

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
факультет по подготовке иностранных граждан
кафедра аптечной технологии лекарств**

КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

**по теме: «ФАРМАКОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК СУХОГО ЭКСТРАКТА ЛИСТЬЕВ
ОБЛЕПИХИ»**

Выполнил: соискатель высшего образования Фм18(5,0д) -i16
специальности 226 Фармация, промышленная фармация
образовательной программы Фармация
Амал ЕЛЬ ХАШИМИ

Руководитель: доцент заведения высшего образования
кафедры аптечной технологии лекарств, к.фарм.н., доцент
Михаил МАРЧЕНКО

Рецензент: доцент заведения высшего образования
кафедры биотехнологии, к.фарм.н., доцент
Юлия АЗАРЕНКО

Харьков – 2023 год

АННОТАЦИЯ

Квалификационная работа посвящена проведению комплексных исследований по разработке сублингвальных таблеток противовирусного действия, проведению оценки их качества с целью стандартизации обоснованию состава и технологии производства таблеток с экстрактом сухих облепиховых листьев. Работа содержит: введение, обзор литературы, экспериментальная часть, общие выводы, список использованных источников, приложения, изложенные на 59 страницах, включает 6 таблиц, 2 рисунка, 50 источников литературы.

Ключевые слова: экстракт сухой, облепиховые листья, таблетки, лекарственное растительное сырье, технология.

ANNOTATION

Qualification work is devoted to conducting comprehensive research on the development of sublingual tablets with antiviral action, assessing their quality in order to standardize the justification of the composition and technology of production of tablets with dried sea buckthorn leaves. The work contains: introduction, literature review, experimental part, general conclusions, list of sources used, appendices, set out on 59 pages, includes 6 tables, 2 figures, 50 references.

Key words: dry extract, sea buckthorn leaves, tablets, medicinal plant raw materials, technology.

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|---|-----------|
| ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ | 6 |
| ВВЕДЕНИЕ..... | 6 |
| РАЗДЕЛ 1 СОЗДАНИЕ ПРОТИВОВИРУСНЫХ СРЕДСТВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) | 10 |
| 1.1 Препараты противовирусного, иммуностимулирующего действия | 10 |
| 1.2 Экстракты сухие растительного происхождения | 13 |
| 1.3 Физико-химические и технологические свойства сухих экстрактов | 17 |
| 1.4 Таблетки как лекарственная форма, их преимущества, методы оценки и упаковка | 20 |
| 1.5 Вспомогательные вещества, применяемые в процессе таблетирования | 23 |
| 1.6 Современные аспекты технологического процесса производства таблеток | 28 |
| 1.7 Установление показателей качества в процессе разработки новых лекарственных препаратов | 31 |
| Выводы к разделу 1 | 32 |
| РАЗДЕЛ 2 ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ)..... | 33 |
| 2.1 Материалы исследований..... | 33 |
| 2.2 Лекарственные вещества..... | 33 |
| 2.2 Вспомогательные вещества | 34 |
| 2.3. Методы исследований | 37 |
| 2.4 Методы оценки физико-химических и технологических свойств действующих веществ, таблеточных масс и таблеток | 37 |
| Выводы к разделу 2..... | 41 |
| РАЗДЕЛ 3 РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК С ЭКСТРАКТОМ СУХИМ ЛИСТОМ ОБЛЕПИХИ КРУШЕНОВОДНОЙ | 42 |
| 3.1 Обоснование состава таблеток с противовирусным действием | 42 |

| | |
|--|-----------|
| 3.2 Разработка состава и технологии таблеток | |
| с сухим экстрактом листьев облепихи крушеновидной | 44 |
| 3.2.1 Теоретическое и экспериментальное обоснование состава | |
| и технологии таблеток с сухим экстрактом листьев облепихи | |
| крушеновидной | 45 |
| 3.2.2 Использование прямого прессования при получении таблеток | |
| с сухим экстрактом листьев облепихи крушеновидной | 46 |
| 3.2.3 Использование метода влажного гранулирования | |
| при получении таблеток с сухим экстрактом листьев облепихи | |
| крушеновидной | 47 |
| 3.2.4 Оценка качества таблеток | 55 |
| Выводы к разделу 3 | 58 |
| ОБЩИЕ ВЫВОДЫ..... | 59 |
| СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ..... | 61 |

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

БАВ – Биологические активные вещества

ОРВИ – острых респираторных заболеваний

ГФУ - Государственная фармакопея Украины

ЕФ - Европейская фармакопея

ЛРС – Лекарственное растение сырье

МКЯ – методики контроля качества

НФаУ – Национальный фармацевтический университет

УФ – ультрафиолет

ФСО – фармакопейный стандартный образец

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Поиск и разработка новых эффективных лекарственных средств, противовирусного, иммуностимулирующего и гепатозащитного действия обусловлены широким распространением заболеваний, хроническими рецидивирующими заболеваниями воспалительного характера разной этиологии, острых респираторных заболеваний (ОРВИ), а также заболеваний гепатобилиарной системы.

Специфика этих заболеваний, частота и особенности их проявлений обусловили необходимость создания твердых пероральных лекарственных форм на основе сухих экстрактов растительного происхождения.

Актуальность использования таких препаратов неизмеримо возросла в последнее десятилетие, особенно в связи с появлением «врачебной болезни» и ростом токсикоаллергических заболеваний, связанных с лечением синтетическими средствами.

Флора нашей страны насчитывает около двадцати тысяч видов растений, многие из которых основательно не изучались и перспективны до настоящего времени. В начале прошлого века лекарственные растения, 80% всех используемых лекарственных средств, затем их постепенно вытесняют синтетические препараты, однако до сих пор лекарственные средства из растений продолжают занимать важное место в современной медицине.

Исследования последних лет показывают, что своими целебными свойствами лекарственные растения обязаны оптимальному соотношению и гармоничному взаимодействию комплекса содержания – в них БАВ, имеющих эволюционно и генетически большее родство с организмом человека, чем синтетические средства. В этой связи биологически активные вещества из лекарственных растений легче включаются в процессы жизнедеятельности и усваиваются организмом.

Препараты растительного происхождения обладают малой токсичностью, широким спектром действия, большим диапазоном лечебных свойств хорошо переносятся в терапевтических дозах. Кроме того, используя

различные лекарственные вещества растительного происхождения в комплексном препарате, можно достичь прогнозируемого фармакологического эффекта.

Преимуществом производства; галеновых препаратов также их относительна; экологическая безопасность - связана с достаточной легкостью утилизации отходов, поэтому всестороннее изучение и рациональное использование препаратов; Получаемое из лекарственного растительного сырья представляет одним из важнейших направлений современной фармации.

Многолетние медико-биологические исследования проведенных лекарственных и ароматических растений, связанных с изучением облепиховых листьев, показали актуальность дальнейшей разработки лекарственных форм на их основе.

Перспективность разработки препарата обусловлена противовирусным, иммуномодулирующим – действием, обладающим активностью по отношению к вирусам гриппа А и В; терапевтическим эффектом иммуностимулятора при заболеваниях, связанных с иммунодефицитным состоянием и хроническими заболеваниями воспалительного характера.

Актуальность разработки противовирусного препарата, впервые выделенного из листьев крушиновидной облепихи, объясняется сложностью задач химиотерапии инфекций, вызванных вирусами. Среди вирусных инфекционных болезней грипп занимает одно из первых мест по количеству людей; вовлеченных в эпидемический процесс. При этом крайне трудно найти средства, поражая вирусы, которые не повреждали бы клетки макроорганизма.

В связи с этим, нами разработана твердая лекарственная форма из экстракта сухих листьев облепихи в виде таблеток.

Таким образом, многолетние медико-биологические исследования, связанные с изучением экстракта сухих листьев облепихи, показали актуальность дальнейшей разработки отечественной лекарственных форм в виде таблеток на его основе.

Цели и задачи исследования. Целью этой работы было проведение комплексных исследований по разработке лекарственных форм - сублингвальных таблеток противовирусного действия, проведение исследований по оценке их качества в целях стандартизации.

Для достижения поставленных целей необходимо было решить следующие **задачи**:

- исследовать физико-химические и технологические свойства экстракта сухих облепиховых листьев;
- изучить совместимость субстанции с разными вспомогательными веществами;
- теоретически и экспериментально обосновать и разработать оптимальный состав и технологию таблеток;

Объект исследования: листья облепихи, экстракт сухой облепиховой листвы, таблеточная масса.

Предмет исследования. Разработка научно обоснованного состава и технологии таблеток противовирусного действия с экстрактом сухих облепиховых листьев.

Методы исследования. В работе использованы физические, физико-химические, технологические и микробиологические методы.

Научная новизна исследований. Впервые теоретически и экспериментально разработан состав и технология получения таблеток на основе сухого экстракта.

На основании изучения физических, физико-химических и технологических свойств экстракта сухого и гранулята показана перспективность использования нетрадиционных технологических приёмов при получении разрабатываемых твердых лекарственных форм.

Разработана рациональная рецептура таблеток, обеспечивающая стабильность биологически активных веществ не менее двух лет.

С помощью физико-химических и технологических методов впервые установлены биодоступность действующих веществ и показатели качества таблеток с экстрактом сухих облепиховых листьев.

Показано влияние вспомогательных веществ на биодоступность биологически активных веществ и терапевтическую активность разработанного препарата.

РАЗДЕЛ 1

СОЗДАНИЕ ПРОТИВОВИРУСНЫХ СРЕДСТВ

(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Препараты противовирусного, иммуностимулирующего действия

Проблема поиска создания новых противовирусных средств относится к числу самых сложных и актуальных по сей день [39].

Наибольший интерес среди препаратов этой группы вещества применяются для профилактики и лечения гриппа и осложненных его форм и активно влияют на иммунную систему человека, играющую ведущую роль в патогенезе осложненных заболеваний.

Грипп является острым респираторным заболеванием, что наносит вред здоровью людей и приводит к огромным экономическим потерям. По оценкам центра контроля и профилактики заболеваний в Украине ежегодно от гриппа и осложнений после него умирает от 20000 до 40000 человек и госпитализируются около 11000 [86, 177].

В Украине в течение последних 10-15 лет ежегодно регистрируются от 27300000 до 47200000 спичек заболеваний ОРВИ, причем удельный вес гриппа в структуре ОРВИ колеблется в зависимости от интенсивности эпидемии гриппа от 25 до 60% [12].

Всемирной Организацией Здравоохранения Украины в качестве основной среды борьбы с гриппом в настоящее время рекомендована вакцинация. Однако эффективность ее применения ограничена в связи со способностью вируса гриппа подвергаться быстрым и непредсказуемым изменениям [8, 13].

На сегодняшний день в мире для лечения и профилактики гриппа главным образом применяются препараты адамантанового ряда амантадин и ремантадин и ингибиторы нейраминидазы занамивир и озельтамивир. В Украине все большее распространение получает препарат арбидол, амантадин

(мидантан) используется только для лечения болезни Паркинсона, а для лечения и профилактики гриппа применяется его аналог ремантадин.

Недостатком этих препаратов есть наличие терапевтического эффекта только на ранних стадиях заболевания при гриппе А и отсутствие эффективности при гриппе В [8, 13].

При применении амантадина и ремантадина для лечения больных и профилактики здоровых членов коллектива отмечена незначительная эффективность профилактики, что было обусловлено возникновением штаммов, резистентных к препаратам внутри коллектива [16].

Быстрое возникновение (через 1-2 пассажа) штаммов, резистентных к обоим препаратам, было показано в многочисленных экспериментах на животных и в культуре клеток [15, 16], а развитие резистентности в человеческой популяции может происходить уже через 2-4 дня после начала лечения этими препаратами. Опасность распространения устойчивых к амантадину и ремантадину вирусов гриппа А особенно велика в закрытых коллективах, больницах, интернатах, домах престарелых.

При приеме амантадина возможны диспепсические явления, анорексия, галлюцинации, бессонница, ксеростомия, периферические отеки. Амантадин противопоказан при заболеваниях печени и почек, а также при беременности, так как в исследованиях, проведенных на крысах, был обнаружен его эмбриотоксический и тератогенный эффект [15,16,17,19].

Фармакокинетические исследования ремантадина показали, что в сравнении с амантадином он имеет более широкий спектр распределения в органах и тканях. Побочные эффекты ремантадина схожи с такими эффектами амантадина, но носят менее выраженный характер [15,16,17,18]. Кроме того, прекращение применения ремантадина приводило к резкому подъему заболеваемости гриппом.

В последние годы в Украине в медицинскую практику рекомендованы борный аналог ремантадина дейтифорина и алкильный аналог ремантадина адапромид, обладающих более широким, чем ремантадин спектром

противодействия вирусной активности. Эти препараты применяют внутрь в виде таблеток для лечения и профилактики гриппа у взрослых. По эффективности эти препараты сравнимы с ремантадином, однако их применение также ограничено наличием побочных эффектов, сходных с таковыми при применении ремантадина.

Ко второму поколению препаратов, широко используемых за рубежом для лечения и профилактики гриппа, относятся ингибиторы нейроминидаз зanamивир (Реленца), озельтамивир (тамифлю). Однако зanamивир обладает активностью только при условии применения его интраназально, внутривенно или внутривенно и не обладает активностью при пероральном применении, так как при этом способе введения он практически не всасывается и не достигает респираторного тракта [16]. Это может ограничивать его использование среди пожилых людей и детей, имеющих проблемы с вдыханием препарата из-за дискомфорта в носоглоточной полости. Кроме того, существует опасение возможности спазма у пациентов, страдающих бронхиальной астмой. Изучение озельтамивира на животных выявило его активность при пероральном применении [14,18].

