

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

**фармацевтичний факультет
кафедра технологій фармацевтичних препаратів**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
на тему: “ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБКИ ТАБЛЕТОК З
РОСЛИННИМИ ЕКСТРАКТАМИ”

Виконав: здобувач вищої освіти групи Фм19(4,10д)-01
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Іван ДУБ

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
технологій фармацевтичних препаратів, к.фарм.н.,
доцент Євген БЕЗРУКАВИЙ

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
фармацевтичної технології, стандартизації та
сертифікації ліків ІПКСФ, к.фарм.н.,
доцент В'ячеслав ШЕВЧЕНКО

АНОТАЦІЯ

У роботі наведено результати фармако-технологічних досліджень таблеток для розсмоктування з сухим екстрактом босвелії для лікування захворювань ротової порожнини.

Робота складається з наступних частин: вступ, огляд літератури, вибір методів дослідження, експериментальна частина, загальні висновки, перелік використаних літературних джерел, загальний обсяг роботи 55 сторінок, містить 14 таблиць, 12 рисунків, 32 джерела літератури.

Ключові слова: таблетки, босвелія, сухий екстракт, ротова порожнина.

ANNOTATION

The thesis presents the results of pharmaco-technological research of dissolvable tablets with dry extract of boswellia for the treatment of diseases of the oral cavity.

The work consists of the following parts: introduction, literature review, choice of research methods, experimental part, general conclusions, list of used literature sources, total volume of 55 pages, contains 14 tables, 12 figures, 32 references.

Key words: tablets, boswellia, dry extract, oral cavity.

ЗМІСТ

ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	7
1.1. Запальні захворювання ротової порожнини: сучасні принципи профілактики і лікування	7
1.2. Застосування екстракту босвелії в медицині: історія,	11
сучасні напрямки та перспективи	11
РОЗДІЛ 2.....	19
ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	19
2.1. Об'єкти дослідження	19
2.1.1. Лікарська речовина	19
2.1.2. Допоміжні речовини, які використовувалися	19
2.2. Методи досліджень	23
РОЗДІЛ 3.....	26
ОРГАНОЛЕПТИЧНИЙ КОНТРОЛЬ І ВИВЧЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ЕКСТРАКТУ БОСВЕЛІЇ	26
3.1. Опис та органолептичні характеристики екстракту босвелії.....	26
3.2. Вивчення технологічних характеристик екстракту босвелії.....	27
РОЗДІЛ 4.....	30
РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК ДЛЯ РОЗСМОКТУВАННЯ З ЕКСТРАКТОМ БОСВЕЛІЇ.....	30
4.1. Розробка складу таблеток з екстрактом босвелії.....	31
4.2. Розробка технології отримання таблеток	43
4.2.1. Розробка рецептури грануляту та технології його отримання	44
4.2.2. Вивчення технологічних характеристик допоміжних інгредієнтів, що застосовуються при гранулюванні екстракту босвелії	46
4.2.3. Розробка технологічної схеми отримання таблеток з екстрактом босвелії	49
4.2.4. Дослідження основних показників якості таблеток.....	54
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	55
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	56

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФС — активні фармацевтичні субстанції;

БАР — біологічно активні речовини;

ВООЗ — Всесвітня організація охорони здоров'я;

ДР — допоміжна речовина;

ДФУ — Державна фармакопея України;

ЛЗ — лікарський засіб;

ЛФ — лікарська форма;

МЗТО — Маріупольський завод технічного обладнання;

НПЗП — нестероїдні протизапальні препарати;

ПВП — повідон;

СЕ — сухий екстракт.

ВСТУП

Актуальність теми. Запальні захворювання становлять одну з основних груп захворювань порожнини рота. Найпоширеніші з них — запальні захворювання пародонту - гінгівіт, пародонтит, за даними ВООЗ виявляються у 80–100% випадків у пацієнтів віком старше 35 років, а в пацієнтів старше 50 років слугують основною причиною втрати зубів.

Пародонтит, що тривалий час протікає, може бути пов'язаний із супутніми захворюваннями, такими як, як ревматоїдний артрит, атеросклероз, гастрит, ентероколіт, діабет тощо. Також пацієнти, які страждають на гіпертонію, порушення в роботі щитоподібної залози та надниркових залоз, системним остеопорозом перебувають у групі ризику, оскільки названі захворювання здатні спричиняти зміни пародонту. Тому питання про профілактику запальних проявів порожнини рота для них актуальне.

Проаналізувавши ринок України, можна побачити невеликий асортимент засобів медикаментозної терапії запальних станів порожнини рота (особливо українських), який обмежується антисептичними, протимікробними, нестероїдними протизапальними засобами, на основі ібупрофену і диклофенаку, висока протизапальна активність яких не викликає сумнівів, однак їх застосування пов'язане з побічними ефектами і не завжди повністю знімає запальний процес у пародонті.

Відсутність на ринку засобів профілактики запальних захворювань порожнини рота обґрунтовує необхідність розробки безпечніших та ефективніших лікарських препаратів. Відомо, що високу ефективність і мінімальну побічну дію можуть мати комплекси біологічно активних речовин рослин. Серед засобів рослинного походження в останні роки увагу дослідників привертає *Boswellia serrata*, смола-камідь якої описана в Європейській Фармакопеї і яка здавна цінувалася як протизапальний засіб.

Мета дослідження. Метою дослідження даної роботи є розробка складу та технології таблеток з вмістом сухого екстракту босвелії.

Завдання дослідження.

1. Вивчити дані наукових публікацій з питань застосування екстракту босвелії в медичній практиці, а також ті, що стосуються сучасних аспектів технології таблетування.
2. На підставі аналізу даних наукових публікацій зробити підбір необхідних допоміжних речовин для створення таблеток для розсмоктування.
3. Провести оцінку фізико-хімічних і технологічних показників якості сухого екстракту босвелії.
4. Розробити та науково обґрунтувати склад корегованих оромукозних таблеток з екстрактом босвелії з використанням допоміжних інгредієнтів.
5. Розробити технологію отримання таблеток з екстрактом босвелії.
6. Визначити показники якості та встановити норми допустимих відхилень для даної лікарської форми.

Об'єкт дослідження. Сухий екстракт босвелії і таблетки, одержані на його основі.

Предмет дослідження. Розробка складу і технології таблеток на основі сухого екстракту босвелії.

Методи дослідження. При вирішенні поставлених нами задач використовувалися загальноприйняті методики ДФУ.

Практичне значення отриманих результатів. На підставі проведених комплексних фармако-технологічних досліджень було розроблено оптимальний склад і технологію таблеток з екстрактом босвелії.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота викладена на 55 сторінках машинопису, складається зі вступу, чотирьох розділів, загальних висновків, списку використаних джерел літератури. Робота ілюстрована 14 таблицями та 12 рисунками.

Список використаної літератури містить 32 джерела, у тому числі 25 іноземних авторів.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Запальні захворювання ротової порожнини: сучасні принципи профілактики і лікування

Запальні захворювання є найбільшою групою захворювань порожнини рота. Найпоширеніші з них — запальні захворювання пародонту — гінгівіт, пародонтит, а також запальні захворювання слизової і м'яких тканин порожнини рота, прикладом яких є стоматит.

Запальні захворювання пародонту [1, 2]. Гінгівіт — запалення ясен, становить близько 20% усіх захворювань пародонту. Симптомами гінгівіту є: почервоніння краю ясен, кровоточивість і набряклість, підвищена чутливість і біль.

Основною причиною виникнення гінгівіту є недостатній догляд за порожниною рота. За даними статистики, уже в дитячому віці поширеність гінгівіту сягає 80-95%, а отже, актуальною є проблема адекватного догляду, здійснюваного на регулярній основі, та профілактики запальних захворювань. Це захворювання виліковне, проте запальний процес, що виник у тканинах ясен, поступово може поширитися на всі структури пародонту: зубоясенне з'єднання і кісткову тканину зуба, що в свою чергу може призвести до розвитку пародонтиту. Цьому явищу сприяє утворення зубного нальоту. Найдрібніші фрагменти їжі, що залишаються після їжі на зубах і між ними, слугують субстратами для мікроорганізмів, які з часом проникають углиб ясен, досягають кісткової тканини, утворюють між зубом і яснами пародонтальну “кишеню”, де продовжують активно розмножуватися. У результаті хронічного бактеріального зараження виникає запалення, ясна ніби “осідають”, а зуби “подовжуються”.

Відбувається розхитування зуба, порушення його тканин а потім — втрата. У зв'язку з цим, догляд за зубами між проміжками прийомів їжі актуальний, але не завжди можливий для людей, які ведуть активний спосіб життя.

Ще однією причиною виникнення запальних захворювань порожнини рота вважають травми, що виникають унаслідок неправильного прикусу, положення зубів, неправильно розташованих або зміщених під час носіння коронок.

Зазвичай пацієнти звертаються до лікаря, коли вже присутній зубний біль, але запальні процеси ясен, які протікають тривало, без сильного болю, зазвичай не розглядають як причини для звернення до лікаря, пацієнти в більшості випадків не ставляться до них серйозно. Однак за даними ВООЗ у 80–100% випадків у пацієнтів віком старше 35 років виявляється пародонтит, у пацієнтів старше 50 років він є основною причиною втрати зубів.

Пародонтит, що тривалий час протікає, може бути пов'язаний і з супутніми захворюваннями, такими як, як ревматоїдний артрит, атеросклероз, інфекційний ендокардит, гастрит, ентероколіт, діабет. Також варто зазначити, що пацієнти, які страждають на гіпертонію, цукровим діабетом, порушеннями в роботі щитоподібної залози та надниркових залоз, системним остеопорозом перебувають у групі ризику, оскільки названі захворювання здатні спричиняти зміни пародонту. Тому питання про профілактику запальних проявів порожнини рота для них є актуальним.

Лікування і профілактика гінгівіту та пародонтиту полягає в гігієнічній обробці порожнини рота і зубів, що проводиться регулярно. Пацієнтам призначають протимікробні препарати, що уповільнюють формування мікробних скупчень і надають протизапальний ефект. Для цього використовують гель для ясен, що містить антибактеріальні активні фармацевтичні субстанції (АФС): метронідазол 1% і хлоргексидин 0,25% [1,2].

Запальні захворювання слизової та м'яких тканин порожнини рота [1, 2]. Стоматит - запальне захворювання слизової оболонки порожнини рота, його причиною можуть бути травми, інфекції, алергії та захворювання внутрішніх органів. Залежно від виду стоматиту лікування може проводитися противірусними, протигрибковими або іншими препаратами. Кандидозний стоматит, спричинений грибами роду *Candida*, розвивається переважно, коли в людини імунодефіцит. За хронічного перебігу променевої хвороби можуть виникати рецидиви стоматиту, загостренню сприяють коронки та пломби, які стають вторинно випромінювальними предметами. Для лікування стоматитів застосовують антисептичні препарати, преднізолон, у разі променевого стоматиту

призначають полоскання розчином перекису водню, біоміцину, перманганату калію.

Запальні захворювання глотки та зіву. Фарингіт і ангіна в більшості випадків розвиваються на тлі вірусної або стрептококової інфекції. Лікування проводять антибіотиками групи пеніциліну, еритроміцином, цефалексином, цефуроксимом.

Медикаментозна терапія запальних захворювань порожнини рота [1]. З антисептиків застосовують: фурацилін, 1 % розчин йодинолу, перекис водню, розчин калію перманганату, 1 % розчин етонію, 0,02% розчин хлоргексидину біглюконату. Широко застосовують препарати рослинного походження: 0,2% спиртовий розчин сангвіритрину, 1% розчин сангвіритрину, 1% спиртовий розчин хлорофіліпту, ротокан, ромазулан, настоянки евкаліпта, календули, арніки, мараславін (витяжка з полину, гвоздики, чорного перцю). Перед застосуванням спиртові розчини і настоянки розводять у 4–10 разів дистильованою водою.

За наявності гнійного ексудату в пародонтальних кишнях застосовують антибіотики широкого спектра дії (тетрациклін, лінкоміцин, еритроміцин, неоміцин тощо). Їх використовують у вигляді розчинів, суспензій, мазей, паст. Для посилення антибактеріальної дії антибіотики застосовують у поєднанні із сульфаніламидами (20–30% розчин сульфацил-натрію, мазь “Дермазин” та ін.) або протеолітичними ферментами (трипсин, териліцин, хімотрипсин), наприклад, мазь “Іруксол”.

Також часто застосовують такі препарати, що містять кілька лікарських засобів. Мазі “Оксикорт”, “Дермозолон”, “Синалар-Н”, “Гіоксизон” містять кортикостероїд і антибіотик. Мазь “Левомеколь” містить метилурацил, левоміцетин.

Застосовують засоби для стимуляції регенерації та поліпшення тканинного обміну: 10% метилурацилову мазь, сік каланхое, лінімент і сік алое; антиоксиданти: метацил, галаскорбін, вітаміни Е, Р; імуномодулятори (натрію нуклеїнат) використовують у вигляді аплікацій, ротових ванночок і для введення в кишечні ясен.

Виражену протизапальну, десенсибілізуючу та антипроліферативну дію чинять кортикостероїди (1% гідрокортизонова мазь, 0,5% преднізолова мазь) при місцевому їх застосуванні у вигляді аплікацій, втирань. Але вони протипоказані при грибкових, вірусних, паразитарних захворюваннях.

