форма здобуття освіти (термін навчання 4 роки 10 місяців та 3 роки 10 місяців), які навчаються за контрактом, затвердити теми кваліфікаційних робіт:

Прізвище студента	Тема кваліфікаційної роботи		Посада, прізвище та ініціали керівника	Рецензент кваліфікаційної роботи
• по кафедрі технологій фармацевтичних препаратів				
Аль Алваш Мустафа	Розробка складу та технології ородисперсних таблеток з проносною дією	Development of the composition and technology of orodispersible tablets with a laxative effect	доцент Трутаєв С.І.	доцент Буряк М.В.

Підстава: подання декана, згода ректора

Ректор

Вірно. Секретар



ВИСНОВОК

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі
здобувача вищої освіти**

№ 113051 від « 5 » травня 2023 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Аль Алваш Мустафа, 5 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Розробка складу та технології ородисперсних таблеток з проносною дією / Development of the composition and technology of orodispersible tablets with a laxative effect», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіювання).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

3%

21%

ОТЗЫВ

научного руководителя на квалификационную работу уровня высшего образования магистр специальности 226 Фармация, промышленная фармация

Мустафа АЛЬ АЛВАШ

на тему: «Разработка состава и технологии ородисперсных таблеток слабительного действия»

Актуальность темы. ЛП на основе сенны давно используются в традиционной медицине, имеют обширную доказательную базу и доверие врачей и пациентов. В тоже время существует много современных систем доставки способных значительно улучшить комплаентность пациентов и повысить биодоступность, что не применяется в ТЛФ на основе сенны.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность. Фармацевтический рынок Украины имеет достаточно разнообразный ассортимент ЛП, но он значительно ограничен новыми системами доставки ЛС. Таким образом, на примере таблеток ODT с экстрактом сенны показана целесообразность разработок и применения ородисперсных таблеток.

Оценка работы. Теоретическое обоснование и экспериментальные исследования проведены на должном уровне и показывают умение применять научный подход в исследовательской работе.

Общий вывод и рекомендации о допуске к защите. Квалификационная работа соответствует требованиям, которые предъявляются к магистерским работам и может быть представлена к защите в ЭК НФаУ, а ее исполнитель заслуживает высокой позитивной оценки.

Научный руководитель _____

Сергей ТРУТАЕВ

"12" апреля 2023 р.

РЕЦЕНЗИЯ

**на квалификационную работу уровня высшего образования магистр
специальности 226 Фармация, промышленная фармация**

Мустафа АЛЬ АЛВАШ

**на тему: «Разработка состава и технологии ородисперсных таблеток
слабительного действия»**

Актуальность темы. Фармацевтическая отрасль одна из самых быстро развивающихся, однако многие достижения остаются в стадиях разработки, некоторые используются ограничено или на ограниченных территориях. Ородисперсные таблетки появились сравнительно недавно и уверенно расширяют свое использование с различными АФИ.

Теоретический уровень работы. Автором проведен в разрезе темы достаточно всесторонний обзор литературы, анализ рынка ЛП с сенной, обоснование лекарственной формы и выбора вспомогательных веществ.

Предложения автора по теме исследования. Предложена разработка состава с целью удовлетворения особой группы пациентов.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность. Выводы основаны на результатах теоретических и экспериментальных изысканий. Результаты могут иметь практическое внедрение в производство и как учебные материалы для кафедр фармацевтического профиля.

Недостатки работы. Существенных недостатков, влияющих на итоги квалификационной работы, не выявлено.

Общий вывод и оценка работы. Автор показал умение применять полученные теоретические и практические навыки. Квалификационная работа заслуживает высокой оценки и может быть представлена в ЭК НФаУ.

Рецензент _____

доц. Марина БУРЯК

"20" апреля 2023 г.

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Витяг з протоколу
засідання кафедри технологій фармацевтичних препаратів НФаУ
№ 10 від 24 квітня 2023 року

Голова: завідувач кафедри, доктор фарм. наук, проф. Кухтенко О. С.

Секретар: к. фарм. н., доц. Січкара А. А.

ПРИСУТНІ: зав. каф., проф. Кухтенко О. С., доц. Безрукавий Є. А., доц. Кутова О. В., доц. Ляпунова О. О., доц. Манський О. А., доц. Ніколайчук Н. О., доц. Сайко І. В., доц. Січкара А. А., доц. Солдатов Д. П., доц. Трутаєв С. І.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

1. Про представлення до захисту в Екзаменаційну комісію кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти випускного курсу НФаУ 2023 року випуску

СЛУХАЛИ: Про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії кваліфікаційної роботи на тему: «Разработка состава и технологии ородисперсных таблеток слабительного действия»

здобувача вищої освіти випускного курсу Фм18(5,0д)і-02 групи НФаУ 2023 року випуску Мустафа АЛЬ АЛВАШ

(ім'я, прізвище)

Науковий (-ві) керівник (-ки) к.фарм.н., доц. Сергій ТРУТАЄВ

Рецензент к.фарм.н., доц. Марина БУРЯК

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти 5 курсу Фм18(5,0д)і-02 групи Мустафа АЛЬ АЛВАШ

(ім'я, прізвище)

на тему: «Разработка состава и технологии ородисперсных таблеток слабительного действия»

Голова

завідувач кафедри,
доктор фарм. наук, проф.

(підпис)

Олександр КУХТЕНКО

Секретар

к. фарм. н., доцент

(підпис)

Антоніна СІЧКАР

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

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

Направляється здобувач вищої освіти Мустафа АЛЬ АЛВАШ до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Разработка состава и технологии ородисперсных таблеток слабительного действия».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Світлана КАЛАЙЧЕВА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Мустафа АЛЬ АЛВАШ виконав кваліфікаційну роботу на високому рівні, з логічним викладенням матеріалу та обговоренням, оформлення роботи відповідає вимогам НФаУ до випускних кваліфікаційних робіт та може бути рекомендована до захисту у ЕК НФаУ.

Керівник кваліфікаційної роботи

Сергій ТРУТАЄВ

«12» квітня 2023 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Мустафа АЛЬ АЛВАШ допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувач кафедри
Технологій фармацевтичних препаратів

Олександр КУХТЕНКО

«24» квітня 2023 року

Квалификационную работу защищено

в Экзаменационной комиссии

« ___ » _____ 2023 г.

С оценкой _____

Председатель Экзаменационной комиссии,

доктор фармацевтических наук, профессор

_____ / Олег ШПИЧАК /