Таким образом, несмотря на то, что прошло уже 100 лет с открытия вируса гриппа и начала его тщательного изучения и около 50 лет после разработки первой противогриппозной вакцины, грипп все еще остается серьезным и плохо контролируемым заболеванием. Изучение огромного количества химических соединений привело к созданию нескольких препаратов, которые используются для лечения и профилактики гриппа. Значительная их часть обладает побочными эффектами, ограничением действия и высокой стойкостью. Препараты растительного происхождения такого действия, в настоящее время отсутствуют на фармацевтическом рынке.

Перечень иммуностимуляторов растительного происхождения, обладающих иммуностимулирующим действием и выпускаемых отечественной промышленностью, также весьма невелик [20]. В последнее время ведущее место по объему продаж среди растительных лекарственных

средств занимают препараты на основе растений рода эхинацея (*Echinacea Moench*), обладающих иммуностимулирующим, противовоспалительным, антимикробным и противовирусным действием. В настоящее время за границей из растений данного рода выпускается более 200 таких препаратов.

1.2 Экстракты сухие растительного происхождения

Максимальный фармакологический эффект фитопрепаратов достигается при воздействии на организм суммой всех биологически активных веществ, содержащихся в исходном сырье [11].

Одной из тенденций развития современной фармацевтической промышленности является разработка экстрактов из лекарственного растительного сырья, используемых как замена традиционных настоев и отваров, имеющих ряд существенных недостатков; главное из которых заключается в неполном извлечении ценных биологически активных веществ (30-40%), не стойкости при длительном хранении, непостоянстве состава, невозможности контроля качества полученных в "домашних условиях" препаратов, трудности в индивидуальной дозировке.

Все эти недостатки требуют разработки рациональных ресурсов – сохраняющих способов получения «комплекса биологически активных веществ, наиболее перспективным из которых является способ получения растительных экстрактов [56, 60].

Экстракты – концентрированные извлечения, получаемые из растительного материала. Они; являются достаточно стойкими препаратами, содержащими относительно большое количество биологически активных веществ и в то же время не содержащих балластных веществ, находящихся в растительном сырье. По консистенции различают экстракты жидкие, густые и сухие. Экстракты жидкие и густые имеют ряд недостатков, ограничивают их применение, поэтому гораздо чаще применяются сухие экстракты, которые являются высушенными вытяжками из ЛРС и представляют собой порошки или легкие губчатые массы, без труда превращаются в порошок и содержат обычно не более 9% влаги.

Этот вид экстрактов наиболее рационален. Число их непрерывно растет, несмотря на относительную сложность их производства.

В целях повышения эффективности переработки лекарственного растительного сырья непрерывно проводится разработка и внедрение новых технологических процессов, усовершенствование отдельных стадий этих процессов, отработка оптимальных условий, влияющих на наиболее рациональное и экономическое использование растительного сырья [57,58].

Новые технологии находят применение в производственном процессе обработки лекарственных растений только в том случае, если они не снижают фармакологическую активность действующих веществ и оптимизируют процесс переработки растительного сырья.

Получение сухих экстрактов состоит из трех основных стадий: процесса твердо фазной экстракции, очистки экстрактов от балластных веществ и сушки концентрированного экстракта.

Начальной и общей стадией получения растительных экстрактов процесс твердо фазной экстракции, в котором преобладают диффузные явления. В их основе лежит процесс выравнивания концентраций между растворителем и веществами клетки растения и подчиняется общим законам массо передачи в системе твердое тело – жидкость. Полнота экстрагирования зависит от многих факторов, таких как выбор экстрагента и оборудования, степень измельчения сырья, температуры экстракции, скорость перемешивания, соотношение сырья и экстрагента и длительность экстракции.

Жидкости, применяемые в качестве экстрагентов, должны быть химически, физически и фармакологически индифферентны по отношению к высвобождению веществ, не токсичны, не огнеопасны, не должны содержаться в кубовом остатке при упарке, иметь селективную растворимость, возможность повторного использования, относительно низкую стоимость и препятствовать развитию микрофлоры и т.д. Правильно подобранный экстрагент увеличивает скорость и полноту извлечения биологически активных веществ из растительного сырья [60].

В качестве экстрагентов на стадии твердофазной экстракции используется очищенная вода, которая считается универсальным, экологически и экономично выгодным экстрагентом для многих классов соединений, этиловый и некоторые другие спирты, их смеси, водные растворы спиртов, ацетон, углерод, дихлорэтилен и т.д. [28,55,56,58].

Неполярные растворители, применяемые в производстве полупродуктов, оказывают существенное влияние на качество действующих веществ одновременно на характер структуры лекарственных веществ и наличие остатков растворителей, что далеко не безразлично для проявления лечебного действия приготовленных лекарств. Важность, выбор оптимального экстрагента требует тщательного изучения; соответствия его конкретным условиям.

Метод экстракции биологически активных веществ из; растительного сырья сжиженными газами является перспективным направлением в технологии производства экстрактов сухих [59].

Поскольку процесс экстракции, характеризующийся переносом действующих веществ из твердой фазы в жидкую, сопротивление частиц растительного сырья является основным фактором, тормозящим процесс экстрагирования. Для максимального устранения; этого фактора применяют разные способы. Самым распространенным до настоящего времени остается метод измельчения растительного сырья. При этом значительно увеличивается удельная поверхность растительного материала, что приводит к увеличению скорости экстракции биологически активных веществ за счет вымывания их из разрушенных клеток и уменьшению внутри-диффузионного сопротивления. Оптимальной является степень измельчения растительного сырья до размера 2-3 мм [60].

Еще одним фактором, влияющим на оптимизацию процесса экстракции, является правильно выбранная температура. Общеизвестно, что повышение ее увеличивает выход биологически активных веществ. Процесс экстракции проводят в разных температурных режимах, обычно от 40°C до 50°C, 70°C,

90°C [28,60]. Следует отметить, что экстракцию термолабильных веществ проводят при температуре не выше $40\pm 5^\circ\text{C}$.

Значительное влияние на оптимизацию процесса извлечения биологически активных веществ из растительного сырья оказывают гидродинамические условия процесса экстракции, регламентирующие более интенсивное перемешивание сырья с экстрагентом циркуляция растворителя, упругие колебания в жидкой среде, воздействие электрическим током, электромагнитным полем и ультразвуком [54].

Полученные оптимальным способом экстракты затем очищают от балластных веществ. Очистка водных вытяжек производится чаще всего кипячением или методом спиртоочистки. В этом случае экстракт упаривают до 1/3 объема с последующим добавлением спирта. Очистка может быть также ацетоном, хлорпроизводным бензолом, этил ацетатом, бутанолом, активированным углем и т.д. [59].

Для распаривания и сушки экстрактов используются роторные аппараты. Они характеризуются высокой производительностью и мягкими условиями испарения за счет кратковременного нахождения продукта в зоне нагрева. В целях сушки растительных экстрактов применяются также вакуум сушильные многополочные испарители [59].

В последние годы все чаще используется способ распылительной сушки, обеспечивающий высокую производительность труда и щадящие условия процесса, позволяющие сохранить действующие вещества. При этом тепло воздуха на входе поглощается подаваемым жидким экстрактом так быстро, что температура в зоне сушки остается достаточно низкой. Затем она постепенно повышается до температуры воздуха на выходе только по мере высыхания частиц. При этом способе сушки необходимо тщательно подобрать параметр процесса, в том числе температуру воздуха на входе, скорость подачи экстракта, давление сжатого воздуха, температуру воздуха на выходе. Как и последний показатель должен поддерживаться на постоянном уровне, так как от этого зависит содержание влаги в конечном продукте и скорость

сушки. Большим преимуществом распылительной сушки является отсутствие необходимости измельчения конечного продукта [49-52, 58,60].

Сухие экстракты выпускаются как в чистом виде, так и в смеси с растворителями, такими как молочный сахар, глюкоза, магния карбонат основной, с целью нивелирования гигроскопичности экстрактов и поддержания действующих веществ в строго стандартизированных количествах.

Таким образом, при получении сухих экстрактов используются параметры процесса, характерные для каждого конкретного вида растительного сырья.

Так, при получении экстракта сухого, очищенного из листьев крушиновидной облепихи в качестве экстрагента используется 50 % водный ацетон. Процесс извлечения действующих веществ проводят методом исчерпывающей экстракции с последующей отгонкой органического растворителя и редко фазной экстракцией смесью углерода содержащего растворителя гексанового типа и алифатического спирта. Упаренный водно кубовый остаток затем подвергают лиофильной сушке в оптимальном режиме [25].

1.3 Физико-химические и технологические свойства сухих экстрактов

Сухие экстракты чаще всего относятся к веществам, достаточно хорошо растворимым в воде [19, 56, 47].

С уменьшением-размером частиц повышается скорость их растворения, что приводит, как правило, к увеличению скорости и степени всасывания активных веществ [29,55,60].

Сухие экстракты, как правило, гигроскопичны, то есть поглощают влагу из окружающей атмосферы, иногда полностью расплываясь при хранении на воздухе [19,56].

Физико-химические свойства сухих экстрактов влияют на их технологические свойства, являющиеся вторичными, так как относятся не к

отдельной частице, а к некоторому их скоплению. Наиболее важными технологическими свойствами лекарственных веществ являются их реологические характеристики, непосредственно связанные с течением; массы – сыпучесть, угол естественного откоса; насыпная масса[81].

Сыпучесть – комплексный, показатель, характеризующий способность действующих веществ или массы для таблетирования, образовывать дисконкретно – непрерывный устойчивый поток. Хорошая сыпучесть обеспечивает автоматическое и равномерное заполнение матрицы таблетки массой и точность дозировки лекарственного вещества. Уменьшение этого показателя относительно оптимальной величины влечет существенное отклонение от средней массы лекарственной формы [60].

Сыпучесть порошков зависит от ряда факторов (дисперсности, формы частиц, явлений трения и электризации между частицами, гигроскопичность).

Наихудшей сыпучестью обладают мелкодисперсные порошки с большей контактной поверхностью и неверной формой частиц, контуры которой создают возможность взаимных зацеплений, влажные порошки. При значениях (2-3) г/с сыпучесть считается удовлетворительной. Сухие экстракты, как правило, обладают низкой сыпучестью [7,9,13,15].

Угол природного откоса отражает структурно-механические свойства порошков и представляет собой технологическую характеристику сыпучего материала, определяемую в основном формой, размерами, величиной общей поверхностью частиц, способностью к когезии, плотностью, гигроскопичностью. '

Угол природного откоса характеризует равновесие всех сил, действующих на частицы порошка. В крупнодисперсных веществах между частицами действуют только силы трения. С уменьшением размера частиц между ними дополнительно начинают действовать силы аутогезии, которые добавляли к силам трения. Угол природного откоса при этом увеличивается. Для разных сыпучих материалов величина угла природного откоса изменяется в достаточно широких пределах: от (28-30) ° для хорошо сыпучих, до (60-70)

° для плохо сыпучих порошков. Для сухих экстрактов данный показатель варьирует в пределах от (30 до 40).

Насыпная масса – важная технологическая характеристика, так как знание этого показателя необходимо при расчете емкостей для хранения, транспортировки и переработки материала. Это комплексный показатель, зависящий от плотности материала и его дисперсности, формы частиц и распределения – их по размерам, влажности порошка, а также от внешнего воздействия [60]. Определяется масса при свободной засыпке и при максимальном уплотнении. Последняя величина влияет на точность дозировки.

Уплотнительность показывает в какой степени можно уменьшить объем порошка по сравнению с его объемом при свободной засыпке и степень взаимодействия его частиц и, соответственно, его – реологические свойства. Чем больше уплотненность, тем сильнее аутогенных частиц и ниже сыпучесть.

Экстракты сухие, как правило, имеют достаточно хорошую уплотнительность, что указывает на рыхлость порошка и его низкую сыпучесть.

Удельная поверхность – фундаментальная характеристика порошков, показывающая природу сил, действующих между частицами, и характеризующая его дисперсность. С повышением степени дисперсности увеличивается удельная поверхность порошков (отношение общей поверхности порошка к его объему). Чем тоньше порошок, тем большую фармакологическую активность он обладает, поскольку с ростом удельной поверхности увеличивается поверхностная энергия [6,10].

Пол наружной удельной поверхностью понимают общую площадь по поверхности частиц одного грамма порошка без учета их внутренних тупиковых пор. Определение наружной удельной поверхности производят по воздухопроницаемости уплотненного слоя порошка при атмосферном давлении.

Пресуемость порошка характеризует способность его частиц к взаимному тяготению под давлением и механическому зацеплению из образовательной прессованной формы. Сухие экстракты, чаще всего имеют нулевой или очень низкой прессованной [46].

Пресуемость является одним из важных технологических параметров. От нее зависит крепкость таблетки после извлечения из матрицы. Поскольку действующие вещества входящие в таблетку обладают индивидуальной прессуемостью, то этот параметр позволяет подобрать вспомогательные вещества и отработать технологию прессования [25].

1.4 Таблетки как лекарственная форма, их преимущества, методы оценки и упаковка

По одной из наиболее старых и удобных классификаций лекарственные формы, делятся по агрегатному состоянию на четыре группы: жесткие, жидкие, мягкие и газообразные. Согласно этой классификации таблетки относятся к твердым лекарственным формам и при этом в зависимости от введения делятся на энтеральные (внутренние) и парентеральные средства.