Із нестероїдних протизапальних засобів використовують 5% бутадіонову мазь (пригнічує активність медіаторів запалення), а також парацетамол, ібупрофен перорально.

Як вже було сказано вище, головною причиною запальних захворювань порожнини рота, а саме: гінгівіту, стоматиту, пародонтиту є низький рівень гігієни порожнини рота. Найважливішу роль у виникненні та розвитку захворювань відіграє профілактика. Аналіз наукових публікацій показує вузьку номенклатуру засобів медикаментозної терапії, яка обмежується антисептичними та протимікробними засобами. Однак, етіологія захворювань говорить про залучення й інших механізмів: запалення, імунних реакцій, обмінних процесів та інших, залежно від виду захворювання. Застосування нестероїдних протизапальних засобів *per os* пов'язане з побічними ефектами (ібупрофен, диклофенак) і не завжди повністю знімає процес у пародонті. Диклофенак називають “золотим стандартом” оцінки ефективності протизапальних препаратів. Висока протизапальна активність диклофенаку не викликає сумнівів, але суттєвими його недоліками стали побічні явища: розвиток гастропатій, порушення в системі крові, нейро-ендокринної регуляції тощо.

Практична відсутність засобів профілактики запальних захворювань порожнини рота обґрунтовує необхідність розробки безпечніших та ефективніших лікарських препаратів. Відомо, що високу ефективність і мінімальну побічну дію можуть мати біологічно активні речовини (БАР) рослин. Серед засобів рослинного походження останніми роками увагу дослідників привертає екстракт *Boswellia serrata*, біологічно активний комплекс і види фармакологічної дії якого розглянуто в наступному розділі.

1.2. Застосування екстракту босвелії в медицині: історія, сучасні напрямки та перспективи

Одним з найкращих джерел БАР протягом тисячоліть для людства слугує царство рослин. Номенклатура фітопрепаратів, представлених на фармацевтичному ринку України, за останні роки зросла в десятки разів. Причиною активного використання лікарських засобів рослинного походження стали ефективність і відсутність побічних реакцій, а для препаратів індивідуальних речовин — спрямованість дії. Аналіз наукових публікацій і ринку лікарських препаратів показує, що останніми роками значно підвищився інтерес вчених до босвелієвих кислот — основних активних компонентів камеде-смоли-ладану, одержуваної з дерев родини Бурзерових (*Burseraceae*) — *Boswellia* spp.

Ладан (лат. — *Olibanum*) — ароматна камеде-смола, яку отримують із дерев роду Босвелія: *Boswellia serrata*, *Boswellia sacra*, *Boswellia carterii* та ін., які ростуть в Індії, на Аравійському півострові та у Східній Африці.

Доросле дерево може дати на рік близько 1–1,5 кг жовтувато-зеленої живиці, відома як “guggul”. Смола має приємний аромат, використовується як пахощі і традиційно використовувалася в медицині як в'яжучий, стимулюючий, відхаркувальний, та антисептичний засіб, а також використовувалася при подагрі.

Історично так склалося, що *salai guggul* застосовувався для лікування захворювань кісткової тканини, ревматоїдного артрити, болю в животі, діареї, дизентерії, астми, бронхіту та інших захворювань легень, лишая, акне, виразок, пухлин, раку, дисменореї, сифілісу, для стимуляції менструації, а також як сечогінний засіб. Пліній у 1 столітті нашої ери, згадує ладан як протиотруту від болиголова. У 10-му столітті Авіценна рекомендував ладан для лікування пухлин, виразок, блювоти, дизентерії та лихоманки. У Китаї його використовували під час лікування прокази.



Рис. 1.1. Камеде-смола salai guggal

Перші дослідження смоли дерев роду Босвелія проведені Босвеллом (Boswell, 1846) і Картером (Carter, 1846), більш точні та опубліковані Бірдвудом (Birdwood, 1870). Для медичного застосування найбільш цікавою є смола від *Boswellia serrata* Roxb., яку ще кличуть “індійським ладаном”.



Рис. 1.2. Olibanum indicum

Для отримання ладану роблять глибокий, поздовжній надріз у стовбурі дерева і під ним знімають вузьку смужку кори близько 13 сантиметрів у довжину. Сік, що виділився, твердне під впливом повітря. Протягом приблизно трьох місяців, коли смола дозріває, вона набуває жовтуватого кольору, і тоді шматочки смоли зішкрібають. Сезон збору триває з травня до середини вересня [3].

Біологічно активні речовини босвелії [3, 4]. Ладан містить камедь (30–40 %), смолу (45–85 %), ефірні олії (5–9 %) і 4–5 % інших сполук. Ефіроолійна фракція

ладану представлена ефірами (приблизно 62%), спиртами (15%), монотерпенами і дитерпенами (7%).

Основними БАР босвелії вважаються пентациклічні тритерпенові кислоти: β -босвелієва, ацетил- β -босвелієва, 11-кето- β -босвелієва і ацетил-11-кето- β -босвелієва кислоти.

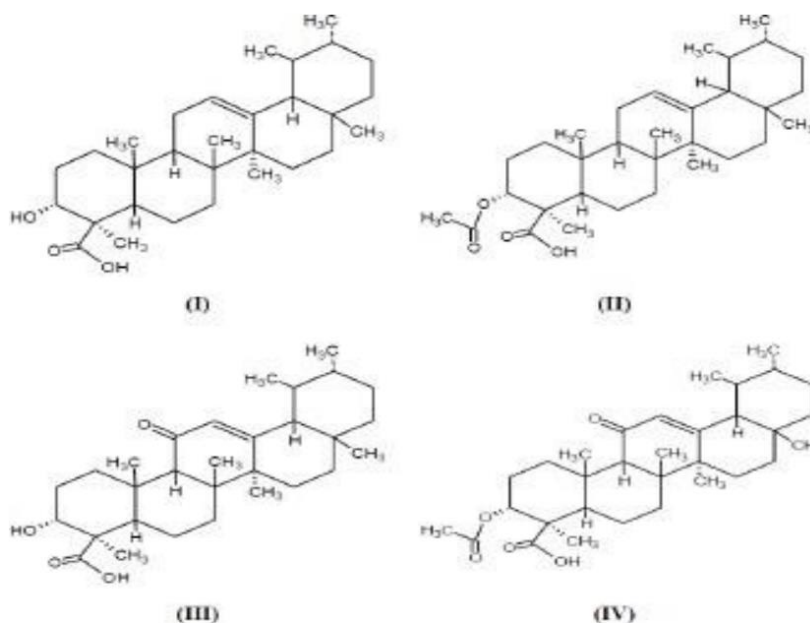


Рис. 1.3. Хімічні формули босвелієвих кислот: β -босвелієва (I), ацетил- β -босвелієва (II), 11-кето- β -босвелієва (III) і ацетил-11-кето- β -босвелієва кислоти (IV)

Смола *B. serrata* зазвичай містить до 43% босвелієвих кислот а також цукри: арабінозу, галактозу, ксилозу, галактуронову кислоту і дигітоксозу.

Стандартизовані екстракти зазвичай містять від 37,5% до 65% босвелієвих кислот.

Застосування екстракту босвелії в медицині.

Нині екстракт босвелії найчастіше застосовують у складі пероральних індивідуальних і комплексних засобів, а також мазей для лікування захворювань опорно-рухової системи. В останні роки екстракт босвелії активно вивчають із метою розширення показань до застосування.

Вивчення його фармакологічних ефектів показує перспективу застосування для лікування колітів, зокрема виразкових, хвороби Крона, деяких форм раку, як антиоксидантний і протиалергічний засіб [3, 4, 6, 7].

Протизапальна дія. У медицині Сходу босвелія здавна цінувалася як протизапальний засіб. В даний час на основі екстракту босвелії виробляють пероральні комплексні засоби та мазі для лікування захворювань опорно-рухової системи. Вивчення фармакологічних ефектів екстракту босвелії показує перспективу його застосування для лікування захворювань пародонту, деяких форм раку, захворювань кишківнику та як антиоксидантного засобу.

Камеде-смола босвелії має протизапальну, анальгетичну дію, проявляє себе як імуномодулятор, антибактеріальний, гепатопротекторний, гіполіпідемічний, проявляє антиканцерогенну дію. Екстракт босвелії перспективний як протизапальний засіб для лікування остеоартриту, ревматоїдного артрити, хронічного коліту, виразкового коліту, хвороби Крона, бронхіальної астми [8].

Артрит [9]. У подвійному сліпому, контрольованому дослідженні плацебо, продемонстровано сприятливий вплив босвелії на колінний остеоартрит. Тридцяти пацієнтам щодня давали або екстракт босвелії по 1,000 мг або плацебо в трьох розділених дозах протягом восьми тижнів. Пацієнти в першій групі відчули суттєве зменшення болю та набрякості при збільшенні діапазону руху порівняно з плацебо ($p < 0,001$).

Цікаво, що, дослідження на тваринах, видане 2001 року в журналі *Transplantation Proceedings*, показало, що босвелієві кислоти чинять настільки сильну протизапальну дію, що здатні заблокувати фактори відторгнення під час пересадки органів так само ефективно, як стероїдні препарати у великих дозах.

Виразковий коліт [10]. Лейкотрієни, як прийнято вважати, відіграють роль у запальному процесі виразкового коліту. В експерименті екстракт *Boswellia* призначали щодня пацієнтам із виразковим колітом тричі по 350 мг. У контрольній групі пацієнтам давали щодня тричі по 1 г сульфасалазину. Пацієнти, які приймали рослинний екстракт, відчули поліпшення, порівняно з пацієнтами, які приймали

сульфасалазин; у ремісію вийшли 82 відсотки пацієнтів, які приймають фітотерапію проти 75 відсотків пацієнтів, які приймають сульфасалазин.

Подальше дослідження хронічних хворих на коліт, які приймали екстракт *Boswellia* (900 мг щодня у трьох розділених дозах протягом шести тижнів) і сульфасалазин (3 г щодня в трьох розділених дозах протягом шести тижнів) підтвердило описані вище результати: з 20 пацієнтів, які приймають екстракт *Boswellia serrata*, 70% вийшли в ремісію порівняно з 4 із 10 пацієнтів (40%), які приймають сульфасалазин.

Астма [11]. У дослідженні ефективності екстракту босвелії при бронхіальній астмі 40 пацієнтів приймали 300 мг екстракту три рази щодня протягом шести тижнів, у той час як інші 40 пацієнтів приймали плацебо. Сімдесят відсотків пацієнтів першої групи продемонстрували суттєве поліпшення хвороби, оцінку якого проводили за терапевтичним ефектом та вимірюваннями параметрів функцій легень. У другій групі поліпшення спостерігали у 27 відсотків пацієнтів.

Імуномодулятор [12]. Вважається, що екстракт босвелії чинить імуномодулюючу дію і висловлюють припущення про те, що БАР рослини можуть підвищити резистентність у людей зі слабким імунітетом і змодулювати протизапальну відповідь, пов'язану з аутоімунними захворюваннями: ревматоїдним артритом і запальних захворюваннях кишківника.

Антидепресант. В ароматерапії пахощі часто використовують, щоб зняти стрес і поліпшити настрій. З цієї точки зору вважається, що босвелія здатна зменшити ознаки і депресії та занепокоєння. Однак для підтвердження цього необхідне проведення широких досліджень.

Зовнішні засоби [13]. Босвелію включають до складу мазей і кремів, що знімають подразнення шкіри після сонячних ванн, повідомляється також про антимікробну активність екстракту.

Захворювання порожнини рота. Традиційно, босвелія використовується у зубних пастах, розчинах для полоскання рота і в припарках для лікування запалень і гінгівітів. Вона здатна зменшити біль і запалення пародонту, уповільнити ріст бактерій, відповідальних за руйнування зубної тканини.

Деструктивні процеси в тканинах навколо зубів протікають активніше на тлі супутніх запальних захворювань в організмі, наприклад таких, як артрози й артрити. Для лікування цих захворювань призначають нестероїдні протизапальні засоби (НПЗП), відомі не тільки основною терапевтичною дією, але й побічними. У роботі [14] у дослідях на кроликах на експериментальному пародонтиті було проведено порівняльне вивчення протизапальної дії диклофенаку та босвелієвих кислот з екстракту босвелії. Виявилося, що ефективність застосування екстракту босвелії при лікуванні запальних захворювань пародонту співставна з ефективністю широко застосовуваного диклофенаку. Обидва препарати чинили приблизно однакову за ефективністю дію, що полягає в зменшенні запалення в пародонті та в суглобових тканинах. В експерименті і екстракт босвелії і диклофенак сприяли зниженню запального процесу в пародонті та помірній активації процесу побудови кісткової тканини. Прийом препаратів прискорював ліквідацію ясенної кишені та запальної інфільтрації ясен, помірно активував побудову кісткової тканини. Порівняння зазначених побічних ефектів показало безсумнівну перевагу рослинного препарату. Застосування диклофенаку, на відміну від босвелієвих кислот, призводило до зниження в периферичній крові вмісту еритроцитів, тромбоцитів, гемоглобіну та кольорового показника еритроцитів, розвивався анемічний стан.