Решение о выборе пути введения лекарственного вещества принимается с учетом многих обстоятельств, главными из которых являются физико-химические, фармакологические и технологические свойства биологически активного вещества, оценки необходимости его общего резорбтивного или местного действия, состояние и возраст больного и тесно связано с вопросами биофармации и фармакокинетики.

Таблетки являются многочисленной твердой дозированной лекарственной формой, получаемой прессованием лекарственных и вспомогательных веществ, предназначенной для внутреннего, наружного, сублингвального, имплантационного или парентерального применения [53].

История этой лекарственной формы начинается с 1844 г., когда в Англии был впервые заявлен патент на получение таблеток методом прессования, а затем в 1901 г. общая статья на таблетки была включена в Шведскую

фармакопею VII издания в качестве общей статьи. Позже такие статьи появились во всех фармакопеях мира.

В настоящее время таблетки составляют около 80% от общего числа всех лекарственных средств и количество их растет ежегодно на 10-15%.

Значительный рост наименований таблеток объясняется рядом преимуществ перед другими лекарственными формами.

Достоинства медико-фармацевтического характера: возможность сочетания веществ; несовместимых по физико-химическим и терапевтическим свойствам возможность получения таблеток пролонгированного, поочередного и регулируемого высвобождения биологически активных веществ по месту локализации действия, что позволяет свести к минимуму количество приемов лекарства, поддерживая при этом оптимальный уровень действующих веществ в крови; возможность прессования на таблетках знаков, предупреждающих ошибки, при отпуске и приеме лекарственного средства; простота, естественность и удобство применения.

Достоинства технологического характера, достаточная точность дозировки; а также возможность маскировки неприятного вкуса, запаха и цвета активного вещества; высокая производительность, экономичность, гигиеничность технологического процесса, достигаемые почти полной механизацией производства; возможность разнообразия форм и размеров таблеток.

Эксплуатационные преимущества: компактность, удобство транспортировки, хранения и отпуска; достаточно продолжительная стабильность препаратов благодаря устойчивости к воздействию неблагоприятных факторов внешней среды.

Одним из основных условий промышленного производства таблеток есть соответствие готовой продукции требованиям действующей нормативно-технической документации, к которой относятся общая статья на таблетки, изложенная в Государственной фармакопее XI издания и частных статьях.

Основными группами показателей качества таблеток являются:

- органолептические
- физические
- химические
- бактериологические
- биологические

Прежде всего таблетки оценивают органолептическим методом, то есть по их внешнему виду. Края должны быть ровными, без сколов, гладкими и на них, согласно описанию в научно-технической документации, могут быть нанесены надписи и риска. Наличие металлических и других механических включений не допускается.

Таблетки должны отвечать требованиям общей и частной статьи по физическим показателям, таким как геометрическая форма и внешний вид, соотношение высоты к диаметру, а также собственно физическим показателям, включающим среднюю массу, прочность, пористость, распадаемость, растворимость (метод «in vitro») в определенной степени характеризуют биологическую доступность активных веществ.

К химическим показателям относятся качественный и количественный состав однородности дозировки для таблеток с содержанием активного вещества не более 0,05 г, стабильность при хранении и т.д. Бактериологические данные должны соответствовать требованиям Государственной Фармакопеи XI изд., вып.2. Эти требования указываются во всех частных статьях.

На биодоступность действующих веществ и внешний вид таблеток оказывает значительное влияние их пористость, характеризующая суммарный объем пор, их размеры и распределение. Таблетки большой прочности, как правило; имеют невысокую, но более однородную пористость, и с увеличением прочности структура таблеток изменяется от рыхлой и неоднородной крупно пористой до более однородной, с большим числом близких по размерам споровых каналов. Однако, при этом высвобождение

действующего вещества может быть. быть заторможено. Таким образом, предпочтительно определять оптимальную пористость таблеток с учетом прочности и биодоступности [10].

Изготовленные таблетки, отвечающие всем требованиям научно-технической документации, расфасовывают в первичную упаковку, что предотвращает снижение качества препарата в процессе хранения и транспортировки. В каждом конкретном случае вид и материал упаковки подбирается индивидуально в зависимости от физико-химических свойств, биологически активных и вспомогательных веществ (9; 32).

Основной функцией упаковочного материала является – защита, лекарственной формы от факторов внешней среды, таких как воздействие света, атмосферная влага, кислород воздуха, микробная загрязненность, механические действия и гарантия сохранения лекарственного препарата и его терапевтического действия в течение всего срока годности (9,32).

Для упаковки таблеток используются разные традиционные упаковочные материалы. Наиболее перспективными удобны в применении и эстетичны пленочные контурные упаковки.

Выполнение этих требований гарантирует необходимый уровень чистоты тары упаковочных материалов по механическому и микробному, загрязнению.

1.5 Вспомогательные вещества, применяемые в процессе таблетирования

Известно, что эффективность препарата в значительной степени зависит от вспомогательных веществ, входящих в его состав.

При разработке лекарственной формы необходимо учитывать не только влияние этих веществ на физико-химические и технологические свойства последней, но в первую очередь на ее биодоступность. Кроме того, вспомогательные вещества должны обеспечивать достаточную устойчивость лекарственного средства и свойственный ему спектр фармакологического действия [17].

Вспомогательные вещества, применяемые для получения таблеток на основе сухих экстрактов растительного происхождения, необходимы для получения таблетки массы с определенными технологическими свойствами, обеспечивающими точность дозировки, механическую прочность, распадаемость, растворимость и стабильность таблеток. Воздействие вспомогательных веществ на показатели качества таблеток рассмотрены во многих работах [2,8,40,41,44,45].

Помимо необходимости обеспечения определенных технологических характеристик таблетки массы в процессе прессования вспомогательным веществам предъявляется ряд требований: отсутствие химического взаимодействия с сухими экстрактами, другими вспомогательными веществами и материалом упаковки, а также негативного влияния на организм и качество получаемых таблеток. Следует отметить, что необходимо иметь в виду лишь относительную индифферентность вспомогательных веществ по отношению к растворяющей среде, так как большая часть веществ в той либо другой степени оказывают влияние на систему лекарственного вещества макроорганизма.

В большинстве случаев вспомогательные вещества не ухудшают органолептические свойства лекарственного препарата, а при необходимости группа корригента улучшает эти свойства [40].

В связи с требованием микробиологической чистоты нестерильных лекарственных препаратов, все компоненты, используемые для их производства, должны также удовлетворять этим требованиям.

Вспомогательные свойства, используемые в технологии таблетирования, по одной из классификаций делятся на следующие группы: наполнители, связывающие разрыхлители, антифрикционные, корригенты, красители, пролонгаторы.

Следует иметь в виду, что одни и те же вещества обладают несколькими характерными свойствами и могут играть роль различных групп.

Эти вещества могут применяться как индивидуально, так, и в различных сочетаниях друг с другом и выполнять предназначенное для них функцию [40].

Так, микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ), получаемая жестким гидролизом альфа-целлюлозы специальных сортов древесины, является чрезвычайно хорошо прессованным материалом – и выпускается в настоящее время многими фирмами, в том числе и отечественными производителями и может иметь некоторые отличия своих свойств. Например, микрокристаллическая целлюлоза «Авицелла» фирмы БМС (США) состоит из пучков игольчатых кристаллов со средним размером 40-150 мкм. При этом она сочетает роль связующего, скользящего, разрыхляющих веществ, улучшает текучесть и прессуемую таблеточную массу. Добавление 5-20% МКЦ к лекарственному веществу, как правило, бывает достаточно для обеспечения прямого прессования. Кроме того, способность этого вещества набухать и гидротарированно улучшает биодоступность биологически активных веществ таблеток [22,40].

При прессовании лекарственных веществ резко уменьшается их пористость и тем самым усложняется проникновение жидкости внутрь таблетки. Для устранения этого явления в состав таблеток вводятся разрыхлители.

Разрыхлители (дезинтеграторы) вводят в состав таблеточной массы для улучшения распада или растворения в жидкой среде. Они обеспечивают механическое повреждение таблеток в воде или желудочном соке, что способствует скорейшему высвобождению и всасыванию лекарственного вещества благодаря резкому увеличению суммарной поверхности частиц. Разрыхлители добавляют в состав таблеточной массы также в случае, если лекарственное вещество не растворимо в воде или прогнозируется возможность «цементирования» таблетки при хранении.

По механизму действия разрыхляющие вещества делят на три группы:

1. набухают;

2. улучшают смачиваемость и водопроницаемость;
3. газообразующие.

К веществам, обладающим способностью к набуханию в жидкой среде, относят крахмал пшеничный, картофельный, кукурузный, рисовый, альгиновую кислоту и альгинаты, например, ее натриевую соль, аминопектин, метилцеллюлозу (МЦ), натрий-карбоксивин-пирил ПВП) и др.

В последнее время помимо обычных разрыхлителей получили распространение сильно набухающие вещества, так называемые: нерастворимые, а также частично растворимые в воде.

Для таблеток, содержащих растворимое вещество или растворимые наполнители, для улучшения растворения и повышения прочности на истирание крахмал в качестве связующего целесообразно вводить перед влажным гранулированием. Сухой крахмал, введенный на стадии опудривания гранул, выполняет роль разрыхлителя и улучшает сыпучесть и дозировку таблетки массы [54].

Среди современных вспомогательных веществ, используемых в производстве таблеток, привлекают внимание и модифицированные производные картофельного крахмала, получаемые за счет сшивок молекул полимера при обработке его кислотами или окислителями, подвергнутый механическим. воздействиям термической или ультразвуковой обработки, облучению. Получаемые модификации могут использоваться для различных целей в таблеточном производстве (дезинтегранты, связующие, скользящие и др.), причем механизм, их действия также различны [2].

Связующие вещества вводят в таблеточные массы (в сухом виде или в гранулированном растворе) для обеспечения требуемой прочности таблеток. Особое значение применение связующих веществ имеет при прессовании сложных порошков. Выбор связующих веществ, их количество зависит от физико-химических свойств таблетлируемых веществ и прежде всего спрессованности. В качестве связующего при прямом прессовании может быть использована микрокристаллическая целлюлоза.

При влажном гранулировании количество связующих веществ зависит от величины удельной поверхности и гидрофильности порошкообразных материалов. В качестве увлажнителей, широко применяемых в настоящее время, следует назвать воду очищенную, крахмальный клейстер, сахарный сироп, растворы оксипропилметилцеллюлозы, оксиэтилцеллюлозы, карбоксиметил целлюлозы, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, альгиновую кислоту, натрия альгинат, желатин.

Воду применяют в тех случаях, когда ее использование обеспечивает качественное гранулирование, как правило, растворимых в увлажнителе веществ.

Антифрикционные вещества используются в производстве таблеток для повышения текучести гранулята, устранения прилипания массы к стенкам матрицы и пуансонам в результате трения. Различают скользкие и смазывающие антифрикционные вещества. Скользящие вещества снижают внутреннее трение между частицами, а смазывающие – снижают трение между металлической стенкой матрицы и гранулятом, обеспечивая момент выталкивания таблетки нижним пуансоном. В качестве ковки используют крахмал, тальк, полиэтиленоксид-4000, аэросил и другие.

В ряде случаев запах и вкус лекарственных средств бывают настолько неприятными, что вызывают непереносимость, препятствуя его приему. В этих случаях прибегают к помощи ароматизаторов и вкусовых добавок, то есть корректирующих веществ. Обычно используют те же вещества, что и в пищевой промышленности. Однако назначаются они не для имитации вкуса, а для подавления неприятных органолептических свойств лекарственного средства. В качестве корригента запаха и вкуса используют эфирные масла, ароматные воды, ментол, ванилин, сахар и сахарные сиропы. При этом следует учитывать их совместимость с лекарственными веществами.

Красители вводят в состав таблеток прежде всего для придания им товарного вида, а также с целью уведомления лекарственного средства дополнительных сведений, обозначения терапевтической группы

лекарственных веществ, а также для защиты сверхчувствительных компонентов.

1.6 Современные аспекты технологического процесса производства таблеток

Выбор оптимальной технологической схемы производства таблеток зависит от многих факторов, в том числе физико-химических и технологических свойств лекарственных веществ, их количества в составе таблетки, устойчивости к воздействию факторов внешней среды и т.п.

По данным литературы последних лет технологическим процессом является разработка технологических основ и методов производства новых лекарственных препаратов, усовершенствование существующих лекарственных средств, поиск, изучение и использование в производстве лекарств новых вспомогательных веществ, изучение стабильности и установление сроков годности лекарственных веществ, препаратов, изучение эффективности технологического процесса, основными показателями которого являются удельный расход сырья, энерготрудозатраты на единицу продукции, выход и качество готовой продукции, интенсивность процесса, себестоимость продукции. В задачи технологии входит выявление физических, химических, механических и других закономерностей и наиболее эффективных экономических процессов с целью использования в производстве лекарственных препаратов [9,18].

В настоящее время известно два основных метода получения таблеток: прямым прессованием и методом гранулирования.

Метод прямого прессования имеет ряд преимуществ. Он позволяет добиться высокой производительности труда, значительно сократить время технологического цикла за счет отмены ряда операций и стадий, исключить использование нескольких позиций оборудования, уменьшить производственные площади, снизить энерго- и трудозатраты [8]. Прямое прессование позволяет получить таблетки из влаго-, термолабильных и несовместимых веществ [17].

Однако данный метод применяется для изготовления очень ограниченного количества лекарственных веществ, так как, несмотря на все применяемые способы усовершенствования процесса прямого прессования, качество таблеток не соответствует предъявляемым к ним требованиям.

Процесс гранулирования гораздо шире применяется в производстве таблеток, чем описанный выше метод прямого прессования [6,8]. Грануляция предотвращает процесс расслоения многокомпонентной порошкообразной смеси при вибрациях таблеточного пресса, поскольку в процессе получения гранул происходит слипание частиц разной величины и увеличение удельной плотности. Образованный гранулят, при равенстве размеров получаемых гранул, приобретает достаточно постоянную насыпную плотность. Грануляция применяется для улучшения сыпучести таблеточной массы, при этом происходит значительное уменьшение суммарной поверхности частиц при их склеивании в гранулы и следовательно соответствующее уменьшение трения, возникающее между частицами при движении [18].

Несмотря на тот факт, что влажная грануляция является основным видом грануляции в производстве таблеток в настоящее время, он имеет некоторые недостатки, такие как длительное воздействие влаги на лекарственные и вспомогательные вещества, возможно ухудшение распада (растворимости) таблеток, что решается введением дополнительных вспомогательных веществ. дезинтеграторов; длительность и трудоемкость процесса выполнения некоторых операций на разных видах оборудования с передачей обрабатываемых продуктов от одного аппарата другому [2,16]. В этой связи, перспективным в химико-фармацевтическом производстве является использование различных видов структурной грануляции.

Для гранулирования таблеточных смесей с целью подготовки их к таблетированию в последние годы в отечественной и зарубежной химико-фармацевтической промышленности широкое применение нашел метод псевдосжижения. Отличительная его особенность состоит в том, что проработанный материал, а затем и образующийся гранулят непрерывно

находятся в движении [11]. Основные процессы, такие как смешивание компонентов, увлажнение смеси склеивающим раствором вещества, грануляция, сушка гранулята и внесение опудрительных веществ, протекают в одном аппарате, что является наиболее выгодным в процессе промышленного производства, так как позволяет экономить производственные площади, является менее трудоемким, аппарат, в котором происходит гранулирование, закрыт, что отвечает современным требованиям надлежащей производственной практики [9,13]).

Качество гранул и их фракционный состав зависят от многих факторов, определяющих течение процесса, основными из которых являются скорость ожижающего газа, состав и скорость подачи гранулирующей жидкости, температура в псевдосжиженном слое [42,43].

Процесс таблетирования влияет на прочность, распадаемость таблеток, а также способность растворяться при контакте с водой в определенный период времени, гарантирующий их биологическую доступность и заданный терапевтический эффект [17]. Эти показатели зависят от величины давления прессования, скорости прессования, состояния и износостойкости пресс инструмента, подвергающегося сильному износу из-за больших нагрузок [21,23; 28].

Таким образом, все стадии технологического процесса получения таблеток влияют на качество лекарственного препарата, сохранение терапевтической активности действующих веществ и их биодоступности, что достигается строгим, соответствием, правилам надлежащей производственной практики определением критических точек производства; проведением квалификации оборудования и валидации технологического процесса. Только при выполнении этих условий гарантируется выпуск качественных лекарственных препаратов [37].

Выбрав оптимальные вспомогательные вещества и технологию получения таблеток, изучив свойства порошкообразных субстанций, далее следует всегда точно соблюдать все выбранные режимы технологического

процесса. Поэтому в процессе производства лекарственных препаратов необходимо установить и контролировать параметры получения лекарственного препарата как гарантию их качества.

Так, в случае применения прямого прессования прочность таблеток будет зависеть от физико-химических свойств прессуемых веществ, а при использовании метода влажной грануляции и количества, природы связующих веществ, от величины давления прессования и от влажности таблетлируемого материала.

Распадаемость и растворимость таблеток также зависит, от многих факторов: количества и природы связывающих и разрыхляющих веществ, способствующих распаданию таблеток, давлению прессования, физико-химических свойств входящих в таблетку веществ, таких как способность к смачиванию, набуханию и растворимость [60].

1.7 Установление показателей качества в процессе разработки новых лекарственных препаратов

Одно из основных условий промышленного производства таблеток – соответствие готовой продукции требованиям действующей нормативно-технической документации. Производитель при разработке оптимального состава и технологии получения лекарственных препаратов на основании существующей НД и проведенных исследований составляет свою нормативную документацию на препарат - фармакопейную статью предприятия, в которой описывает все требования к данному препарату. На данном этапе производится также и разработка методик стандартизации лекарственного препарата.

При разработке новых лекарственных препаратов немаловажным моментом является изучение стабильности препарата в процессе хранения. Стабильность лекарственных препаратов можно поставить диагноз методом ускоренного старения при повышенной температуре. При соответствии всех показателей качества заложенным в НД разработчик может считать лекарственное средство стабильным в исследованном периоде времени.

Выводы к разделу 1

1. Проведен обзор литературных источников относительно фармакологических свойств облепихи крушевидной.
2. Проанализированы физико-химические и технологические свойства сухих экстрактов, таблетки как лекарственная форма, их преимущества, методы оценки и упаковка.
3. Проанализированы вспомогательные вещества, применяемые в процессе таблетирования, современные аспекты технологического процесса производства таблеток, показатели качества в процессе разработки новых лекарственных препаратов.
4. Наиболее оптимальной лекарственной формой для создания препарата следует считать таблетки, обеспечивающие точность дозирования действующих веществ, удобство использования препарата, стабильность при хранении.

РАЗДЕЛ 2

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ)

2.1 Материалы исследований

В процессе исследований и разработки оптимального состава таблеток использованы лекарственные и вспомогательные вещества, разрешенные к медицинскому применению и соответствующим требованиям действующей нормативной документации. В общую основу разработки состава и технологии лекарственных препаратов были вложены следующие принципы: лекарственные препараты должны обладать высокой терапевтической активностью, вспомогательные вещества – входить в состав лекарственной формы в минимально возможных количествах, разработан состав; и технология получения должна гарантировать стабильность лекарственного препарата в процессе хранения.

2.2 Лекарственные вещества

В качестве лекарственных веществ при разработке таблеток использовали сухой экстракт листьев облепихи крушенивидной.

Экстракт сухой получают из листьев облепихи крушенивидной. Препарат представляет собой сухой экстракт очищенный на основе полифенольного комплекса галлоэллаготаннинов биологически активными компонентами. Общими структурными элементами для них являются глюкоза, галлоильный и гексагидроксидифеноильный остатки.

Изучение активности индивидуальных соединений показало, что противовирусная активность свойственна облепиховой тангенину [37,34,40,46].

Из веществ нетаниновой природы в состав препарата входит метиловый эфир инозита – Квебрахо (около 15%), флавоноиды (около 20%), веществ не установленного строения. По данным хроматографии в препарате содержатся не более шести веществ нетаниновой природы [7,87]. Сухой экстракт листьев облепихи крушенивидной – это аморфный порошок или аморфная пористая масса от светло-желтого с коричневым или до коричневого

с зеленоватым оттенком цвета со слабым специфическим запахом, вяжущего вкуса, комкующегося при хранении, гигроскопичного.

2.2 Вспомогательные вещества

В состав и технологии получения лекарственного препарата на основе сухого экстракта необходимо использовать вспомогательные вещества.

Вспомогательные вещества являются обязательными компонентами практически всех лекарственных форм, составляют единую физико-химическую систему с лекарственными веществами и контактируют с организмом вместе с последними. Они регулируют скорость наступления терапевтического эффекта действующих веществ, а также обеспечивают удобство применения и потребительские качества лекарства (вкус, цвет, запах, внешний вид, стабильность при хранении, уровень микробной контаминации действующих веществ).

Подбор вспомогательных веществ при разработке технологии и состава лекарственного препарата проводится на основе исследования физико-химических и технологических свойств лекарственных и вспомогательных веществ. Для создания вышеперечисленных препаратов были применены следующие вспомогательные вещества:

Крахмал картофельный – белый, с кристаллическим блеском, тонкий порошок без запаха и вкуса. Массовая доля влаги 17–20%. Вводится в состав таблеток в качестве разрыхлителя. Крахмал представляет собой смесь линейного амилозы и разветвленного (амилопектина) полисахаридов.

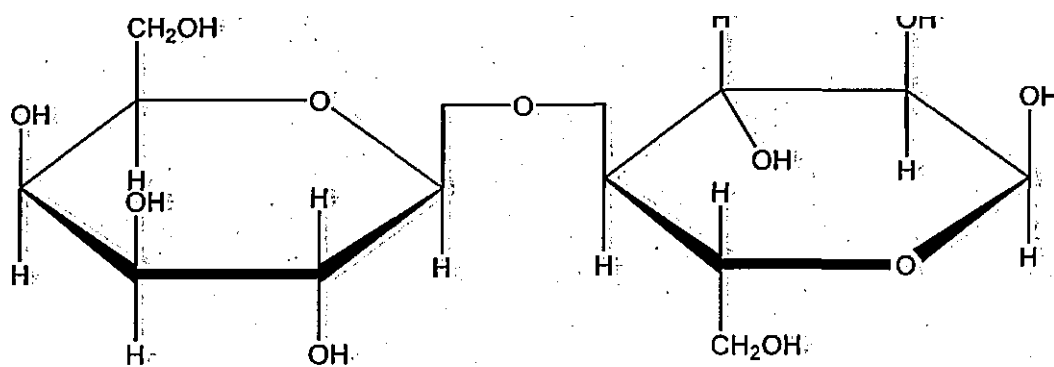
Амилоза построена главным образом из остатков Т-Р-глюкопиразы с 1 4-связями. Молекулярная масса амилозы в картофельном крахмале-дос-тигане 500 тысяч.

Молекулы амилопектина сильно разветвлены и состоят из фрагментов амилозы (около 20 моносахаридных остатков); связанных между собой 1-6 связями.

Молекулярная масса 106—109. В структуре амилопектина различают цен-тральную цепь с количеством звеньев более 60, что несет остаток глюкозы

со свободно восстановительной группой, короткие цепи 15-20 остатков (8 - цепи), расположенной на периферии молекулы и внутри нее, и длинные 2 цепи. По строению амилопектин близок к гликогену. В воде амилопектин образует мицеллярные растворы, также как амилоза. Соотношение амилозы и амилопектина в крахмале в среднем – 15-25% амилозы и 75-85% амилопектина. Крахмал используется в качестве разрыхлителя, увлажнителя.

Сахар молочный относится к числу наполнителей, производится из молочной сыворотки.



Лактоза представляет собой белый однородный кристаллический порошок без постороннего привкуса и запаха, слабого сладкого вкуса. Размер кристаллов от 50 до 300 мкм. Молочный сахар легко растворим в воде, очень мало – в спирте, практически не растворим в эфире и хлороформе. Удельное вращение 5% водного раствора от +52° до +53,5°.

Аэросил – коллоидальная двуокись кремния, представляет собой рыхлый, очень небольшой голубовато-белый порошок, который в тонком слое кажется прозрачным. Аэросил является высокодисперсным, микронизированным порошком размером частиц 10-30 мкм, молекулярная масса 60,08.

Аэросил применяется для улучшения текучести, сыпучести таблетлируемых смесей, как диспергатор и антистатическое средство. Он позволяет вводить в таблетки несовместимые, гигроскопические и химически стойкие лекарственные вещества, не препятствует разработке лекарственных веществ из таблеток. Эффективность действия аэросила как смазывающего

вещества определяется его способностью уменьшать силу выталкивания таблеток. Количество аэросила не должно превышать 10% от массы таблетки согласно ГФ XI, вып: 2, с. 155. Массовая доля двуокиси кремния не менее 99,9%, рН суспензии 3,6-4,3, массовая доля влаги не более 4%, удельная поверхность аэросила А-380 составляет 380 ± 40 м²/г [11].

Кальция стеарат используется в качестве смазывающего вещества для уменьшения прилипания таблеток к прессующим поверхностям. Массовая доля стеарата кальция должна быть не менее 98%. Кальций стеарат не растворим в воде, растворяется в минеральных кислотах и концентрированных щелочах.

Целлюлоза, $(C_6H_{10}O_5)_x$ — природный полимер, полисахарид, волокнистое вещество, главная составная часть оболочки растительных клеток. В наибольшем количестве содержится в древесине, волокнах хлопка, льна и т.д.

Целлюлоза представляет собой линейный стереорегулярный (синдиотактический) природный полисахарид, построенный из ангидридов D-глюкопиранозы. Стереорегулярное строение макромолекулы и устойчивость конформационной формы ее элементарного звена выделяет целлюлозу из всего ряда полисахаридов, в том числе и наибольшую устойчивость к химическим воздействиям.

Количество МКЦ в количестве до 10% от общего содержания таблетки обеспечивает достаточное высвобождение лекарственных веществ из таблеток. Дальнейшее увеличение ее количества ухудшает высвобождение лекарственных веществ. РН от 5,0 до -7,0, средний размер частиц от 0,065 до 60 мкм (ГФ XI, вып.2, с. 18), потеря в массе при высушивании не должна превышать 5% (ГФ XI, вып.1, с.176), насыпная плотность 260-660 г/дм³, сыпучесть 1-5 г/сек, насыпная масса 0,17-0,5 г/см.