Ба більше, автори досліджували ефективність цих двох препаратів на особах, які страждають на запалення пародонту в поєднанні із запаленням суглобової тканини колін. Використання диклофенаку та босвелієвих кислот показало приблизно однакову протизапальну дію, що полягає в прискоренні ліквідації запалення як у тканинах пародонту, так і в суглобах. Позитивний ефект цих препаратів проявлявся у зникненні запалення м'яких тканин, гальмуванні резорбції кісткової тканини та активації остеобластів.

Дозування [15]. Стандартизовані екстракти босвелії, що випускаються різними фірмами-виробниками, будучи концентрованими витяжками, містять, як правило, від 37,5% до 65% босвелієвих кислот. Прийом по 200–400 мг тричі на день

є стандартною дозою, згідно з IntelliHealth.com, але в разі хвороби Крона доза є вищою і сягає 1,200 мг тричі на день протягом максимум восьми тижнів.

Токсичність [16]. Дослідження токсичності Boswellia на щурах і приматах не показали патологічних змін у гематологічних, біохімічних, або гістологічних параметрах у дозах до 1,000 мг/кг. LD50 становила від > 2 g/kg.

Побічні реакції [15]. Визнано, що у босвелієвих кислот менше негативних ефектів, ніж у широко застосовуваних нестероїдних протизапальних засобів і кортикостероїдів. Один із найпоширеніших побічних ефектів екстракту Boswellia serrata, коли її використовують у рекомендованих дозах — це помірні шлунково-кишкові розлади: нудота, печія, біль у животі, відчуття здуття або діарея.

Лікарська взаємодія [15]. Відомі випадки взаємодії Boswellia serrata з деякими лікарськими речовинами, а також збільшення їхніх ефектів або токсичності при спільному прийомі. До таких лікарських засобів належать деякі протиастматичні лікарські засоби (монтелукаст), дія яких посилюється у присутності босвелієвих кислот.

Оскільки босвелія регулює ліпідний обмін, вона здатна також посилювати ефекти препаратів, що знижують рівень холестерину.

Вона також може посилювати дію протигрибкових препаратів.

При одночасному прийомі НПЗП здатні негативно впливати на дію босвелії, зменшуючи її позитивний вплив. Антипроліферативні протиракові препарати, можуть посилювати дію або токсичність Boswellia.

Boswellia може впливати на реологічні властивості крові, що слід враховувати при одночасному прийомі з іншими лікарськими засобами з подібним ефектом (аспірин, ібупрофен, варфарин, гепарин), щоб уникнути ризику кровотечі. Серйозних побічних ефектів або взаємодій з іншими лікарськими засобами до теперішнього часу не відомо.

Механізми дії. Широка фармакологічна дія біологічно активного комплексу босвелії вивчається з метою визначення механізмів її дії. Нижче наведено інформацію про відомі на даний час біохімічні аспекти впливу босвелієвих кислот на патологічні механізми деяких захворювань.

Boswellia інгібує людську лейкоцитарну еластазу, яка може бути залучена до патогенезу емфіземи, стимулює секрецію слизу і таким чином може відігравати певну роль у патогенезі муковісцидозу та хронічного бронхіту [17, 18]. Босвелієві кислоти та тритерпеноїди також виявляють інгібуючий ефект проти клітин лейкемії.

Нестероїдні протизапальні препарати здатні спричиняти порушення глікозоаміногліканового синтезу, прискорюючи суглобове пошкодження при артритах [19]. У роботі [20] вивчали вплив екстракту *Boswellia* порівняно з кетопрофеном на метаболізм глікозоаміногліканів. Екстракт *Boswellia* значно зменшував деградацію глікозоаміногліканів порівняно з НПЗП, які, у свою чергу, спричиняли навіть зменшення вмісту глікозоаміногліканів у тканині.

РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Об'єкти дослідження

Для розробки складу та технології таблеток з екстрактом босвелії використовували наступні матеріали:

2.1.1. Лікарська речовина

Екстракт босвелії відповідає стандарту фірми виробника, Nature's Answer.

У роботі використовували стандартизований екстракт босвелії з вмістом не менше 65% босвелієвих кислот. Являє собою порошок світло-коричневого кольору, з вираженим характерним смолистим запахом ладану, специфічним терпким смаком. Не розчиняється у воді, розчиняється в етиловому спирті, хлороформі, метиловому спирті. Вологість менше 6%, вміст важких металів менше 10 ррт. Основні діючі речовини — босвелієві кислоти, їхні формули та фармакологічна дія екстракту описані в розділі 1.

2.1.2. Допоміжні речовини, які використовувалися

Маніт PEARLITOL® SD [32].

Багатофункціональний наповнювач для фармацевтичних препаратів. Виробляється компанією Roquette шляхом каталітичного гідрування D-фруктози, одержуваної, в свою чергу, з інвертного цукру або крохмалю.

Опис і властивості: білий, без запаху, кристалічний порошок зі слабким солодким смаком, характеризується гарною здатністю до пресування, високою текучістю, низькою гігроскопічністю, хімічно стабільний. Призначений як наповнювач і сухе сполучне при прямому пресуванні, для вологого/сухого гранулювання, корекції смаку, у складах для розсмоктування, жувальних і

шипучих. Низько калорійний, рекомендується до використання в препаратах для діабетиків.

Мальтум Interson [32].

За своїми фізико-хімічними та органолептичними властивостями мальтит дуже близький до сахарози тому, легко може замінити сахарозу в багатьох традиційних виробництвах без зміни рецептур і технологічних режимів.

Використовують як наповнювач для таблеток і порошкоподібних форм, для покриттів таблеток, для виготовлення шипучих таблеток і таблеток для розсмоктування, підсолоджувач для жувальної гумки.

Фізико-хімічні характеристики: білий кристалічний кристалічний порошок, без запаху, солодкого смаку, не гігроскопічний, стабільний, розчинність при 20 °C у воді дорівнює 153 г/100 мл. Низькокалорійний, використовують в препаратах для діабетиків.

Сахароза пресована Compri Sugar® [32].

Сахароза для прямого пресування зі спеціальними властивостями для різних застосувань. Вона розроблена для фармацевтичної промисловості для додавання в пресовані продукти, зокрема, у таблетки. Сировиною для її виробництва є дрібноподрібнена сахароза.

Фізичні та хімічні властивості: не гігроскопічна, стабільна, висока текучість, механічна міцність, швидке розчинення/розпадання, добре пресується. Призначена в як наповнювач і сухий сполучний компонент при прямому пресуванні, для вологого/сухого гранулювання, корекції смаку, у складах таблеток для розсмоктування, а також жувальних і шипучих.

Лактоза, Now Foods [32].

Лактоза — молочний цукор. Молекулярна формула — $C_{12}H_{22}O_{11}$. Порошок білого кольору, густиною 1,525г/см, з температурою плавлення 222,8° C. Розчинність у воді 21,6 г/100 мл. Лактоза являє собою дисахарид, гідролізується до глюкози і галактози. Застосовується у фармацевтичній технології твердих лікарських форм як наповнювач.

Ксиліт Now Foods [32].

На вигляд це безбарвні кристали. Брутто-формула $C_5H_{12}O_5$. Молекулярна маса 152.14, температура плавлення 94 °С, температура кипіння 216 °С. Розчинний у воді, метанолі, піридині, оцтовій кислоті, етиловому спирті; не розчинний у діоксані, діетиловому ефірі, н-бутанолі. Гігроскопічний. Солодкість по відношенню до 2% розчину сахарози складає 0,85–1,2. Отримують каталітичним гідруванням ксилози. Використовується як наповнювач, коригент смаку у фармацевтичній технології, у дієтичному харчуванні (розщеплюється в організмі без участі інсуліну).

Мальтодекстрин Lycatab DSH [32].

Містить глюкозу, мальтозу, оліго- та полісахариди. Призначений для вологої грануляції. Цей тип крохмалю повністю розчиняється в холодній воді та має високу змочуваність. До складу гранульованої суміші вводиться у вигляді 50% розчину або змішується безпосередньо з іншими інгредієнтами перед зволоженням від 2–10% від загальної маси.

Прежелатинізований кукурудзяний крохмаль Lycatab®C [32].

Частково розчинний у холодній воді. Забезпечує твердість і покращує розпадання таблетки, використовують для вологої грануляції.

Полівідон XL [32].

Легкий порошок білого кольору, з вологістю не більше 5%. Не токсичний, є солубілізатором. Застосовується в медицині як субстанції у складі детоксикаційних засобів, включно з антидотами.

Полівідон Kollidon CL [32].

Однією з основних властивостей даного ПВП є його абсолютна нерозчинність у всіх розчинниках, які зазвичай використовують. На відміну від інших сполук, його здатність до набухання є оборотною. Це означає, що після циклу змочування і висушування його здатність до набухання зберігається. У медицині застосовується як субстанція для виробництва детоксикаційних засобів, включно з антидотами, для інтоксикацій різної етіології: ракової, алкогольної, при інфекціях, недостатності печінки та нирок, опікової та променевої хвороби, тощо.

Магнію стеарат UNIFLOW [32].

Тонко подрібнений білий порошок з сіруватим або жовтуватим відтінком, злегка мильний на дотик. Розчиняється в етиловому спирті при нагріванні, розчиняється в оліях, практично не розчиняється у воді. Температура плавлення 88 °С, густина: 1,02 г/см³.

У фармацевтичній технології використовується як ковзний компонент таблеткової маси, що перешкоджає її налипанню на пуансони і стінки матриці, полегшує виштовхування таблетки з матриці і знімає електростатичний заряд із частинок порошку або грануляту, покращуючи їхню текучість.

Аеросил Syloid 244 [32].

Дуже легкий, білий, високодисперсний, мікронізований порошок з великою питомою поверхнею, що має виражені адсорбційні властивості.

Ефірна олія м'яти виробника STYX.

Основні компоненти: карвакрол, ментол, пінен, терпінен, ментилацетат, цинеол, лімонен, тимол, неоментол. Олія м'яти має тонізуючу властивість.

Ефірна олія грейпфрута виробника STYX.

Основними хімічними компонентами ефірної олії грейпфрута є гераніол, лімонен, ліналоол, мірцен, пінен, цитраль. Олія грейпфрута жовтуватого кольору, за консистенцією тягуча.

Ефірна олія шавлії виробника STYX.

До складу ефірної олії шавлії входять: камфени, пінени, лімонен, камфора, парацимол, цинеол, борнеол, ліналоол і терпінеол.

Ментолова олія 1% виробника Leda.

Склад: розчин ментолу у вазеліновій олії. Безбарвна масляниста рідина зі слабким запахом ментолу. Фармакологічні властивості: ментол спричиняє подразнення нервових закінчень, що супроводжується відчуттям холоду, легкого печіння і поколювання, чинить слабку місцеву знеболювальну і антисептичну дію.

При сублінгвальному прийомі чинить рефлекторну коронародилатуючу, венотонізуючу, антиангінальну і аналгетичну дію. Дія в основному зумовлена рефлекторними реакціями, пов'язаними з подразненням чутливих рецепторів

слизових оболонок, і стимуляцією утворення та вивільнення ендогенних біологічно активних речовин (енкефалінів, ендорфінів, пептидів, кінінів), що беруть участь у регуляції больових відчуттів і проникності судин. Подразнюючи рецептори слизової оболонки порожнини рота, спричиняє розширення спазмованих коронарних судин.

2.2. Методи досліджень

Визначення гранулометричного складу порошкоподібних матеріалів проводили за допомогою набору сит згідно методу “Ситовий аналіз” відповідно до ДФУ 2.0 Т.1 п. 2.9.12.

Насипну густину та густину після усадки порошку визначали на пристрої для вібраційного ущільнення порошків 545Р-АК-3 Маріупольського заводу технологічного устаткування, згідно методів, зазначених в ДФУ 2.0 Т.1 п. 2.9.34.

Визначення текучості порошку проводять на вібропристрої для зняття характеристик сипучих матеріалів ВП12А МЗТО, відповідно до методу “Лійки з вібропристроєм” згідно ДФУ 2.0 Т.1 п. 2.9.16.

Визначення кута природного укосу проводили згідно ДФУ 2.0 Т.1 п. 2.9.36.

Визначення вологовмісту. Вологовміст визначали за допомогою лабораторного приладу для виміру вологи (AND MS); визначення — гравіметрично, за різницею в масі до і після висушування наважки досліджуваного матеріалу.

Визначення гігроскопічності. Вологовміст визначали за методикою, описаною раніше. Потім точну наважку поміщали в сухий бюкс, закривали кришкою і зважували з точністю до 0,0001 г. Відкритий бюкс поміщали в ексикатор, на дно якого заливали насичений розчин амоній нітрату і витримували в термостаті при температурі 20 °С. За таких умов відносна вологість парів в ексикаторі становила близько 65%, що дає змогу моделювати стандартні умови.

Через рівні проміжки часу бюкс виймали з ексикатора, закривали кришкою і зважували і вже на підставі отриманих результатів розраховували вологовміст зразка.

Величини насипної густини закладені в основу розрахунку *індексу Hausner та індексу Carr* [21, 22, 23], за величинами яких рекомендується оцінювати здатність до пресування.