Стеариновая кислота (ГОСТ 9419-78) – $CH_3(CH_2)_{16}COOH$ (С [8НЗ602]). Молекулярная масса – 284,49. Применяется в качестве антифрикционного, смазывающего и пролонгирующего для создания

гидрофобного слоя вещества. Представляет собой белые, с кремовым оттенком, блестящие чешуйки, массу или зернистый порошок. Стеариновая кислота нерастворима в воде, растворима в спирте.

2.3. Методы исследований

При создании таблеток использовались следующие методы:

- физико-химические – для оценки качества вспомогательных и действующих веществ, а также полученных таблеток;
- технологические – для оценки действующих веществ и масс для таблетирования;
- биофармацевтические – для оценки высвобождения действующих веществ из лекарственной формы *in vitro*;
- аналитические – для идентификации действующих веществ и определения их количественного содержания в лекарственных формах;
- микробиологические – для определения микробиологической чистоты таблеточных смесей и готовых таблеток;
- математико-статистические для обработки полученных данных в проведенных опытах.

2.4 Методы оценки физико-химических и технологических свойств действующих веществ, таблеточных масс и таблеток

Определение насыпной массы. Насыпная плотность – это отношение свободно насыпанной массы вещества в г к единице объема в см. Насыпную массу свободно насыпанного порошка определяли путем свободной насыпки порошка-в определенный объем со стандартным уплотнением. Насыпная масса зависит от формы, размера, плотности частиц порошка, их влажности. Количественная оценка насыпной массы при таблетировании имеет важное технологическое значение для расчета объема матричного канала и прогнозирования характера и количества вспомогательных веществ. Насыпную массу определяют в цилиндре с определенным диаметром отверстия. Цилиндр ставят на лист пергаментной бумаги на ровную

поверхность, засыпают массой и легко постукивают по стенке цилиндра до постоянного объема.

Горку массы снимают проводкой по поверхности цилиндра линейкой. Цилиндр снимают, взвешивают, его содержимое также взвешивают. Насыпная масса определяется по формуле:

$$m = \frac{m(\Pi + \Pi) - m(\Pi)}{V}$$

m – насыпная масса порошка в г/см³;

$m(\Pi)$ – вес полого цилиндра в г;

$m(\Pi + \Pi)$ – средний вес цилиндра, заполненного порошком, равен среднеарифметическому из пяти независимых измерений.

V – объем цилиндра в см.

По описанной методике было проведено 5 независимых измерений насыпной массы экстрактивных порошков и 5 измерений таблеток смесей.

Сыпость. Сыпость определяется по скорости истечения из воронки со строго заданными геометрическими параметрами определенного количества материала. Сыпость также можно определить по углу природного откоса. Определение данного параметра играет важную роль при выборе вспомогательных веществ, так как материал, обладающий низкой сыпучестью, в дальнейшем будет застревать в бункере таблетки машины, прилипать к стенкам рабочих полостей, что нарушит ритмичность его поступления в матрицу. Для определения сыпучести использовали вибрационное устройство ОП-12А Мариупольского завода технического оборудования.

$$V_c = m_{(\text{навески})} / t - 20;$$

V_c — сыпучесть, кг/с;

t – полное время опыта, с;

20 – время утряски, с.

Точную навеску помещали в воронку и через 20 секунд после включения прибора открывали заслонку и измеряли время окончания порошка. Проводили 5 измерений и определяли среднее значение сыпучести в г/с.

Величину сыпучести вычисляли по формуле:

$$C=P/t,$$

C – сыпучесть г/сек;

P – навеска порошка г;

t – полное время опыта, с;

Удельная поверхность. Удельную поверхность порошков определяли по воздуху проницаемости на приборе типа ПСХ-8А (МУ 64-012-89).

Величину удельной поверхности вычисляли по формуле:

$$S = \frac{K_n M t}{P \cdot 10000} \text{ (м}^2\text{/г)}$$

S – удельная поверхность (м/г);

K – константа прибора, см⁻¹, вписанная в его паспорт;

M – функция по уравнению Козены-Кармана;

t – время прохождения воздуха через уплотненный слой порошка, с;

P – навеска порошка, г

Распределение на 10000 производят для получения 8 в м/ч.

Прессуем. Навеску порошка массой 0,5 г прессуют в матрице диаметром отверстия 12 мм на ручном гидравлическом прессе при давлении 120 мПа. Полученную таблетку взвешивают на аналитических весах, высоту измеряют микрометром и вычисляют коэффициент спрессованности по формуле:

$$K_{\text{пресс}} = \frac{m}{h},$$

m – масса таблетки, г;

h – высота таблетки, см.

- определение внешнего вида таблеток производят на основании осмотра невооруженным глазом 20 таблеток. Они должны иметь правильную форму, цельные края, гладкую и однородную поверхность. Высота таблеток должна составлять 30-40% ее диаметра.

- средняя масса и отклонения в массе отдельных таблеток. Определяют по ГФ XI, вып.2, ст. "Таблетки", с. 156: Для определения этого показателя взвешивают 20 таблеток на аналитических весах с точностью до 0,001 г. Полученный результат делят на 20. затем взвешивают 20 таблеток врозь и сравнивают их массу со средней массой. Отклонение в массе отдельных таблеток допускается в таких пределах для таблеток массой 0,3 г и более $\pm 5\%$ средней массы таблеток. Только две таблетки могут иметь отклонения от средней массы, но не более чем в два раза.

- прочность таблеток. Практически характеризуют устойчивость таблеток к разному типу механическим, воздействиям, (расколу, удару, истиранию, сжатию и др.), которые испытывают таблетки в процессе получения, хранения; транспортировка и даже при их фасовке; первичная упаковка. Чаще всего определяют прочность по стойкости к истиранию и сжатию.

Выводы к разделу 2

1. В настоящем разделе показано, что объектами исследования был выбран экстракт облепихи сухой, вспомогательные вещества, таблеточные массы, а также разработанные таблетки.

2. Для создания лекарственного средства применяли вспомогательные вещества, которые достаточно широко используются в отечественном производстве фармацевтических препаратов и отвечают требованиям нормативных документов.

3. Обоснованы избранные методы исследования свойств субстанций: кристаллографических (формы, размера частиц, а также характера их поверхности), физико-химических (влагосодержание и влагопоглощение), технологических (текучесть, угол естественного откоса, насыпной объем и плотность, прессуемость, сила выталкивание), ставших основой разработки эффективного препарата.

4. Для получения лекарственной формы и обеспечения необходимого качества разработанных таблеток были использованы современные методы исследования и приборы, позволяющие определить показатели качества таблеток на основе и соответствие их требованиям нормативным документам.

РАЗДЕЛ 3

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК С ЭКСТРАКТОМ СУХИМ ЛИСТОМ ОБЛЕПИХИ КРУШЕНОВОДНОЙ

3.1 Обоснование состава таблеток с противовирусным действием

Создание противовирусных средств является одной из наиболее сложных задач химиотерапии инфекций, в частности в связи с тем, что РНК- и ДНК-содержащие вирусы относятся к облигатным внутриклеточным паразитам. В процессе размножения вирусы, в основном используют аппарат, биосинтезу клеток макроорганизма, модифицируя его. Эффективность противовирусных средств, направленных на борьбу с гриппом, ограничивается чрезвычайной антигенной изменчивостью, которая приводит к возникновению новых вариантов вируса [39,40,47].

Экспериментальными исследованиями установлено, что Гипорамин подавляет репродукцию вирусов гриппа А и В, аденовирусов. Против герпетическая активность Гипорамина превышает активность как отечественного препарата оксолина, так и зарубежного звиракса [39].

Большой интерес представляют также опыты, проведенные *in vitro* на моделях ВИЧ-инфекции в условиях клеточных культур, показавших ингибирующий эффект изучаемого лекарственного вещества по отношению к вирусу СПИДа. Анализ результатов экспериментального изучения Гипорамина позволяет предположить, что он проявит активность в качестве лечебно профилактического средства как на ранних стадиях развития ВИЧ-инфекции, так и в очагах возможного инфицирования. Ингибирующий эффект был также доказан на репродукцию парамиксовирусов, вызывающих массовые эпизоотии среди сельскохозяйственных и диких птиц ежегодно во всех регионах мира [40,42-44,48].

Наряду с противовирусным действием экстракт обладает и умеренным антибактериальным действием в отношении ряда изученных грамм положительных и грамм отрицательных микро, туберкулезных микробактерий, кандидии и др.

Кроме того, Гипорамин является активным индуктором интерферона, обладая при этом низкой цитотоксичностью.

Механизм действия сухого экстракта из облепиховых листьев при добавлении его к клеткам перед адсорбцией на них вируса, заключается в ингибировании нейроминидазы, являющейся ферментом вирионов гриппа. Эликопротеин нейроминидаз играет важную роль на различных этапах репродукции вируса, гидролизуя гликозидную связь, соединяющую кетогруппу Кг- ацетилнейраминовой кислоты с сахарами. В результате инактивации фермента гипоромин вирусные белки связываются с сиалсодержащими остатками клеточных рецепторов на поверхности клеток хозяина. Таким образом, гипорамин влияет на один из ранних этапов вирусной репродукции [39–43,45].

В последнее десятилетие во всем мире наблюдается тенденция роста числа заболеваний, связанных с недостаточной функцией иммунной системы, иммунодефицита. Это объясняется отсутствием естественного отбора, широким и часто необоснованным применением химиотерапевтических средств, в том числе антибиотиков и все более интенсивным влиянием на человека неблагоприятных факторов внешней среды. В связи с этим увеличивается значение препаратов иммуностимулирующего действия.

Эхинацея пурпурная применялась – индейцами Северной Америки при лихорадочных состояниях, укусах насекомых и змей, лечении ран и многих других заболеваниях, требующих применения данного лекарственного средства. Впервые это растение описано в 1753 году Линнеем. В 1870 году И.С.Б. Меуэг представил на рынок США первый препарат по эхинацее под названием «Очиститель крови Мейера». В 1962 году было установлено, что экстракт по эхинацеи повышает неспецифическую устойчивость к инфекции. В 80-е годы появились новые данные о биологической, в том числе иммунотропной активности эхинацеи и выделяемых из нее веществ [9,11,12,15,16,17,19].

В результате исследований фармакологических свойств эстифана; выделенного из эхинацеи пурпурной, установлено его иммуностимулирующее действие, обусловленное усилением функциональной активности фагоцитирующих клеток перитонеальной полости крови, костного мозга и селезенки. Экстракт усиливает действие известных митогенов, а также стимулирует антибактериальную и противовирусную резистентность организма, что объясняется стимулирующим влиянием на гуморальное и клеточное звено иммунной системы. Сухой экстракт эхинацеи оказывает стимулирующее влияние на гуморальный иммунный ответ как при непрерывном трехнедельном применении, так и в условиях его применения прерывистым курсом.

Как показали эксперименты, эстифан оказывает активирующее влияние на многие элементы, участвующие в формировании иммунного ответа. Эстифан повышает положительную и киллерную активность макрофагов и различных компартментов организма, потенцирует бласттрансформацию лимфоцитов и усиливает действие других митогенов. Экстракт увеличивает взаимодействие макрофагов и лимфоцитов, в 2-2,5 раза активирует продукцию макрофагами интерлейкина-1 (ИЛ-1) [11,14].

Кроме того, эстифан оказывает слабое активирующее влияние на ЦНС по показателям электроэнцефалограмма (ЭЭГ), и слабое стимулирующее действие на работу сердца, вызывая дозозависимое увеличение сердечного выброса. В условиях *in vitro* и *in vivo* установлена дозозависимая гиперкоагуляционная и умеренная антиагрегационная активность. Выявлено также умеренное диуретическое действие эстифана, усиление под его влиянием выведения ионов натрия, в значительно меньшей степени ионов калия [11,14].

3.2 Разработка состава и технологии таблеток с сухим экстрактом листьев облепихи крушеновидной

3.2.1 Теоретическое и экспериментальное обоснование состава и технологии таблеток с сухим экстрактом листьев облепихи крушеновидной

Необходимость разработки жесткой лекарственной формы в виде таблеток обусловлена медико-биологическими и физико-химическими свойствами.

Свойства действующих лекарственных веществ во многом показывают рациональный способ получения лекарственных препаратов, что является необходимостью изучения этих свойств, которые делятся на две большие группы: физико-химические и технологические.

Как правило, сухие экстракты характеризуются гигроскопичностью, плохой прессованностью, недостаточной сыпучестью.

При разработке прописи таблеток с сухим экстрактом облепиховых листьев крушеновидной 0,2 г нами использовано 11 экспериментальных образцов лекарственного вещества.

С целью выбора вспомогательных веществ и способа получения таблеток нами были изучены технологические характеристики экстракта сухой эхинацеи: прессуемость, сыпучесть, угол естественного откоса и насыпная масса.

Изучение лекарственного вещества показало, что экстракт эхинацеи сухой имеет очень низкую прессуемость.

Сыпучесть и насыпную массу экстракта сухой эхинацеи определяли на приборе ВП-12А Мариупольского завода технологического оборудования с применением вибро воронки. При этом сыпучесть составляла от 0,96 г/сек до 2,36 г/сек. Угол природного откоса колебался от 44° до 65°, что также подтверждает его плохую сыпучесть и выраженную способность к электризации [60].