Формули (2.1 і 2.2) розрахунку індексів:

$$\text{Індекс Hausner (H)} \quad H = \frac{P_y}{P} \quad (2.1)$$

де H — індекс Hausner;

P_y — насипна густина після усадки;

P — насипна густина.

$$\text{Індекс Carr} \quad J = \frac{100 \cdot (P_y - P)}{P_y} \quad (2.2)$$

де J — індекс Carr;

P_y — насипна густина після усадки;

P — насипна густина.

Зовнішній вигляд і середню масу, визначали за методикою ДФУ 2.0 [24]. Відхилення від середньої маси таблеток не має перевищувати $\pm 5\%$.

Таблетування проводили на таблетковому пресі “НТМ” виробництва Маріупольського заводу технологічного устаткування.

Отримані таблетки проходили випробування *на розпадання*, ДФУ 2.0 Т.1 п. 2.9.1. Визначення розпадання проводили на приладі “хитний кошик” Пр-р 545 РАК за температури 37°C з кришечками, використовуючи, як середовище воду очищену.

Визначення міцності на стираність проводили відповідно до ДФУ 2.0. Т1. п. 2.9.7. “Стираність таблеток без оболонки” при швидкості 25 обертів за хвилину.

Стійкість таблеток до роздавлювання проводили відповідно до ДФУ 2.0. Т1. п. 2.9.8.

Змочуваність визначали згідно з ДФУ 2.0 Т.1 п. 2.9.1. “Змочуваність пористих твердих речовин і порошків”.

РОЗДІЛ 3.

ОРГАНОЛЕПТИЧНИЙ КОНТРОЛЬ І ВИВЧЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ЕКСТРАКТУ БОСВЕЛІЇ

Екстракт босвелії, використаний у цій роботі, за показниками якості відповідав внутрішньому стандарту фірми виробника і призначений для виробництва біологічно активних добавок та зовнішніх форм. У сертифікаті якості передбачено показники: органолептичні (смак, колір, запах), вміст босвелієвих кислот, вологість, розміри часток, важкі метали, радіонукліди, а також мікробіологічна чистота. Безперечно, доцільним є більш детальне вивчення характеристик екстракту, результати якого наведено в цьому розділі.

3.1. Опис та органолептичні характеристики екстракту босвелії

Даний екстракт є порошком світло-коричневого кольору, з вираженим характерним смолистим запахом ладану, гіркуватим терпким смаком.



Рис. 3.1. Зовнішній вигляд екстракту босвелії

3.2. Вивчення технологічних характеристик екстракту босвелії

Сухі рослинні екстракти в більшості випадків мають незадовільні технологічні характеристики: вони являють собою дрібні, аморфні, схильні до злипання, гігроскопічні порошки, які важко пресуються, мають погану текучість. Текучість, насипна густина і пресованість є важливими характеристиками в технології таблетування, визначають швидкість роботи таблеткового преса, його продуктивність і властивості отриманих таблеток. Результати вивчення технологічних характеристик екстракту босвелії наведено в таблиці 3.1, фракційний склад наведено на рис 3.2.

Таблиця 3.1

Технологічні характеристики сухого екстракту босвелії

Параметри	Результати
Зовнішній вигляд	Дрібний аморфний порошок
Вологовміст, %	$2,06 \pm 2,0\%$
Насипна густина до усадки, г/см ³	$0,24 \pm 2,1\%$
Насипна густина після усадки, г/см ³	$0,35 \pm 1,9\%$
Текучість, г/с	Відсутня
Кут природного укосу, °	64 ± 1
Індекс Карра	33,2
Індекс Гауснера	1,5

Екстракт босвелії являє собою дрібний порошкоподібний аморфний порошок із характерним запахом і смаком. Згідно документації виробника, всі частинки екстракту повинні проходити через сито 40 меш (отвір не більше 0,422 мм). За даними ситового аналізу, $9 \pm 1\%$ частинок екстракту мали розмір понад 0,5 мм, і тільки $15 \pm 1,2\%$ від 0,5 до 0,25 мм, решта $75 \pm 1,4\%$ проходили через сито 0,25 мм.

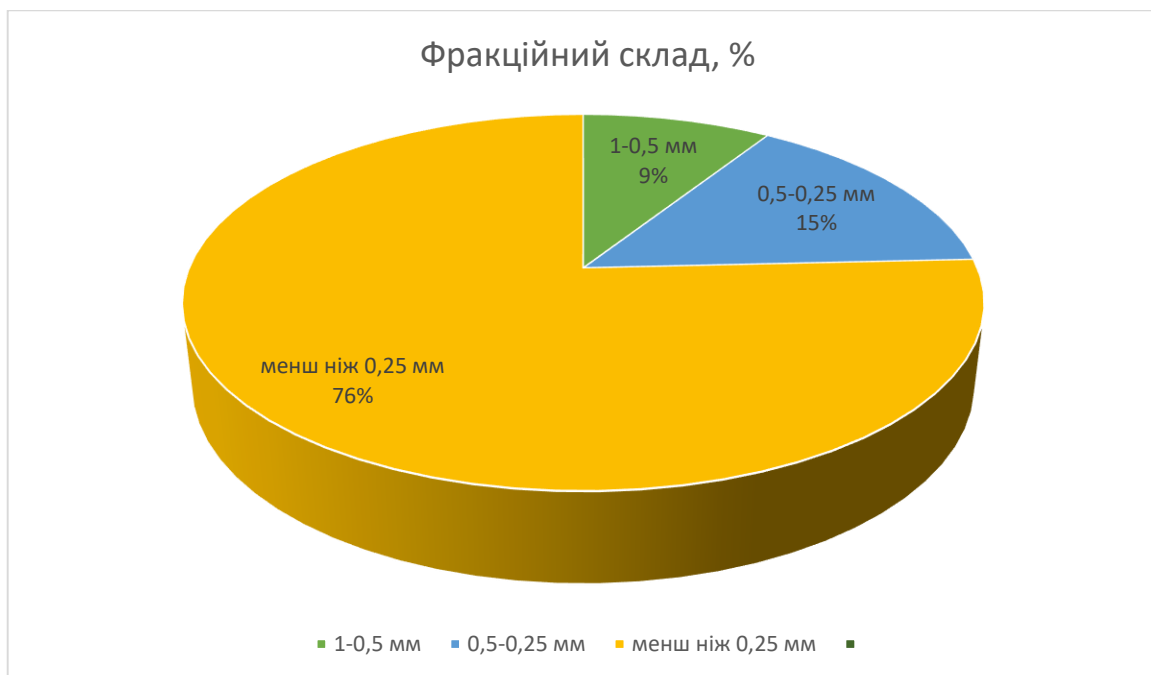


Рис. 3.2. Фракційний склад порошку екстракту екстракту босвелії

Текучість екстракту босвелії практично дорівнює нулю, скоріш за все, через високу когезію частинок одна до одної. Кут природного укосу складає $64 \pm 1^\circ$, частинки порошку — дрібні, об'ємні, з відносно рівною поверхнею, легкі, насипна густина до усадки становила $0,24 \text{ г/см}^3$, після усадки — $0,35 \text{ г/см}^3$, що пояснює незадовільні технологічні властивості порошку. Про погані технологічні характеристики свідчать розраховані індекс Гауснера та індекс Карра, які становили 1,5 і 33,2 відповідно.

Під час виробництва лікарської форми і складання технологічної схеми одними з визначальних факторів є фізико-хімічні характеристики субстанції. Для з'ясування можливості зволоження екстракту, а також впливу вологи на його властивості визначили крайовий кут змочування і вологопоглинання за методиками, описаними в розділі 2.

За даними виробника використаний у роботі екстракт босвелії отримано із застосуванням як екстрагента 80% метилового спирту. Екстракт розчиняється в хлороформі, етиловому спирті й не розчиняється у воді. До того ж визначений у цій роботі крайовий кут змочування водою очищеною становить $64 \pm 1^\circ$, що дає з одного боку підставу вважати відсутність процесів деструкції біологічно активних

компонентів екстракту при змочуванні водою в процесі гранулювання, з іншого неможливість використання цього зволожувача для гранулювання чистого екстракту.

Вивчення вологопоглинання екстракту, витриманого при кімнатній температурі і 65% вологості за методикою описаною в розділі 2, показало, що екстракт не має високої гігроскопічності. Отримані результати наведено на рис. 3.3.

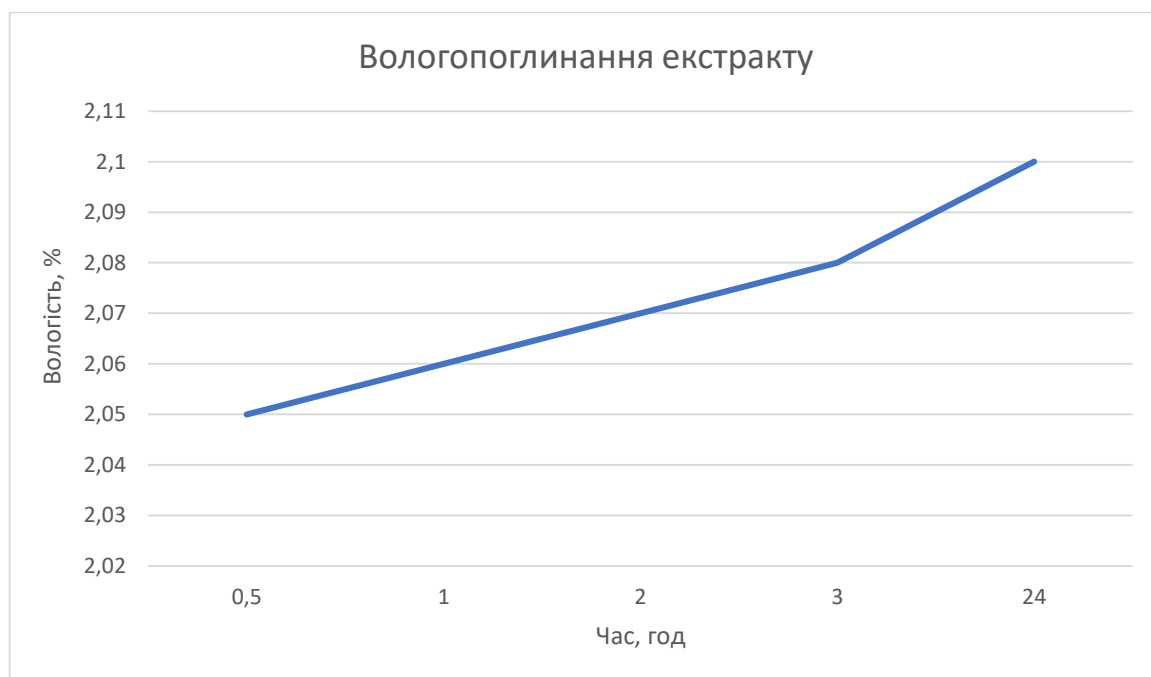


Рис. 3.3. Вологопоглинання сухого екстракту босвелії

Підбиваючи підсумки, можна дійти до висновку, що технологічні характеристики екстракту визнано незадовільними, визначений індекс Гауснера та індекс Карра, склали 1,5 і 33,2 відповідно, що слугує обґрунтуванням для їх поліпшення в процесі технології отримання лікарської форми. Стійкість до поглинання вологи, погана змочуваність, обґрунтовують необхідність включення допоміжних речовин у разі застосування вологої грануляції. Також було встановлено, що екстракт має характерний смак і запах, які потребують корекції.

РОЗДІЛ 4.

РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК ДЛЯ РОЗСМОКТУВАННЯ З ЕКСТРАКТОМ БОСВЕЛІЇ

Оромукозні таблетки мають відповідати всім фармакопейним вимогам, мати приємний (або принаймні не неприємний) смак, запах, мати привабливий зовнішній вигляд. Після розчинення (розсмоктування) у ротовій порожнині не повинно залишатися неприємних на смак частинок ЛФ, що не розчинилися. Важливу роль відіграють органолептичні характеристики — смак, запах, зовнішній вигляд, вони не повинні викликати негативну реакцію пацієнта і будучи важливими факторами в забезпеченні високого ступеня комплаєнтності, є запорукою успіху медикаментозної терапії, а також роблять певний внесок у маркетингову стратегію.

Ефективність таблеток для лікування захворювань пародонту безпосередньо залежить від часу перебування їх у ротовій порожнині, який за рекомендацією стоматологів має становити близько 10–15 хвилин.

Відповідно до мети даної роботи було обґрунтовано показники якості отриманих таблеток. Первинну оцінку проводили за показниками: зовнішній вигляд, смак, міцність таблеток і випробування на розпадання. Час знаходження ЛЗ для лікування захворювання слизової порожнини рота — важливий показник, що забезпечує ефективність терапії. Тому для більш повної характеристики розроблюваної технології технологу необхідний лабораторний показник для тестування отриманих зразків, за яким можна хоча б орієнтовно цінувати одну з головних характеристик — час розсмоктування, таким показником було обрано випробування на розпадання. Для порівняння нами в стандартних фармакопейних умовах визначено розпадання таблеток для розсмоктування, які вже є на ринку. У таблиці 4.1 наведено порівняльні дані.