Насыпная масса экстракта при свободной засыпке колебалась от 0,45 до 0,55 г/см, когезионные свойства и склонность к комкованию выражены в такой степени, что сложно провести ситовой анализ экстракта, так как порошок

забивает поры сит. Кроме того, сильно выраженная гигроскопичность приводит к превращению его в липкую массу при длительном экспонировании на воздухе.

Таким образом, указанные свойства субстанции не позволяют получить таблетки без добавления вспомогательных веществ.

3.2.2 Использование прямого прессования при получении таблеток с сухим экстрактом листьев облепихи крушиновидной

Прямое прессование является наиболее экономически выгодным, так как из технологического процесса исключается значительное количество дополнительных стадий, включая наиболее энергоемкие. Данная технология изготовления состоит в смешении основных компонентов лекарственного препарата (действующего и вспомогательных веществ) и последующем прессовании полученной массы на таблеточном прессе [82].

Нами проведен ряд опытов по исследованию возможности использования метода прямого прессования.

Известно, что в качестве наполнителя в таблетках, получаемых методом прямого прессования, широко применяется микрокристаллическая целлюлоза [9,22,40,60].

При смешивании сухого экстракта с микрокристаллической целлюлозой и кальция стеариновой кислотой в качестве опудряющего вещества (1% от массы таблетки) была получена однородная таблеточная масса, которую затем таблетирование на прессе РТМ-12. Однако, получить таблетки, отвечающие требованиям ГФ XI изд. по показателям качества, таким как прочность, прочность на истирание, внешний вид этим методом не удалось.

В этой связи прямое прессование с использованием микрокристаллической целлюлозы не может быть применено в производстве таблеток с облепиховым сухим экстрактом.

Сделав вывод о невозможности таблетирования методом прямого прессования, был исследован метод влажного гранулирования.

3.2.3 Использование метода влажного гранулирования при получении таблеток с сухим экстрактом листьев облепихи крушеновидной

Введение вспомогательных веществ, подбор их оптимального соотношения позволяет улучшить технологические характеристики пилюли массы.

С этой целью необходимо было введение вспомогательных веществ и установление их оптимального состава.

Поскольку лекарственное вещество гигроскопично, целесообразно было введение лактозы в состав таблеток. Кроме того, молочный сахар обладает хорошими показателями прессованности и сыпучести [8,9,13,36].

Картофельный крахмал является классическим разрыхлителем, связующим, антифрикционным веществом, выполняет роль растворителя и наполнителя улучшает подвижность сыпучей массы и способствует распаданию таблеток.

В качестве увлажнителя использовали 35% раствор поливинилпирролидона (ПВП) низкомолекулярного как антифрикционное вещество - стеариновоокислый магний.

Для уменьшения гигроскопичности сухого экстракта в состав таблеток был введен аэросил А-380.

Компонентный состав таблеточных смесей

С целью обоснования количества аэросила были приготовлены таблеточные массы с содержанием его в количестве 1, 2, 3, 5% массы таблетки, состав которых приведен в таблице 3.1.

Таблица 3.1.

| Составляющие, г | Состав 1, г | Состав 2, г | Состав 3, г | Состав 4, г |
|---|-------------|-------------|-------------|-------------|
| сухий экстракт листьев облепихи крушеновидной | 0,200 | 0,200 | 0,200 | 0,200 |
| лактоза | 0,155 | 0,150 | 0,145 | 0,135 |

| | | | | |
|----------------|-------|-------|-------|-------|
| крохмал | 0,126 | 0,126 | 0,126 | 0,126 |
| картофельный | | | | |
| аэросил А-380 | 0,005 | 0,010 | 0,015 | 0,025 |
| ПВП | 0,012 | 0,012 | 0,012 | 0,012 |
| магния стеарат | 0,002 | 0,002 | 0,002 | 0,002 |
| Масса таблетки | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 |

Проведенные исследования показали, что увеличение количества аэросила (состав 3 и 4) приводит к уменьшению гигроскопичности таблетки массы, однако введение его в количестве 3% и 5% (состав 3 и 4) соответственно увеличивает время распада таблеток.

На рис.3.1 представлена зависимость распада таблеток с сухим экстрактом листьев облепихи крушеновидных исследуемых составов от количества аэросила.

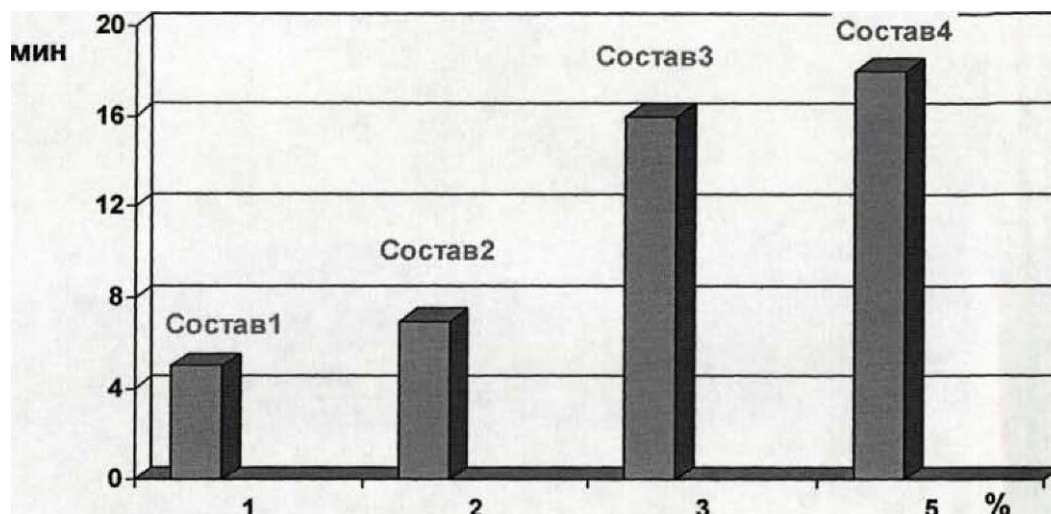


Рис.3.1. Зависимость распада таблеток от содержания аэросила

Таким образом, состав таблетки массы №2 (2% аэросила) является оптимальным по показателям гигроскопичности и распаданию.

В процессе оптимизации технологии таблеток был выбран способ введения смеси сухого экстракта с аэросилом в увлажненную массу лактозы с

крахмалом с последующей влажной грануляцией, сушкой и опудриванием гранул. Таблетка производилась на таблеточном прессе РТМ-12 с диаметром 12 мм.

По разработанной технологии были изготовлены экспериментальные серии таблеток с составом №2 и заложены на хранение в естественных условиях. Оценка качества таблеток производилась в момент изготовления и в процессе хранения.

Результаты стабильности таблеток 0,2 г с аэросилом представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2.

Содержание в таблетках суммы производных оксикорических кислот в процессе хранения.

| Срок хранения | Серия | Содержание суммы ПОК, мг/табл. | Отклонения от, % |
|-----------------|-------|-----------------------------------|------------------|
| Входящий анализ | 1 | 15,1 | |
| | 2 | 14,8 | |
| | 3 | 15,1 | |
| 3 мес | 1 | 14,8 | -2 |
| | 2 | 15,3 | +4 |
| | 3 | 15,7 | +3 |
| 6 мес | 1 | 13,9 | -8 |
| | 2 | 13,9 | -7 |
| | 3 | 13,4 | -12 |

Как видно из данных, представленных в таблице, через 6 месяцев хранения было отмечено заметное (до 12%) снижение содержания суммы производных оксикорических кислот.

Этот процесс может быть объяснен аэросиловой способностью, представляющей собой оксид кремния, катализировать процессы деградации оксикорических кислот, имеющих в структуре двойную связь, связанную с ароматическим ядром. Сделать это предположение позволяет наблюдающееся

самопроизвольное потемнение производных оксикорических кислот на тонкослойных хроматограммах на силикагеле при хранении их на воздухе. Для подтверждения этого предположения чистый образец кислоты был нанесен на пластинку «Силуфол» и через 10 мин после высыхания и экспонирования на воздухе в течение пяти суток. Количественная оценка процесса деструкции чистой сахарной кислоты на пластинках с силикагелем показала, что десорбция при элюировании спиртом потемневших пятен падает со 100% до 86%. При этом темная окраска зон не исчезает ни лиофильными, ни гидрофильными растворителями, что может свидетельствовать о частично обжаренном веществе.

Для окончательного обнаружения ингредиента, отрицательно влияющего на качество таблеток, были заложены на ускоренное хранение при 40°C две искусственные смеси сухого экстракта с аэросилом и стеаратом магния. Через 1 мес естественного хранения смеси были проанализированы. Результаты анализа представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3

Результаты анализа искусственных смесей сухого экстракта при испытании по методу ускоренного старения (среднее из трех).

| Срок хранения | Содержание суммы ПОК (%) в искусственной смеси | |
|--|--|--------------------|
| | С аэросилом | С стеаратом магния |
| Входной анализ | 8,22 | 8,02 |
| 1* месяц | 7,62 | 8,04 |
| Относительное отклонение от исходного, % | -7,30 | +0,20 |

Результаты анализа подтвердили сделанное предположение относительно негативного воздействия аэросила, так как в смеси с ним уже через 1 мес хранения наблюдается снижение содержания суммы производных оксикорических кислот более чем на 7%. Впоследствии из-за состава таблеток

был удален аэросил и увеличено количество лактозы, которое также способствует уменьшению гигроскопичности.

С целью выбора увлажнителя было изготовлено 4 варианта таблеток, где в качестве склеивающего компонента использовали 5% раствор метилцеллюлозы марки МЦ-16, 2,5% раствор желатина, 7% раствор картофельного крахмала и 64% сахарный сироп. Таблетки были заложены на ускоренное истирание при 40°C.

Результаты анализа таблеток 0,2 полученных с разными увлажнителями представлены в таблице 3.4.

Таблица 3.4.

Результаты анализа таблеток по 0,2 г с разными увлажнителями, заложеными на хранение по методу ускоренного стирания.

| Увлажнитель | Содержание суммы ПОК, мг/табл. | | |
|-----------------------|--------------------------------|-------------------|----------------------------|
| | Входной анализ | 3 месяца хранения | Отклонение от исходного, % |
| 5% раствор МЦ-16 | 14,3 | 15,0 | +5 |
| 2,5% раствор желатина | 15,2 | 15,6 | +3 |
| 7% раствор крахмала | 14,8 | 15,4 | +4 |
| 64% сахарный сироп | 15,0 | 14,2 | -5 |

Как видно из таблицы, ни один из увлажнителей не оказывал заметного влияния на содержание суммы производных оксикорических кислот за время хранения.

С целью уменьшения микробного обсеменения, прочности и сыпучести получаемой таблетки массы и сроков годности таблеток нами был выбран 5% раствор метилцеллюлозы марки МЦ-16 в качестве склеивающего вещества.

Для оптимизации технологии приготовления таблеток, содержащих аэросил, увлажнение осуществлялось двумя способами:

- а) увлажнение смеси всех ингредиентов, входящих в состав таблеток;
- б) увлажнение смеси крахмала с лактозой с последующим постепенным введением действующего вещества.

В обоих случаях смесь карамелизирована в момент увлажнения экстракта. Предпочтительные результаты были получены при увлажнении лактозы с постепенным введением в него смеси экстракта с крахмалом. При этом было экспериментально подобрано количество раствора метилцеллюлозы, при добавлении которого увлажненная таблеточная масса легко подвергалась грануляции.

В целях выявления оптимального режима таблетирования было проведено изучение зависимости основных характеристик таблеток от величины давления прессования.

Результаты анализа влияния давления прессования на прочность и распадаемость таблеток 0,2 г нового состава представлены в таблице 3.5.

Таблица 3.5

| Давление прессования, МПа | Время распада, С | Механическая прочность на сжатие, Н | Прочность на истирание, % |
|---------------------------|------------------|-------------------------------------|---------------------------|
| 95,35 | 495 | 9,800 | 99,10 |
| 119,18 | 570 | 21,17 | 99,40 |
| 143,02 | 570 | 37,44 | 99,60 |
| 166,86 | 600 | 44,39 | 99,90 |
| 190,69 | 600 | 54,68 | 99,90 |

Результаты эксперимента свидетельствуют, что прочность и распад таблеток возрастают с увеличением давления прессования. Рекомендуемым усилием прессования является величина 190,69 МПа.

В результате проведенных экспериментов предложен следующий состав таблеток:

Сушого экстракта листьев облепихи - 0,2000 г

Сахар молочный -0,1712 г

Крахмала картофельного -0,1260 г

Метилцеллюлозы марки МЦ-16 – 0,0008 г

Кальций стеарат – 0,0020 г

Масса таблетки – 0,5000 г

Технологическая схема производства таблеток, приведенная на рис.3.2, включает следующие основные стадии производства:

- санитарная подготовка производства;
- подготовка сырья;
- получение массы для таблетирования;
- таблетирование, обеспыливание;
- фасовка и упаковка

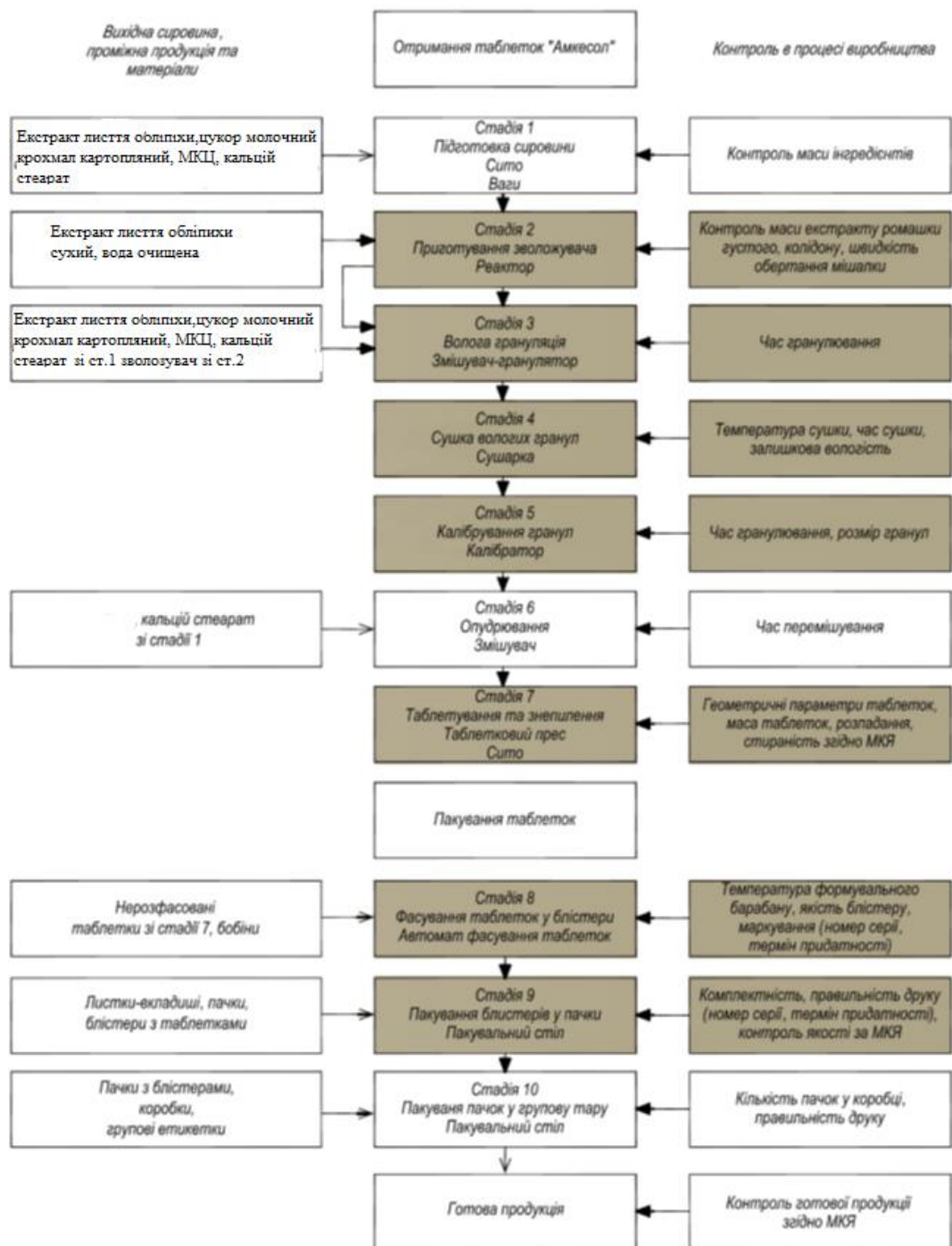


Рис.3.2. Технологическая схема производства таблеток

Как видно из технологической схемы производства таблеток, процесс получения массы для таблетирования отличается от традиционного в стадии ТП 3 способом введения биологически активного вещества. Для предотвращения карамелизации массы действующее вещество смешивают с крахмалом, а затем добавляют к предварительно увлажненной лактозе, рассчитанной количеством раствора метилцеллюлозы. После влажной

грануляции, сушки, сухой грануляции и опудривания полученную таблеточную массу прессуют.

Для оценки качества таблеток были разработаны проект ФС и опытно-промышленный регламент на данную лекарственную форму.

3.2.4 Оценка качества таблеток

Качество полученных таблеток оценивали на 5 сериях визуально, а так по показателям подлинности, количественного содержания суммы производных оксикорических кислот в пересчете на сахарную кислоту, средней массы, распада, прочности и микробиологической чистоты.

Описание.

Лекарственная форма представляет собой таблетки двояковыпуклой формы с риской от светло-коричневого до темно-коричневого цвета с вкраплениями. Внешний вид таблеток соответствовал требованиям ГФ XI вып.2., с. 154.

Средняя масса таблеток.

Средняя масса таблеток, согласно требованиям ГФ XI, вып.2, с. 154 должно быть в пределах от 0,475г до 0,525г. Все серии таблеток отвечали этим требованиям.

Прочность на истирание.

Данный показатель определялся по методике, описанной в Главе 2.2.2 на Фриабиляторе фирмы «Erweka» (ФРГ). Его величина составляла более 99%.

Распадаемость.

Эффективность лечебного действия лекарственных форм зависит не только от содержания в них действующих веществ, но и от биологической доступности последних, на которую влияет ряд фармацевтических факторов. Такими факторами являются физико-химические свойства и количество вспомогательных веществ, способ гранулирования, величина давления прессования и т.п. Сложный многоступенчатый процесс таблетирования, включающий в себя различные технологические операции, может влиять на

скорость и полноту высвобождения действующих веществ из таблеток, от которого зависит терапевтическая эффективность.

Более полные характеристики биодоступности лекарственных форм можно получить в опытах *in vivo*. В целях получения биофармацевтических показателей лекарственных веществ использовался тест распада, принятый ГФ XI, вып.2, с. 154. Для этого отбиралось по 5 таблеток каждой серии. Время распада таблеток не превышало 10 мин.

Растворение.

Определение распада таблеток не всегда дает полную информацию об высвобождении лекарственных веществ (растворении) из распавшейся лекарственной формы.

Более надежным контролирующим методом является тест «Растворение» [4,5,7,16,13,17,18,19]. Определение растворения активного вещества из таблетки производилось на приборе ДП в комплекте «Erweka» как описано в разделе 2. Как среду растворения использовали воду (объем 100 мл), скорость вращения корзины 100 об/мин. Количество сухого экстракта, перешедшего в раствор определялось через 1, 3, 5, 10 и 15 минут.

Результаты растворения таблеток представлены в таблице 3.6.

| Время растворения, мин | Количество суммы оксикорических кислот в пересчете на цикоревую кислоту, мг | Содержание суммы оксикорических кислот в пересчете на цикоревую кислоту в одной таблетке, % |
|------------------------|---|---|
| 1 | 2,3 | 15 |
| 3 | 8,2 | 53 |
| 5 | 9,4 | 61 |
| 10 | 15,2 | 98 |
| 15 | 15,5 | 100 |

Как видно из таблицы, уже через 10 мин в раствор переходит 98% дейциала веществ, через 15 мин лекарственное вещество полностью содержится в растворе.

Таким образом, нами доказано соответствие между распадаемостью и растворением таблеток, поэтому в фармакопейную статью введен только тест распада [14].

В результате оценки качества таблеток доказано их полное соответствие требованиям ГФ XI изд., вып 2, с. 154.

Выводы к разделу 3

1. Исследован состав таблеточной массы и экспериментально обосновано применение метода влажной грануляции для получения предлагаемых таблеток.

2. Исследованы кристаллографические, физико-химические и технологические свойства порошка сухого экстракта облепиховых листьев.

3. Исследование кинетики сушки в сушилке псевдосжиженного слоя позволило установить время сушки – 20 мин. – при температуре $75\pm 5^{\circ}\text{C}$ до остаточной влаги 1,5 – 2,0%.

4. На основании изучения физико-химических и технологических свойств таблеточных масс разработан рациональный состав и технология таблеток.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Проведен обзор литературных источников относительно фармакологических свойств облепихи крушевидной.

2. Проанализированы физико-химические и технологические свойства сухих экстрактов, таблетки как лекарственная форма, их преимущества, методы оценки и упаковка.

3. Проанализированы вспомогательные вещества, применяемые в процессе таблетирования, современные аспекты технологического процесса производства таблеток, показатели качества в процессе разработки новых лекарственных препаратов.

4. Наиболее оптимальной лекарственной формой для создания препарата следует считать таблетки, обеспечивающие точность дозирования действующих веществ, удобство использования препарата, стабильность при хранении.

5. В настоящем разделе показано, что объектами исследования был выбран экстракт облепихи сухой, вспомогательные вещества, таблеточные массы, а также разработанные таблетки.

6. Для создания лекарственного средства применяли вспомогательные вещества, которые достаточно широко используются в отечественном производстве фармацевтических препаратов и отвечают требованиям нормативных документов.

7. Обоснованы избранные методы исследования свойств субстанций: кристаллографических (формы, размера частиц, а также характера их поверхности), физико-химических (влагосодержание и влагопоглощение), технологических (текучесть, угол природного откоса, насыпной объем и плотность, прессуемость, сила выталкивание), ставших основой разработки эффективного препарата.

8. Для получения лекарственной формы и обеспечения необходимого качества разработанных таблеток были использованы современные методы

исследования и приборы, позволяющие определить характеристики качества таблеток на основе и их соответствие требованиям нормативным документам.

9. Исследован состав таблеточной массы и экспериментально обосновано применение метода влажной грануляции для получения предлагаемых таблеток.

10. Исследованы кристаллографические, физико-химические и технологические свойства порошка сухого экстракта облепиховых листьев.

11. Исследование кинетики сушки в сушилке псевдоожиженного слоя позволило установить время сушки – 20 мин. – при температуре $75\pm 5^{\circ}\text{C}$ до остаточной влаги 1,5 – 2,0%.

12. На основании изучения физико-химических и технологических свойств таблеточных масс разработан рациональный состав и технология таблеток.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Асатов, С. И. Совершенствование технологии получения таблеток папаверина гидрохлорида на основе микрокристаллической целлюлозы / С. И. Асатов, А. М. Усубаев, Х. М. Камилов // Химико-фармац. журнал. – 2001. – №10. – С. 34 – 35.
2. Белоусов, В. А. Основы дозирования и таблетирования лекарственных порошков / В. А. Белоусов, М. Б. Вальтер. – М.: Медицина, 1980. – 216 с.
3. Борзунов, Е. Е. Исследование в области физико-химической технологии таблетирования порошкообразных веществ: автореф. дис. ... д-ра фарм. наук / Е. Е. Борзунов. – Львов, 1972. – 24 с.
4. Борзунов, Є. Є., Дашевський А. Н. Дослідження в галузі таблетування лікарських препаратів / Є. Є. Борзунов, А. Н. Дашевський // Фармац. журн. – 1994. – №2. – С. 62 – 68.
5. Браткович, С. Т. Визначення впливу ступеня подрібнення на швидкість вивільнення і біологічну доступність амінофіліну / С. Т. Браткович, Н. Д. Кривчинський // Фармац. журн. – 1991. – №1. – С. 55 – 58.
6. Виробництво таблеток / Т. А. Грошовий, Є. Є. Борзунов, М. О. Казарінов та ін. // Фармац. журнал. – 1992. – №3. – С. 65 – 68.
7. Виробництво таблеток. Повідомлення II. Виробництво таблеток прямим пресуванням / Грошовий Т. А., Борзунов Є. Є., Казарінов М. О. та ін. // Фармац. журн. – 1993. – №5. – С. 33 – 37.
8. Дараган, А. Г. Физика таблетирования и основные технологические процессы получения таблеток: обзор. информ. / А. Г. Дараган // Хим.-фармац. пром-сть. – М.: ЦБНТИ Минмедбиопрот, 1988. – Вып. 10. – 25 с.
9. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
10. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – Доповнення 1. – 2004. – 520 с.

11. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – Доповнення 2. – 2008. – 605 с.
12. Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
13. Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
14. Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український Науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.
15. До проблеми створення і вдосконалення таблетованих лікарських засобів / Борисенко Ю. Б., Казарінов М. О., Попова Н. О. та ін. // Фармац. журн. – 1990. – №3. – С. 38 – 42.
16. Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм. – Львів: Львів. держ. мед. універ., 1996. – 88 с.
17. Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм: посібник / Ф. Жогло, В. Возняк, В. Попович та ін. – Львів: Видео «Центр Європи», 1996. – С. 82 – 83.
18. Искрицкий, Г. В. Изучение линейных размеров и формы частиц порошков / Г. В. Искрицкий, Н. А. Бугрим, Р. М. Сафиулин // Фармация. – 1977. – №5. – С. 16 – 19.
19. Ковальов, В. М. Фармакогнозія з основами біохімії рослин / В. М. Ковальов, О. І. Павлій, Т. І. Ісакова. – Х.: Прапор, Вид-во НФАУ, 2000. – 704 с.
20. Кольман-Иванов, Э. Э. Таблетирование в химической промышленности /

- Э. Э. Кольман-Иванов. – М.: Химия, 1976. – 200 с.
21. Критерії якості виробництва таблеток / В. А. Загорій, Є. Є. Борзунов, В. С. Буцька та ін. // Фармац. журнал. – 2003. – №2. – С. 75 – 78.
 22. Кузнецов, А. В. Выбор увлажнителя при изготовлении таблеток с использованием предварительного гранулирования // Фармация. – 2002. – №6. – С. 27 – 29.
 23. Лекарственные средства, отпускаемые без рецепта врача / В. М. Шаповалова, В. С. Даниленко, В. В. Шаповалов, Т. А. Бухтиарова. – Х.: Торсинг, 1998. – 528 с.
 24. Маркова, О. В. Оптимізація технології виробництва таблеток / О. В. Маркова, Т. А. Грошовий // Фармац. журнал. – 1992. – №5 – 6. – С. 59 – 63.
 25. Мартюшова, В. М. Вплив полівінілпіролідону на вивільнення атенололу з модельних таблеток // Фармац. журнал. – 2002. – №6. – С. 51 – 53.
 26. Машковский, М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая волна, 2006. – 1200 с.
 27. Муравьева, Д. А. Фармакогнозия: Учебник / Д. А. Муравьева. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1991. – 560 с.
 28. Оптимізація технології виробництва таблеток / О. В. Маркова, Т. А. Грошовий, В. Й. Любін та ін. // Фармац. журн. – 1992. – №1. – С. 72 – 76.
 29. Пашнев, П. Д. Исследования в области технологии производства таблеток: автореф. дис. ... д-ра фарм. наук / П. Д. Пашнев. – Х., 1992. – 45 с.
 30. Перспективи створення та розвитку твердих лікарських форм пролонгованої дії / Чуєшов В. І., Заболотний В. О., Супрун О. В. та ін. // Вісник фармації. – 1998. – №2 (18). – С. 58 – 64.
 31. Современные вспомогательные вещества в производстве таблеток. Использование высокомолекулярных соединений для совершенствования лекарственных форм и оптимизации технологического процесса / И. В. Воскобойникова, С. Б. Авакян, Т. А. Сокольская и др. // Химико-фармац. журнал. – 2005. – №1. – С. 22 – 29.
 32. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: справочник. –

М.: АстраФармСервис. – 2005. – 1536 с.