Час розпадання таблеток для розсмоктування

Назва лікарського засобу	Середній час розпадання, с	Умови проведення експерименту
Лісобакт	692 ± 11	прилад “хитний кошик” Пр-р 545 РАК Фосфатний буферний розчин рН = 6,8 t = 37°C
Шавлія	588 ± 9	
Лорасепт-Евкалипт	410 ± 8	
Т-Септ	980 ± 8	
Гексаліз	991 ± 12	

З даних таблиці можемо зробити висновок, що для більшості вивчених зразків час розпадання склав від 6 до 16 хвилин.

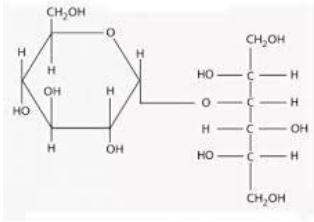
4.1. Розробка складу таблеток з екстрактом босвелії

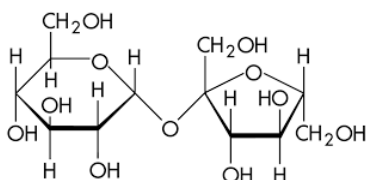
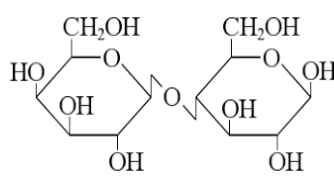
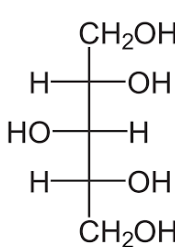
Допоміжні речовини. Під час вибору допоміжних речовин орієнтувалися на те, що, крім забезпечення прямого пресування, речовини повинні корегувати специфічний смак екстракту і повністю розчинятися. Назви використаних у роботі допоміжних речовин та їхній опис представлено в таблиці 4.2.

Вивчення технологічних характеристик допоміжних речовин.

У технології таблетування основними характеристиками вважаються текучість, насипна густина і здатність до пресування. Ці характеристики визначають ритмічність і швидкість роботи таблеткового преса, а отже, його продуктивність. Крім технологічних умов, текучість визначає однорідність маси і щільність самих таблеток.

Характеристика допоміжних речовин для прямого пресування

Торгова назва	Склад, формула	Характеристика
1	2	3
Маніт PEARLITOL® 100 SD	Маніт $ \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{HC}-\text{OH} \\ \\ \text{HC}-\text{OH} \\ \\ \text{HO}-\text{CH} \\ \\ \text{HO}-\text{CH} \\ \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array} $	Шестиатомний спирт, безбарвні кристали, солодкі на смак, добре розчинний у воді. Відомий як осмотичний діуретик. Підсолоджувальні властивості: приблизно 40% від солодкості сахарози.
Мальтит Interson	Мальтит або мальтит 	Натуральний цукрозамінник, одержуваний із крохмалю, дозволений до застосування у всіх країнах світу, харчова добавка E 965. Солодкість: приблизно 95% від сахарози. Має охолоджувальний ефект.

1	2	3
Сахароза пресована Comprì Sugar®	Сахароза, желатин (зв'язувач) 	Сахароза — буряковий або тростинний цукор, дисахарид, що складається з молекули α -глюкози та β -фруктози. Желатин — поліпептид тваринного походження.
Лактоза Now Foods	Лактоза 	Дисахарид, міститься в молоці та молочних продуктах. Молекула лактози складається із залишків молекули глюкози та молекули галактози. Недоліком лактози є її непереносимість, зумовлена нестачею ферменту лактози.
Ксиліт Now Foods	Ксиліт 	Багатоатомний спирт (пентит). За калорійністю ксиліт близький до цукру (3,67 Ккал/г у ксиліту і 4 Ккал/г у цукру). У харчовій промисловості широко застосовується в дієтичних продуктах для хворих діабетом, відомий як харчова добавка E967.

Текучість залежить від форми і рельєфу поверхні частинок порошків, а також від фракційного складу і вологості. Ці характеристики багато в чому визначають ще один показник якості маси, що таблетується, а саме — насипну густину. Відповідно до умов роботи таблеткового преса прийнято визначати насипну густину до і після усадки. Величини насипної густини закладені в основу

розрахунку індексу Hausner і індексу Carr, які використовуються для кількісної оцінки технологічних характеристик порошків. Результати вивчення технологічних властивостей допоміжних речовин наведено в таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

Технологічні характеристики допоміжних речовин

Назва допоміжної речовини	Текучість, г/с	Насипна густина, г/мл	Насипна густина після усадки, г/мл	Кут природного укося, градус	Вологість, %
Лактоза Now Foods	$6,8 \pm 0,2$	$0,61 \pm 0,03$	$0,72 \pm 0,01$	32 ± 1	$1,1 \pm 0,05$
Ксиліт Now Foods	$7,9 \pm 0,1$	$0,57 \pm 0,04$	$0,63 \pm 0,03$	34 ± 2	$0,71 \pm 0,06$
Мальтит Interson	Відсутня	$0,53 \pm 0,01$	$0,64 \pm 0,02$	77 ± 1	$0,22 \pm 0,03$
Маніт PEARLITOL® 100 SD	$5,8 \pm 0,1$	$0,48 \pm 0,01$	$0,57 \pm 0,02$	40 ± 2	$0,96 \pm 0,05$
Сахароза пресована Compri Sugar®	$8,6 \pm 0,3$	$0,63 \pm 0,05$	$0,66 \pm 0,01$	33 ± 2	$0,66 \pm 0,02$

З даних, наведених у таблицях 4.3 і 4.4 видно, що практично всі обрані допоміжні речовини мають задовільні характеристики текучості, за винятком мальтиту, який майже не висипався з лійки, і мав кут укося близько 77 ± 1 градусів. Для більш повної, комплексної оцінки технологічних характеристик сипучих порошкоподібних матеріалів розраховано (середнє значення за трьома вимірами)

індекси Hausner, Carr і їхні величини для досліджуваних інгредієнтів, які наведено в таблиці 4.4.

Таблиця 4.4

Величини індексів Hausner, Carr та відповідна їм оцінка технологічних характеристик допоміжних інгредієнтів

Назва допоміжної речовини	Індекс Hausner	Індекс Carr	Оцінка здатності до пресування
Лактоза Now Foods	$1,22 \pm 0,02$	$15,27 \pm 0,03$	середня
Ксиліт Now Foods	$1,11 \pm 0,02$	$9,52 \pm 0,01$	відмінна
Мальтит Interson	$1,20 \pm 0,03$	$17,18 \pm 0,03$	середня
Маніт PEARLITOL® 100 SD	$1,18 \pm 0,01$	$15,78 \pm 0,02$	середня
Сахароза пресована Compri Sugar®	$1,05 \pm 0,04$	$4,54 \pm 0,05$	відмінна

Розраховані індекси Гауснера і Карра показали, що ксиліт Now Foods і сахароза пресована Compri Sugar® мають дуже гарну здатність до пресування, а лактоза Now Foods, мальтит Interson, і маніт PEARLITOL® 100 SD — середню. Безсумнівно обрані допоміжні речовини, зокрема ксиліт Now Foods і сахароза пресована Compri Sugar® здатні суттєво поліпшити текучість і пресування таблеткової маси при змішуванні з іншими компонентами, що вкрай важливо для прямого пресування.

Для більш детальної характеристики визначено гранулометричний склад допоміжних речовин, отримані результати наведено в табл. 4.5 і на рис. 4.1.

Таблиця 4.5

Гранулометричний склад допоміжних речовин

Назва ДР	Гранулометричний склад, %			
	Більш 1мм	1–0,5мм	0,5–0,25 мм	Менше 0,25 мм
Ксиліт Now Foods	0	14 ± 1	63 ± 3	23 ± 2
Мальтит Interson	33 ± 2	55 ± 3	8 ± 1	4 ± 1
Сахароза пресована Compri Sugar®	11 ± 2	53 ± 2	29 ± 2	7 ± 1
Лактоза Now Foods	0	0	15 ± 2	85 ± 3
Маніт PEARLITOL® 100 SD	0	0	0	100

Порівняння фракційних складів свідчить про те, що сахароза пресована Compri Sugar® і мальтит Interson мають більші частинки, ніж ксиліт Now Foods. Так домінуючою фракцією для перших двох речовин є фракція розмірами понад 0,5 мм (88,2% і 64% відповідно), основна фракція ксиліту має розміри від 0,25 до 0,5 мм (63,3%). Вузкий діапазон розмірів є однією з причин високого показника текучості. Однак фракційні склади допоміжних компонентів не відповідають гранулометричному складу екстракту, що може слугувати причиною

розшарування їхніх сумішей і обґрунтовувати необхідність проведення гранулювання таблеткової маси.

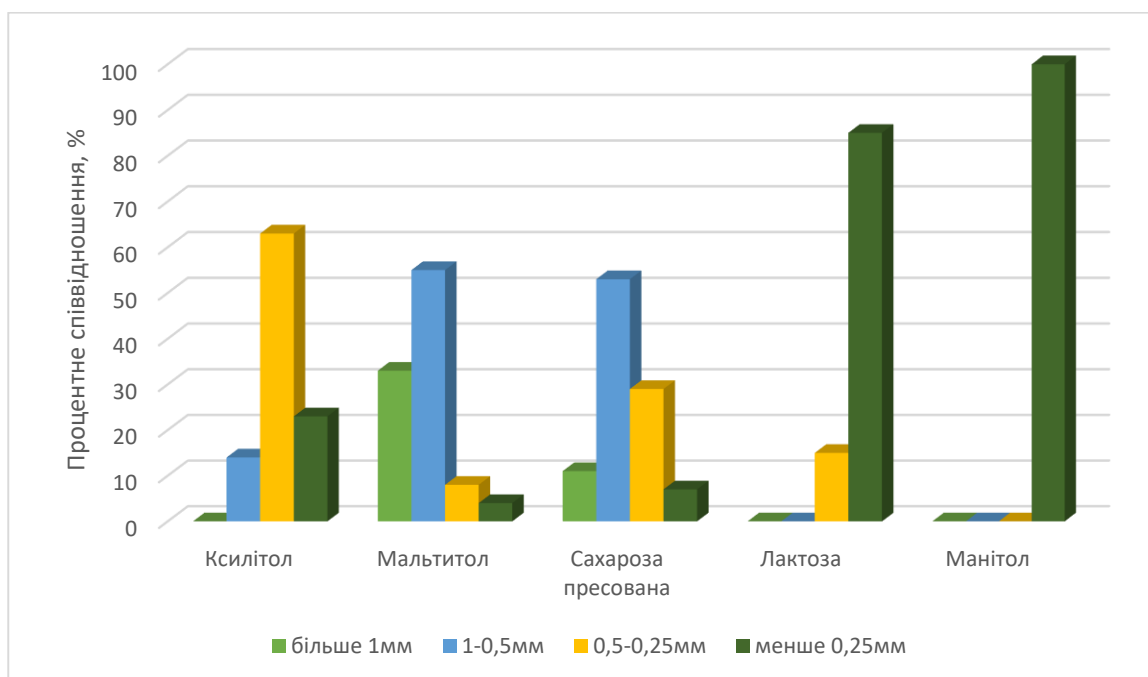


Рис. 4.1. Гранулометричний склад допоміжних речовин

Вивчення можливості застосування технології прямого пресування.

Низькі технологічні характеристики екстракту поставили під сумнів можливість застосування прямого пресування для одержання таблеток, однак, беручи до уваги простоту цієї технології, її використовували в лабораторних умовах під час розроблення складу коригентів.

Головною метою розробки ЛФ є обґрунтування рецептури та вибір технологічної схеми. Суміші екстракту і допоміжних речовин таблетували на ручному гідравлічному пресі. За даними досліджень, доза екстракту босвелії становила 0,1 г, маса таблеток — 0,3 г. Як допоміжні речовини використовували: цукри (лактозу, сахарозу) і багатоатомні спирти (маніт, мальтит, ксиліт) провідних виробників. Показники якості отриманих таблеток наведено у табл. 4.6.

Показники якості таблеток з екстрактом босвелії, отриманих прямим пресуванням

Показник	Результати дослідження, допоміжна речовина				
	Маніт PEARLITOL® 100 SD	Лактоза Now Foods	Мальтит Interson	Сахароза пресована Compri Sugar®	Ксиліт Now Foods
Стійкість таблеток на роздавлювання, Н	53 ± 4	27 ± 2	63 ± 2	92 ± 3	77 ± 2
Стираність, %	$99,8 \pm 0,1$	$99,4 \pm 0,1$	$99,9 \pm 0,1$	$99,9 \pm 0,1$	$99,8 \pm 0,1$
Час розпадання, с	61 ± 11	30 ± 12	1058 ± 23 (близько 18 хв)	2323 ± 20 (близько 38 хв)	1279 ± 15 (близько 21 хв)
Час розсмоктування, с	324 ± 12	181 ± 11	1177 ± 22	2621 ± 33	2351 ± 34

Усі отримані зразки таблеток мали гладку однорідну поверхню, рівні краї без недоліків. Фармакопейні показники якості коливалися залежно від допоміжних речовин, що входили до складу. Визначено характер впливу допоміжних речовин на показники якості таблеток з екстрактом босвелії, отриманих прямим пресуванням. Час розпадання для зразків, отриманих із застосуванням лактози, маніту і сахарози становив 30 ± 12 с, 61 ± 11 с і 2323 ± 20 с відповідно. Стійкість до роздавлювання — 27 ± 2 , 53 ± 4 і 92 ± 3 Н. Виявлені тенденції впливу корелювали з результатами визначення часу розсмоктування, визначеного добровольцями (10 визначень), він становив 181 ± 11 с, 324 ± 12 с і 2621 ± 33 с. Стираність таблеток у всіх випадках відповідала нормам ДФУ.