33. Теоретические условия создания таблеток с заданным высвобождением лекарственных веществ / Е. Е. Борзунов, А. Н. Дашевский, Яссер Абдельгани // Современные исследования в технологии и использовании лекарственных препаратов: сб. науч. тр. – Ашхабад, 1993. – С. 120 – 127.
34. Технология и стандартизация лекарств: сб. науч. тр. / под ред. В. П. Георгиевского и Ф. А. Конева. – Х.: ООО «РИРЕГ», 1996. – 784 с.
35. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств: в 2-х томах / И. М. Перцев, И. А. Зупанец, Л. Д. Шевченко и др. – Х.: Изд-во НФаУ, 1999. – Т. 1. – 463 с; Т. 2. – 442 с.
36. Cervera, R. The management of pregnant patients with antiphospholipid syndrome / R. Cervera, J. Balasch // *Lupus*. – 2004. – V. 13 (9). – P. 683 – 687.
37. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis / C. Bombardier, L. Laine, A. Reicin, D. Shapiro, R. Burgos-Vargas, B. Davis // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – V. 343 (21). – P. 1520 – 1528.
38. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression / N. V. Chandrasekharan, H. Dai, K. L. Roos, N. K. Evanson, J. Tomsik, T. S. Elton, D. L. Simmons // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2002. – V. 99. – P. 13926 – 13931.
39. Efficacy of methylsulfonylmethane (MSM) in osteoarthritis pain of the knee: A pilot clinical trial / L. S. Kim, L. J. Axelrod, P. Howard, N. Buratovich, R. F. Waters // *Osteoarthritis and Cartilage*. – 2006. – V. 14 (3). – P. 286 – 294.
40. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: in 3 vol.: 2nd ed. / ed. by J. Swarbrick, J. C. Boylan. – New York: Marsel Dekker, Inc. – 2002.
41. Enstanbung beim Tablettenherstellen // *Chem. Ind. Techn.* – 1995. – №1. – S. 32.
42. European Pharmacopoeia / Council of Europe. – 4th ed. – Strasbourg, 2002. – 2416 p.
43. Graham, G. G. Tolerability of paracetamol / G. G. Graham, K. F. Scott, R. O.

- Day // Drug Saf. – 2005. – V. 28 (3). – P. 227 – 240.
44. Green, G. A. Understanding NSAIDs: from aspirin to COX-2 / G. A. Green // Clin. Cornerstone. – 2002. – V. 3. – P. 50 – 59.
45. Kocsis, J. J. Biological effects of the metabolites of dimethyl sulfoxide / J. J. Kocsis, S. Harkaway, R. Snyder // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 1975. – V. 243. – P. 104 – 109.
46. Moore, D. E. Drug-induced cutaneous photosensitivity / D. E. Moore // Drug Safety. – 2002. – V. 25. – P. 345 – 372.
47. Morton, J. I. Effects of oral dimethyl sulfoxide and dimethyl sulfone on murine autoimmune lymphoproliferative disease / J. I. Morton, B. V. Siegel // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1986. – V. 183. – P. 227 – 230.
48. Ostensen, M. E. Anti-inflammatory pharmacotherapy during pregnancy / M. E. Ostensen, J. F. Skomsvoll // Expert. Opin. Pharmacother. – 2004. – V. 5 (3). – P. 571 – 580.
49. Thomas, M. C. Diuretics, ACE inhibitors and NSAIDs – the triple whammy / M. C. Thomas // Med. J. Aust. – 2000. – V. 172. – P. 184 – 185.
50. Wilkes, J. M. Acetaminophen overdose in pregnancy / J. M. Wilkes, L. E. Clark, J. L. Herrera // South. Med. J. – 2005. – V. 98 (11). – P. 1118 – 1122.

Национальный фармацевтический университет

Факультет по подготовке иностранных граждан
Кафедра аптечной технологии лекарств

Уровень высшего образования магистр

Специальность 226 Фармация, промышленная фармация
Образовательная программа Фармация

УТВЕРЖДАЮ
Заведующая кафедрой
аптечной технологии
лекарств

Лилия ВИШНЕВСКАЯ
“28” сентября 2022 года

ЗАДАНИЕ
НА КВАЛИФИКАЦИОННУЮ РАБОТУ
СОИСКАТЕЛЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

Амалии ЕЛЬ ХАШИМИ

1. Тема квалификационной работы: «Фармакотехнологические исследования технологии таблеток сухого экстракта листьев облепихи», руководитель квалификационной работы: Михаил МАРЧЕНКО, 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: Работа посвящена разработке и исследованию таблетированного лекарственного средства с сухим экстрактом листьев облепихи.

4. Содержание расчетно-пояснительной записки (перечень вопросов, которые необходимо разработать): проанализировать и обобщить данные современных литературных источников, касающиеся лечения острых респираторных заболеваний; провести анализ фармацевтического рынка и установить целесообразность создания препарата для лечения соответствующей патологии; на основе проведенного комплекса физико-химических и биофармацевтических исследований теоретически обосновать и экспериментально разработать рациональный состав таблеток противовирусного действия; изучить стабильность, условия и сроки хранения исследуемых таблеток.

5. Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей): таблиц – 6, рисунков – 2.

6. Консультанты разделов квалификационной работы

| Раздел | Имя, ФАМИЛИЯ, должность консультанта | Подпись, дата | |
|--------|--|------------------|-------------------|
| | | задание выдал | задание принял |
| | Михаил МАРЧЕНКО, доцент заведения высшего образования кафедры аптечной технологии лекарств | 28.09.2022 | 28.09.2022 |
| | Михаил МАРЧЕНКО, доцент заведения высшего образования кафедры аптечной технологии лекарств | 17.11.2022 | 17.11.2022 |
| | Михаил МАРЧЕНКО, доцент заведения высшего образования кафедры аптечной технологии лекарств | 19.12.2022 | 19.12.2022 |

7. Дата выдачи задания: «28» сентября 2022 года

КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН

| № з/п | Название этапов квалификационной работы | Срок выполнения этапов квалификационной работы | Примечание |
|-------|--|--|------------------|
| 1 | Выбор темы | сентябрь 2022 р. | выполнено |
| 2 | Выбор объектов исследований | октябрь 2022 р. | выполнено |
| 3 | Разработка экспериментальных образцов | октябрь-декабрь 2022 р. | выполнено |
| 4 | Проведение фармакотехнологических исследований | январь-март 2023 р. | выполнено |
| 5 | Предоставление готовой работы в комиссию | апрель 2023 р. | выполнено |

Соискатель высшего образования

_____ Амал ЕЛЬ ХАШИМИ

Руководитель квалификационной работы

_____ Михаил МАРЧЕНКО

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 аптечної технології ліків | | | | |
| Ель Хашімі Амал | Фармакотехнологічні дослідження технології таблеток з сухим екстрактом листя обліпихи | Pharmacotechnological studies of the technology of tablets of dry extract of sea-buckle leaves | доц. Марченко М.В. | доц. Азаренко Ю.М. |

Підстава: подання  ректора

Ректор

Вірно. Секретар

ВИСНОВОК

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

№ 112305 від «13 » квітня 2023 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Ель Хашімі Амал, 5 курсу, 16 групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Фармакотехнологічні дослідження технології таблеток з сухим екстрактом листя обліпихи / Pharmacotechnological studies of the technology of tablets of dry extract of sea-buckle leaves», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копії).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

4%

16%

ОТЗЫВ

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

Амалии ЕЛЬ ХАШИМИ

на тему: «Фармакотехнологические исследования технологии таблеток сухого экстракта листьев облепихи».

Актуальность темы. Квалификационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Национального фармацевтического университета и посвящена исследованию таблеток противовирусного действия.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность. Практическая ценность работы базируется на изучении физико-химических, фармако-технологических свойств субстанций для лечения респираторных заболеваний, с целью организации промышленного производства препарата в надлежащих условиях с учетом оптимальных параметров по технологической переработке сырья, полупродуктов и получения продукции необходимого качества.

Оценка работы. Соискателем высшего образования выполнена цель и задачи исследований в полном объеме. Работа заслуживает положительной оценки.

Общий вывод и рекомендации о допуске к защите. Квалификационная работа Ель Хашими Амал может быть представлена к официальной защите в Экзаменационную комиссию Национального фармацевтического университета на присвоение образовательно-квалификационного уровня магистра.

Научный руководитель
«12» апреля 2023 г.

_____ Михаил МАРЧЕНКО

РЕЦЕНЗИЯ

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

Амалии ЕЛЬ ХАШИМИ

на тему: «Фармакотехнологические исследования технологии таблеток сухого экстракта листьев облепихи»

Актуальность темы. Квалификационная работа выполнена на основе теоретических положений и экспериментальных исследований по разработке и исследованию состава таблеток противовирусного действия.

Теоретический уровень работы. Соискателем высшего образования проведен обзор современных источников литературы, касающихся теоретических аспектов разработки лекарственных препаратов для лечения острых респираторных заболеваний. Проведен анализ фармацевтического рынка Украины препаратов соответствующих групп

Предложения автора по теме исследования. Теоретически обоснованно и экспериментально разработан состав и технология препарата в виде таблеток. Проведены их физико-химические и биофармацевтические исследования, изучена стабильность в процессе хранения.

Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность. Состоит в создании таблеток противовирусного действия на основе сухого экстракта облепиховых листьев.

Недостатки работы. По содержанию работы встречаются орфографические ошибки, технические ошибки.

Общий вывод и оценка работы. Квалификационная работа может быть представлена для защиты в Экзаменационную комиссию Национального фармацевтического университета на присвоение образовательно-квалификационного уровня магистр.

Рецензент _____

доц. Юлия АЗАРЕНКО

«19» апреля 2023 г.

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

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 9

«26» квітня 2023 року

м. Харків

засідання кафедри

аптечної технології ліків
(назва кафедри)

Голова: завідувачка кафедри, професор Вишневська Л.І.

Секретар: докт. філ., асистент Коноваленко І. С.

ПРИСУТНІ:

Богуцька О. Є., Зуйкіна С. С., Ковальова Т. М., Крюкова А. І., Марченко М. В.,
Половко Н. П., Семченко К. В.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

1. Про представлення до захисту кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти.

СЛУХАЛИ: проф. Вишневську Л. І. – про представлення до захисту до Екзаменаційної комісії кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти.

ВИСТУПИЛИ: Здобувач вищої освіти групи Фс18(5,0д)-і16 спеціальності 226 Фармація, промислова фармація Амал ЕЛЬ ХАШИМИ – з доповіддю на тему «Фармакотехнологічні дослідження технології таблеток сухого екстракту листя обліпихи» (науковий керівник, доц. Михайло МАРЧЕНКО).

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу.

Голова

Завідувачка кафедри, проф.

(підпис)

Лілія ВИШНЕВСЬКА

Секретар

асистент

(підпис)

Ілона КОНОВАЛЕНКО

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

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

Направляється здобувач вищої освіти АМАЛ ЕЛЬ ХАШИМИ до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Фармакотехнологічні дослідження технології таблеток сухого екстракту листя обліпихи».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Світлана КАЛАЙЧЕВА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти АМАЛ ЕЛЬ ХАШИМИ представила кваліфікаційну роботу, яка за об'ємом теоретичних і практичних досліджень повністю відповідає вимогам до оформлення кваліфікаційних робіт.

Керівник кваліфікаційної роботи

Михайло МАРЧЕНКО

«12» квітня 2023

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти АМАЛ ЕЛЬ ХАШИМИ допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Експертній комісії.

Завідувачка кафедри
аптечної технології ліків

Лілія ВИШНЕВСЬКА

«26» квітня 2023 року

Квалификационную работу защищено

в Экзаменационной комиссии

« _ » июня 2023 г.

С оценкой _____

Председатель Экзаменационной комиссии,

доктор фармацевтических наук, профессор

_____ / Владимир ЯКОВЕНКО /