Швидше за інших розпадалися зразки на маніті PEARLITOL® 100 SD (61 ± 11 с) та лактозі Now Foods (30 ± 12 с), тому ці допоміжні речовини можна рекомендувати для отримання таблеток негайного вивільнення.

Таблетки, отримані на мальтиті Interson мали задовільні величини міцності, стирання і час розпадання та розсмоктування, близький до необхідного — близько 18 хв. Міцність і стираність таблеток на ксиліті також відповідали вимогам ДФУ, час розпадання досягав 21 хв, що також було близько до необхідного.

Зразок, отриманий на сахарозі Comprì Sugar® показав час розпадання 2323 ± 20 с (близько 39 хв).

Таким чином, на підставі отриманих даних допоміжні речовини мальтит Interson, ксиліт Now Foods, сахароза пресована Comprì Sugar® визнано перспективними для подальших досліджень.

Здатність поглинати вологу є важливим показником лікарської форми, що значною мірою визначає її стабільність і вигляд упаковки. Вологопоглинання може негативно вплинути на властивості та активність біологічно активних сполук, а також на стабільність наповнювачів. Тому вивчали адсорбцію вологи зразків таблеток різних складів.

У результаті вивчення адсорбції вологи зразками таблеток протягом 7 діб за 85% вологості та 25 °C виявили, що для зразків на маніті Pearlitol® вологість зросла від $0,92\% \pm 0,21\%$ до $3,81\% \pm 0,17\%$, на лактозі Now Foods — від $1,12\% \pm 0,11\%$ до $4,22\% \pm 0,2\%$, на сахарозі пресованій Comprì Sugar® — від $0,22\% \pm 0,01\%$ до $0,43\% \pm 0,02\%$, див. рис. 4.2.

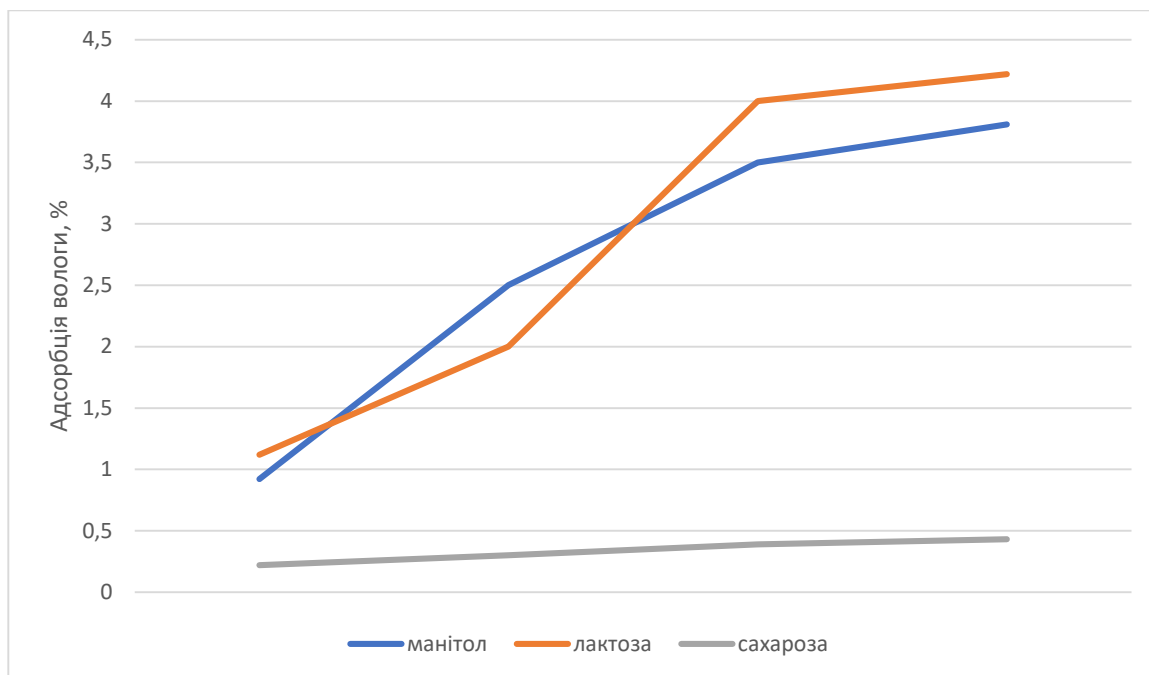


Рис. 4.2. Адсорбція води таблетками з екстрактом босвелії, отриманих на різних допоміжних речовинах

На рис. 4.2. видно, що найбільш стійкою до адсорбції води виявилася сахароза, до кінця експерименту вологість зразка зросла всього на 0,21%, вологість зразків на маніті і лактозі збільшилася відповідно на 2,89% і на 3,1%, але загалом не перевищила 4,5%.

Адсорбцію води зразками на мальтиті і ксиліті можна дізнатись, користуючись даними виробників. Найбільш стійким до неї виявився мальтит, найменш — ксиліт. Останній за вологості понад 80% адсорбує воду надзвичайно активно, що унеможлиблює зволоження водою продуктів, які мають його у своєму складі, що враховували надалі під час розроблення технології отримання гранул.

Корекція смаку таблеток з екстрактом босвелії. При розсмоктуванні таблетки показували специфічний смак і післясмак камеді-смоли босвелії, який тією чи іншою мірою маскувався допоміжним компонентом, у зв'язку з чим проводили оцінку смакових характеристик, які оцінювали за 10-бальною шкалою, результати якої наведені у табл. 4.7.

Оцінка органолептичних показників таблеток з
екстрактом босвелії (10-бальна система оцінювання)

Показники	Коригент							
	Маніт	Сахароза	Ксиліт	Мальтит	Ефірна олія м'яти	Ефірна олія шавлії	Ефірна олія грейпфрута	Ментолова олія 1%
Маскування смаку СЕ смаком наповнювача	5	6	8	5	9	5	6	9
Післясмак	1	2	1	1	8	2	2	10
Сумісність коригентів смаку зі смаком екстракту	4	6	7	5	9	2	1	7
Утворення кістяка таблетки, що довго розсмоктується	3	6	2	4	3	3	4	2
Наявність частинок, що не розчинилися після розсмоктування	1	6	1	3	1	1	1	1
Наявність охолоджуючого ефекту	0	0	5	1	9	1	2	10
Смак загалом при розсмоктуванні	4	4	7	3	9	0	0	8

Смакова сумісність і корекція смаку екстракту такими продуктами як: маніт, лактоза, а також сахароза виявилася нижчою, ніж у ксиліту. Опираючись на це, дійшли висновку, що виключення маніту, лактози і сахарози буде доцільним із наступного експерименту.

Виявилося, що крім специфічного смаку і наявності післясмаку, деякі зразки таблеток мали грубий кістяк-матрицю, яку, мабуть, утворювала камеде- смола екстракту під час пресування. Причому щільність матриці відрізнялася залежно від використаного допоміжного компонента.

Дані допоміжні речовини корегували смак екстракту не однаковою мірою. З порошкоподібних компонентів безсумнівним лідером визнано ксиліт, що володіє не тільки тільки солодким смаком, а й охолоджувальним ефектом, який вносить додатково позитивний внесок у корекцію смаку таблеток, а також ментолову і м'ятну олії. З даних літературних джерел [28, 29, 30] відомо, що ксиліт має протикарієсні властивості, оскільки призупиняє ріст і розвиток бактерій *Streptococcus mutans*. Його протикарієсна дія проявляється в тому, що бактерії, які викликають карієс не мають ферментів для розщеплення ксиліту, а отже, не виробляють кислот. До того ж ксиліт збільшує вироблення слинними залозами секреції ферментів та іонів і знижує кислотний баланс, що добре позначається на самовідновленні зубної емалі. Слід зазначити, що ксиліт впливає на вуглеводний і жировий обмін у діабетиків і чинить слабку жовчогінну дію. Таким чином, як основного коригента і склеювального компонента обрано ксиліт, який забезпечив найкращі органолептичні властивості таблеток, проте не маскував післясмаку.

В зразки, отримані на ксиліті вводили додатково олію м'яти, шавлії або грейпфрута. Виявилося, що органолептичні характеристики олії грейпфрута не поєднуються з характеристиками екстракту, а олія шавлії навіть посилювала різкий смак екстракту.

Ментолова та м'ятна олії значною мірою коригували смак і запах ЛФ. При цьому маскувався не тільки основний смак, а й післясмак. Однак занадто сильний смак ментолу також вважали не бажаним. Водночас корекцію смаку посилював

охолоджувальний ефект, створюваний ксилітом і оліями м'яти або ментолу. Оскільки ментолова олія є фармакопейним препаратом, надалі використовували її.

Суміш ксиліту з оліями м'яти або ментолу добре поєднувалась зі смаком екстракту, але отриманий ефект поліпшення смаку доцільно було б підвищити. До того ж композиція ксиліту та олії не маскувала післясмаку, час тривалості якого сягав 18–20 хвилин. Для цього доцільно досягти пролонгування смаку коригентів. Однак стосовно порошкоподібного і швидкорозчинного ксиліту це зробити важко. Ще одним технологічним завданням, яке потрібно було вирішити, був рівномірний розподіл невеликої кількості олії на значній масі порошкової суміші.

Для пролонгування смаку ментолу, його перед введенням у таблеткову масу адсорбували на структурованих пористих частинках діоксиду кремнію Syloid 244, перевівши таким чином у сипучу суху форму, припускаючи, що це дасть змогу замаскувати післясмак і забезпечить однорідність розподілу олії в порошковій суміші. Крім цих функцій, Syloid 244, будучи відносно гідрофільним антиадгезивом, надає таблетковій масі ковзних властивостей і не перешкоджає розпаданню, що важливо в нашому випадку. Адсорбційна ємність Syloid 244 дуже висока і досягає 300 %. Тому введення в нього 30-60% олії не позначається негативно на технологічних характеристиках Syloid і не заважає його застосуванню як ковзного компонента.

4.2. Розробка технології отримання таблеток

Технологічні характеристики сумішей порошків екстракту босвелії та допоміжних речовин. Слід зазначити, що для всіх сумішей речовин, що включають допоміжний інгредієнт і екстракт, показано або вкрай низьку (менше ніж 1 г/с) текучість, або її відсутність. Незважаючи на високі технологічні показники допоміжних речовин, додавання до них 30% екстракту і 1% ковзної речовини (стеарат магнію) призводило до їхнього погіршення, що робить процес прямого пресування майже неможливим.

Обґрунтування застосування вологого гранулювання. Оскільки пресування екстракту сприяє утворенню твердої матриці таблетки, що, очевидно, пов'язано з наявністю в екстракті смолистих речовин, сухе гранулювання визнали недоцільним через те, що воно засноване на “подвійному” ущільненні порошкової суміші: при гранулюванні і потім — при таблетуванні.

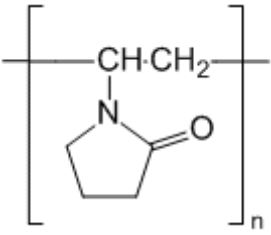
4.2.1. Розробка рецептури грануляту та технології його отримання

При вологому гранулюванні найбільш простим, дешевим, екологічним і безпечним у технологічному плані гранулювальним агентом є вода очищена. Основним її недоліком вважають процеси гідролізу, що протікають під час зволоження. Тому для обґрунтування можливості використання в процесі гранулювання води очищеної необхідно визначити її можливий вплив на компоненти лікарської форми.

У розділі 3 було сказано, що відсутність змочування порошку екстракту водою з одного боку дає підставу вважати відсутність процесів деструкції біологічно активних компонентів екстракту при змочуванні водою в процесі гранулювання, з іншого — неможливість використання цього зволожувача для гранулювання чистого екстракту. Для отримання гранул необхідно до їхнього складу ввести наповнювач і розпушувач, що сприяє розпушуванню жорсткої матриці таблеток.

Вивчали наступні допоміжні компоненти, які є на ринку допоміжних речовин України: повідон (ПВП) Kollidon CL і повідон XL або кросповідон, а також гарно зарекомендовані продукти торгової марки Lycatab (DSH і C). Характеристика деяких інгредієнтів за даними виробників наведено в таблиці 4.8.

Характеристика допоміжних речовин
для отримання гранул

Назва продукту	Склад	Властивості
Lycatab® C	Прежелатинізований ний кукурудзяний крохмаль	Призначений для вологої грануляції, дезінтегрант. Частково розчинний у холодній воді. Забезпечує твердість і покращує здатність таблеток до розпадання.
Повідон XL	Кросповідон 	Супердезінтегрант, хімічно інертний. Ефективний у низькій концентрації (0,5-5%), набухає без утворення гелю. Застосовується для прямого пресування, вологої та сухої грануляції. Має хорошу здатність до пресування, збільшує міцність таблетки. Покращує розчинність погано розчинних субстанцій.
Syloid® 244	Аеросил. Структуровані пористі частинки діоксиду кремнію	Багатофункціональний фармацевтичний допоміжний інгредієнт. Рекомендується до застосування в якості згущувача олеогелів, емульсій, як ковзне, дезінтегрант, осушувач.

Як сполучні речовини обрали Lycatab DSH і Lycatab C, через те, що вони, згідно з інформацією виробника, призначені для вологого гранулювання. Перевагою Lycatab C було те, що його можна вводити в суху суміш порошків для гранулювання, зволожуючи її для утворення гранул водою. Крім того, важливо, що,

на думку виробника, маючи високу набухаючу здатність цей продукт поряд із забезпеченням твердості покращує також розпадання таблеток. З огляду на високу клейку здатність екстракту, до складу гранул вводили супердезінтегранти ПВП Kollidon CL і повідон XL.

Обидві речовини являють собою зшитий повідон — кросповідон, але виробляються різними фірмами: BASF та ISP [31].

Гранулювання проводили в грануляторі класичним методом продавлювання. В якості гранулювальної рідини брали воду очищену. Після цього робили вже сухе гранулювання механізм дії якого полягає в протиранні крізь сито з діаметром отворів 1,5 мм на грануляторі.

4.2.2. Вивчення технологічних характеристик допоміжних інгредієнтів, що застосовуються при гранулюванні екстракту босвелії

Технологічні характеристики обраних допоміжних речовин наведено в таблиці 4.9.

Дані таблиці свідчать про невисокі технологічні параметри досліджуваних допоміжних речовин. Так з усіх інгредієнтів тільки Lucatab C показав задовільну текучість — 4,77 г/с.

Для більш точної оцінки на основі величин насипної густини до і після усадки проведено розрахунок індексів Hausner і Carr, що відображають текучість і рівномірність розподілу таблеткової маси таблеток. Отримані значення наведено в таблиці 4.10.

Технологічні характеристики допоміжних
інгредієнтів, обраних для отримання гранул з екстрактом босвелії.

Технологічні характеристики	Мальтодекстрин Lycatab DSH	Прежелатинізований кукурудзяний крохмаль Lycatab®C	Повідон XL	Повідон (ПВП) Kollidon CL
Текучість, г/с	-	$4,77 \pm 0,03$	-	$1,74 \pm 0,03$
Кут природного укоу, °	45 ± 2	41 ± 1	59 ± 2	43 ± 2
Насипна густина г/мл	$0,482 \pm 0,003$	$0,606 \pm 0,004$	$0,355 \pm 0,002$	$0,365 \pm 0,003$
Насипна густина після усадки, г/мл	$0,650 \pm 0,005$	$0,798 \pm 0,003$	$0,479 \pm 0,003$	$0,463 \pm 0,004$
Коефіцієнт здавлювання ($H_{\text{табл}}/H_{\text{порошку в матриці}}$)	$0,303 \pm 0,004$	$0,436 \pm 0,003$	$0,333 \pm 0,003$	$0,357 \pm 0,004$

Таблиця 4.10

Величини індексів Hausner і Carr допоміжних
речовин

Розрахований параметр	Мальтодекстрин Lycatab DSH	Прежелатинізований кукурудзяний крохмаль Lycatab®C	Повідон XL	Повідон(ПВП) Kollidon CL
Індекс Hausner	1,36	1,33	1,35	1,29
Індекс Carr	26,16	24,06	25,53	21,75
Оцінка текучості	погана	погана	погана	погана

Дані таблиць свідчать про погану текучість обраних речовин, яка має бути оптимізована шляхом гранулювання.

Важливим показником порошкових субстанцій є вологість, результати визначення якої наведено на рис. 4.4. Експериментальні дані показують, що

вологість досліджуваних допоміжних речовин становить від 5% до 9%, що може слугувати однією з причин низької текучості.

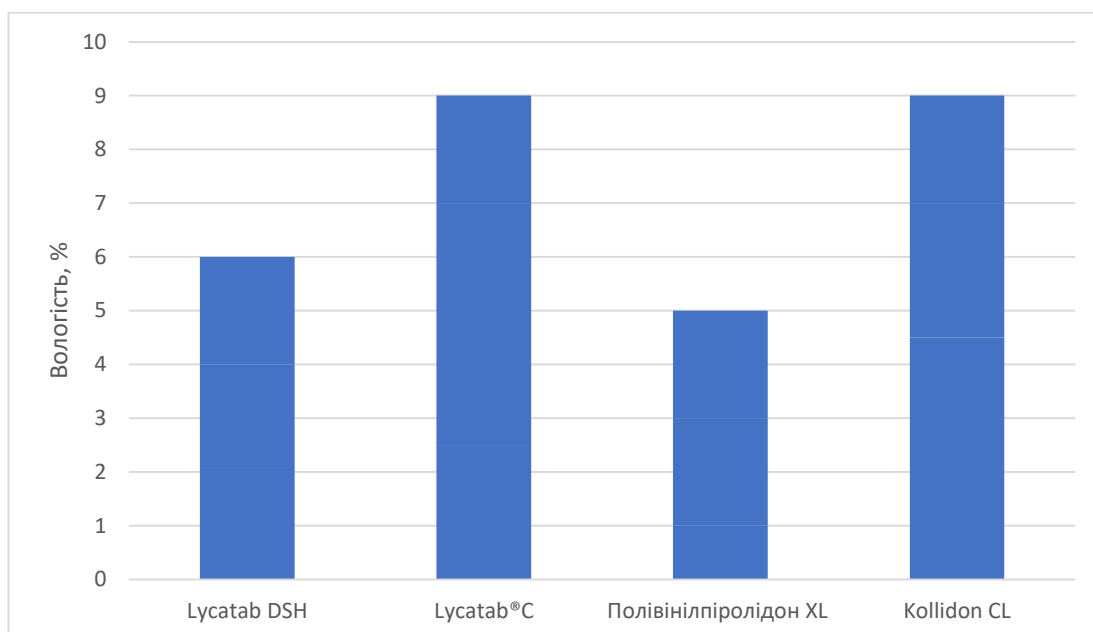


Рис. 4.4. Вологість допоміжних речовин

Результати визначення фракційного складу наведено на рис. 4.5. Звертає на себе увагу однорідність гранулометричного складу всіх речовин. Так повідон (ПВП) Kollidon CL і повідон XL складаються з однієї фракції — розміром менше 0,25 мм. В складі Lycatab DSH і Lycatab C тільки 4% частинок мають розміри від 0,25 до 0,5 мм, основна фракція — також менше ніж 0.25 мм.

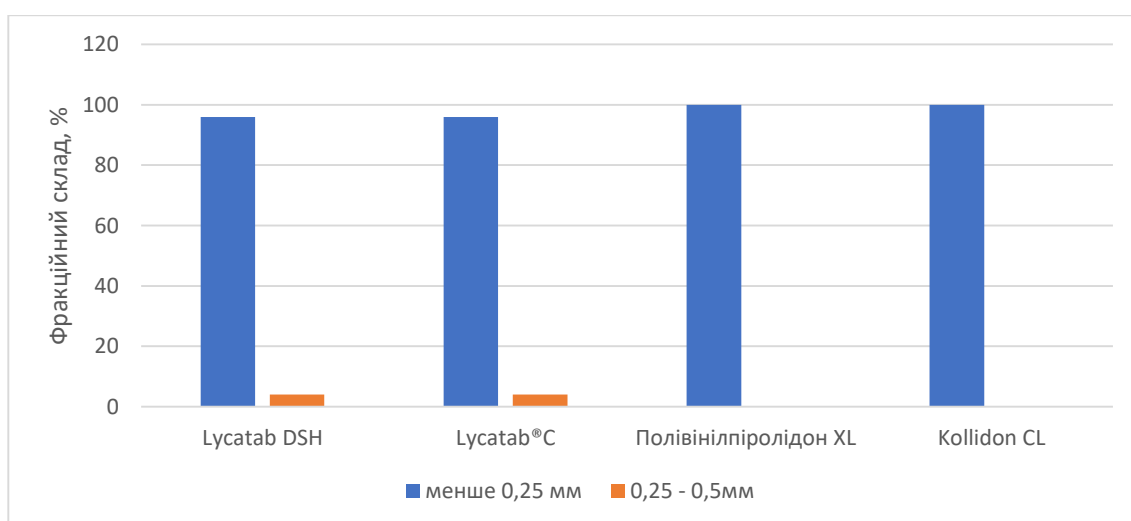


Рис. 4.5. Фракційний склад допоміжних речовин

Отримані дані відповідають загальноприйнятим поглядам на характер впливу розмірів частинок порошків на їхні технологічні показники: дрібні порошкоподібні субстанції, як правило, мають погані реологічні властивості.

4.2.3. Розробка технологічної схеми отримання таблеток з екстрактом босвелії

На попередньому етапі для апробації придатності обраних допоміжних речовин на ручному гідравлічному пресі отримано таблетки сумішей порошкових інгредієнтів, рецептури яких зазначені в таблиці 4.11. Тиск пресування всіх зразків становив 344 КН, для зразка 6 — 344 і 589 КН.

Таблиця 4.11

Склади зразків таблеток з екстрактом босвелії

Інгредієнт, г/склади	1	2	3	4	5	6	7
Екстракт босвелії	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Ксиліт	0,07	0,07	0,07	0,066	0,07	0,07	0,08
Ментолова олія	0,003	0,003	0,003	0,003	0,003	0,003	0,003
Syloid 244	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Lycatab DSH	0,105	0,95	0,08	0,08	0,07	-	-
Lycatab C	-	-	-	-	-	0,07	0,07
Повідон XL	0,015	0,025	0,04	0,055	-	0,05	0,04
Kollidon CL	-	-	-	-	0,04	-	-
Магнію стеарат	0,003	0,003	0,003	0,003	0,003	0,003	0,003

Такий показник як розпадання отриманих зразків таблеток перевищив всі необхідні нормативи, незважаючи на введення до складу супердезінтегрантів. Введення до складу таблеток ПВП Kollidon CL у кількості 12% дає час розпадання

близько 55 хвилин, результати визначення розпадання зразків, отриманих із використанням повідону XL виявилися кращими: за такого ж вмісту час розпадання склав 35 хвилин. Збільшення кількості повідону XL до 19% сприяло зниженню часу розпадання до 30 хвилин, але подальше збільшення кількості дезінтегранта визнали недоцільним. Тому в зразках 6 і 7 Lycatab DSH замінили на Lycatab C, який згідно з інформацією виробника не тільки є склеючою речовиною, а й сприяє розпаданню таблетки. У результаті отриманий зразок показав час розпадання — 30 хвилин, час розсмоктування склав 8 хвилин. Невеликі зміни в складі за вмістом ксиліту і повідону XL у складі 7 дали змогу оптимізувати час розпадання та розсмоктування. Він становив 35 хв і 11–12 хв відповідно. Розсмоктувалася таблетка рівномірно, не даючи нерозчинного осаду. Смак — специфічний, приємний, злегка гіркуватий, післясмак — м'ятний.

Експериментально було також доведено вплив тиску пресування. При його збільшенні до 589 КН зразки складів 6 і 7 мали міцнішу структуру, час розпадання збільшувався вдвічі, час розсмоктування — до 20 хвилин, крихкість становила 250 Н і 200 Н відповідно. Основним недоліком зразків було утворення міцної матриці, що істотно знижує органолептичні характеристики. Отже тиск пресування не повинен перевищувати 300 КН.

Таким чином, на підставі отриманих даних для подальших досліджень обрано склад 7.

Проведене раніше вивчення можливості застосування прямого пресування з різними допоміжними речовинами показало, що ця технологія може застосовуватися тільки в лабораторних умовах. Для перенесення технології на таблетковий прес необхідно підвищити технологічні показники таблеткової маси, для чого проводили її гранулювання.

Отримання гранул для виробництва таблеток з екстрактом босвелії. Гранулювання проводили в грануляторі РТ-11 з використанням як гранулювальної рідини води очищеної, методом продавлювання маси через отвори циліндру протиральними лопатями.

Під час гранулювання використовували суміш порошків: екстракту босвелії, Luscatab C, полівінілпіролідону XL. Сушили гранули в сушильній шафі за температури $40(\pm 5)^{\circ}\text{C}$ протягом 35 хвилин, після чого піддавали сухій грануляції протиранням крізь сито з діаметром отворів (1,5 мм) на грануляторі.

Знаючи про невисоку стійкість до вологи ксиліту, його додавали до готових висушених гранул.

Аеросил Syloid 244 разом з ментоловою олією додавали до отриманої суміші інгредієнтів, оскільки вона є антиадгезивним компонентом.

Магнію стеаратом опудрювали пуансони таблеткового преса.

Результати визначення технологічних характеристик грануляту наведено в таблиці 4.12.

Таблиця 4.12

Технологічні характеристики грануляту з екстрактом босвелії

Технологічні характеристики	
Текучість, г/с	$5,9 \pm 0,5$
Кут природного укосу, °	15 ± 2
Насипна густина, г/мл	$0,412 \pm 0,02$
Насипна густина після усадки, г/мл	$0,455 \pm 0,03$
Вологість, %	$1,45 \pm 0,09$
Індекс Гауснера	$1,15 \pm 0,04$
Індекс Карра	$11,8 \pm 0,05$

Експериментальні результати визначення реологічних властивостей грануляту, наведені в таблиці, а також розраховані індекси Hausner і Carr дозволяють оцінити характеристики грануляту як дуже гарні.

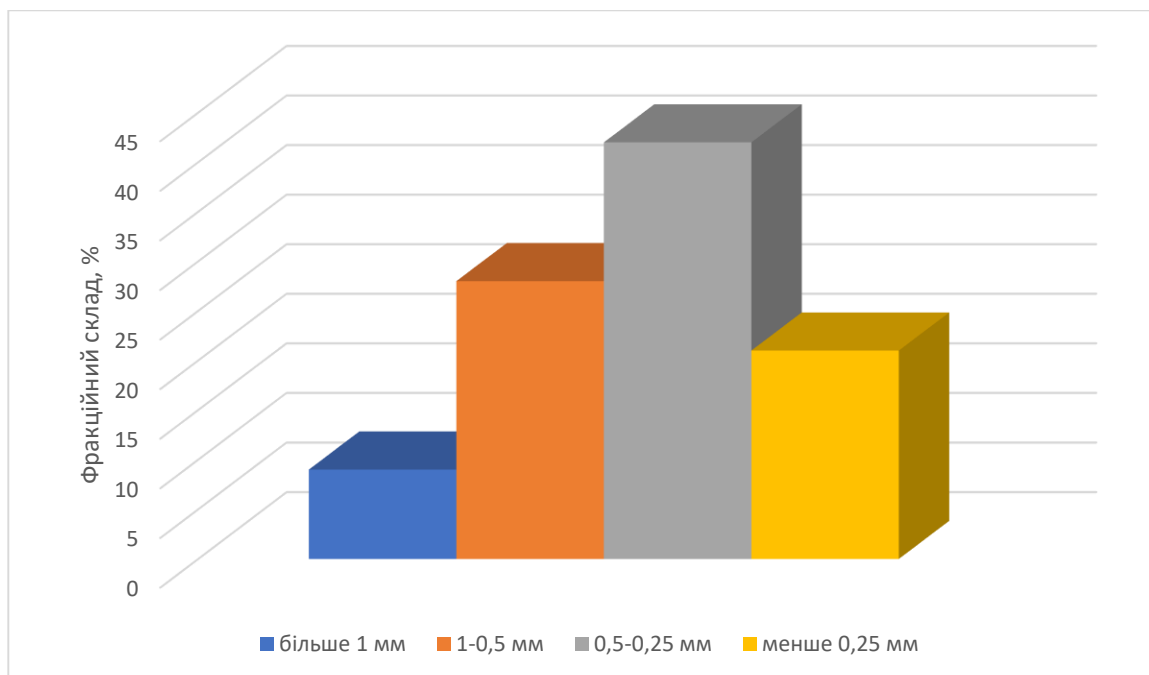


Рис. 4.6. Фракційний склад грануляту з екстрактом босвелії (склад 7).

Гранулометричний склад грануляту, представлений на рис. 4.6. майже такий, як у ксиліту, основною фракцією є частинки з розмірами від 0,25 до 0,5 мм.

Таблетки масою 300 мг із вмістом 100 мг екстракту мали задовільний зовнішній вигляд, результати визначення показників якості отриманих таблеток наведені в табл. 4.12.

Технологічна схема виробництва таблеток наведена на рис. 4.7.

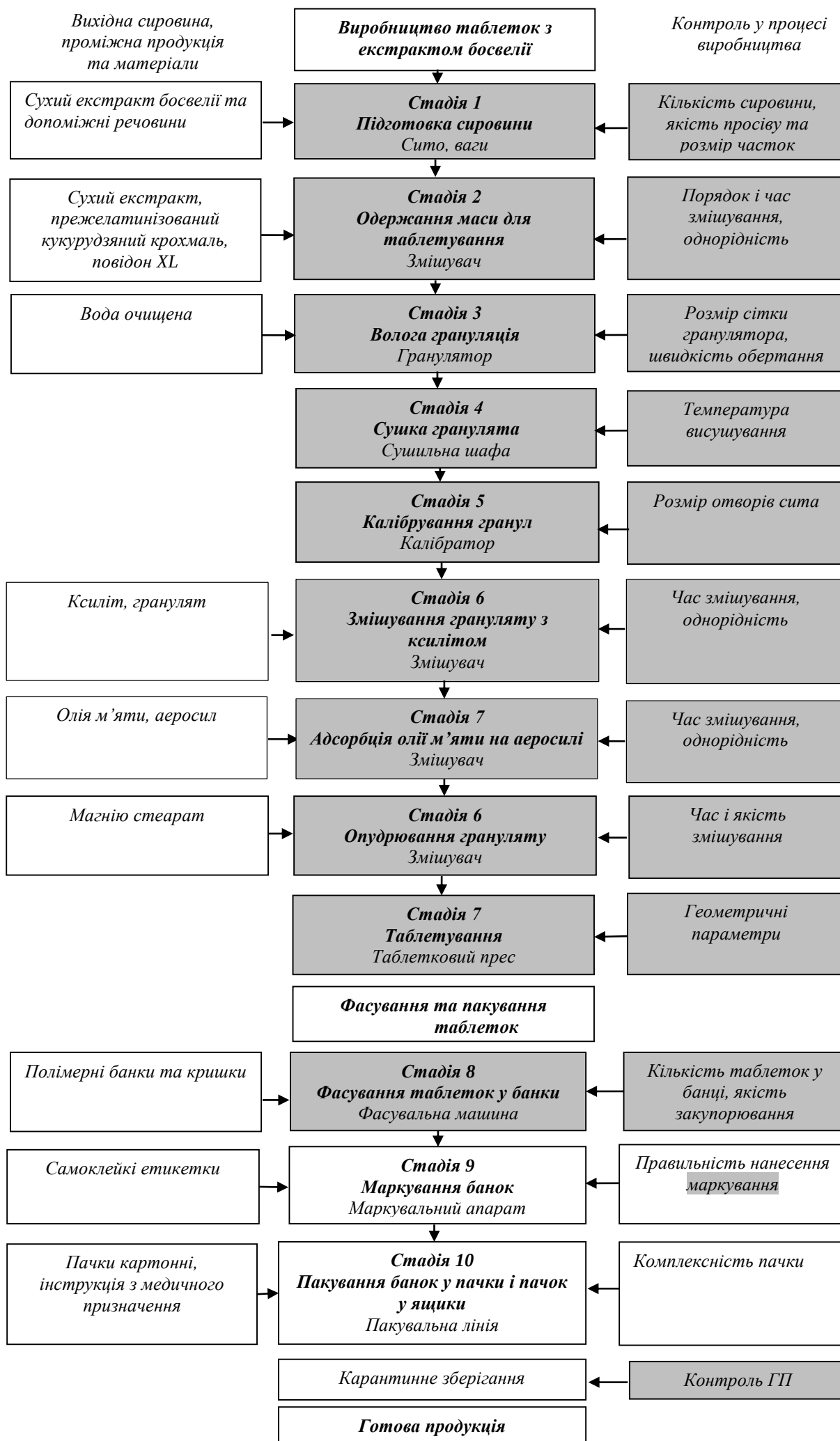


Рис 4.7. Технологічна схема отримання таблеток з екстрактом босвелії

4.2.4. Дослідження основних показників якості таблеток

Згідно до вимог ДФУ, таблетки з сухим екстрактом босвелії, оцінювали за такими основними показниками: зовнішній вигляд, середня маса, час розпадання і розсмоктування, стійкість до роздавлювання, міцність на стираність. Результати досліджень наведені у табл. 4.13.

Таблиця 4.13

Показники якості таблеток

Показники	Значення показника у розроблених таблеток
Зовнішній вигляд	Таблетки світло-коричневого кольору, з однорідною поверхнею, рівними краями
Середня маса, г	$0,3 \pm 0,0005$ (норма $\pm 5\%$)
Стійкість до роздавлювання, Н	124 ± 5 (норма — не менше 30)
Міцність на стираність, %	$0,5 \pm 0,02$ (норма — не більше 1%)
Час розпадання, хв	35 ± 2
Час розсмоктування, хв	11 ± 1 (рекомендований 10 – 15)

Дослідження таблеток для розсмоктування з екстрактом босвелії за основними фізико-хімічними і технологічними показниками підтвердило відповідність їх якості згідно вимог ДФУ.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. У результаті вивчення даних наукових публікацій встановлено, що екстракт босвелії, який традиційно застосовують для лікування запальних захворювань, є перспективним для лікування запальних захворювань порожнини рота.

2. Вивчення наукових публікацій і технічної документації фірм-виробників допоміжних речовин дало змогу виявити асортимент продуктів, придатних для здійснення необхідних технологічних процесів гранулювання і таблетування об'єктів, таких як сухі екстракти рослин, що містять смолисті речовини..

3. Технологічні характеристики екстракту визнано не задовільними, визначений індекс Hausner та індекс Carr склали 1,5 і 33,2 відповідно, що слугує обґрунтуванням для їх поліпшення в процесі технології отримання лікарської форми. Стійкість до поглинання вологи, погана змочуваність обґрунтовують необхідність включення допоміжних речовин для здійснення вологого гранулювання.

4. Розроблено склад коригованих оромукозних таблеток з екстрактом босвелії. Показано, що найкращою комбінацією коригентів є комплекс ксиліту з ментоловою олією, яка для пролонгування смаку ментолу з метою маскування післясмаку та рівномірного розподілу в таблетковій масі попередньо адсорбували на аеросилі марки Syloid 244.

5. Розроблено технологічну схему виробництва коригованих оромукозних таблеток з екстрактом босвелії запропонованого складу. Запропоновано спосіб гранулювання водою очищеною таблеткової маси, до складу якої включено прежелатинізований кукурудзяний крохмаль Lysatab C в якості наповнювача, розпушувача і склеювача та повідон XL, як супердезінтегранта.

6. Вивчення показників якості отриманих таблеток показало, що вони відповідають сучасним вимогам за всіма фармакопейними показниками, встановленими для оромукозних таблеток.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Терапевтична стоматологія : підручник : у 4 т. / за ред. А. В. Борисенко. 4-е вид., перероб. та допов. Київ : Медицина, 2020. Т. 1 : Пропедевтика терапевтичної стоматології. 455 с.
2. Мюллер Х. П. Пародонтологія. Львів : Галл Дент, 2004. 256 с.
3. Shelowann Dawson. *Boswellia Frankincense* : Plant Monograph. London, 2006. 21 p.
4. Monograph *Boswellia serrata*ю. *Alternative Medicine Review*. 2008. Vol. 13. № 2. 5 p.
5. Aulton M. *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*. Edinburgh : Churchill Livingstone, 2000. P. 15–32.
6. *Boswellia-Curcumin preparation for treating knee osteoarthritis: a clinical evaluation* / F. A Badria et. al. *Alt Compl Ther* 2002. №12. P. 341.
7. Natural Standard Research Collaboration, Chief Editors: Natural Standard Herb and Supplement Reference / Ulbricht C, Basch E. USA : Elsevier/Mosby, 2005. 12 p.
8. Robertson R. P. *Arachidonic acid metabolites relevant to medicine*. Harrison's Principles of Internal Medicine. New : McGraw-Hill, 1987. 375 p.
9. Palmoski M. J, Brandt K. D. Effect of salicylate on proteoglycan metabolism in normal canine articular cartilage in vitro. *Arthritis Rheum*, 1979. Vol. 22(7) P. 746–54.
10. Effects of gum resin of *Boswellia serrata* in patients with chronic colitis / I. Gupta et. al. *Planta Med*, 2001. Vol. 67(5) P. 391–5.
11. Effects of *Boswellia serrata* gum resin in patients with bronchial asthma: results of a double-blind, placebo-controlled, 6-week clinical study / I. Gupta et. al. *Eur J Med Res*. 1998. Vol. 17(11) P. 511–4.
12. Effect of salai guggal ex-*Boswellia serrata* on cellular and humoral immune responses and leucocyte migration / M. L. Sharma. *Agents Actions*. 1988. Vol. 24(1–2). P. 161–4.

13. Screening of plant extracts for antimicrobial activity against bacteria and yeasts with dermatological relevance / S. Weckesser. *Phytomedicine*. 2007. Vol. 14(7–8). P. 508–16.

14. Volozhin A. I., Chichilo O. S., Haemonov V. V. Comparative efficacy of Boswellic acids and Diclofepak application for acceleration of abatement of inflammatory processes in periodontium on the background of arthritis in experiment. *VESTNIK KAZNMU scientific-practical journal of medicine*. 2008, №3, P. 10-12.

15. Pioneering innovative solutions for a better future. URL: <http://www.discoverysciences.com> (Date of access: 02.01.24).

16. Toxicological studies of aqueous stem bark extract of *Boswellia dalzielii* in albino rats / E. U. Etuk et. al. *Indian J Pharmacol*. 2006 Vol. 38. P. 359-60.

17. Dekel S, Falconer J, Francis M. J. The effect of antiinflammatory drugs on glycosaminoglycan sulphation in pig cartilage. *Prostaglandins Med*. 1980. Vol. 4(3) P. 133–40.

18. Lee K. H., Spencer M. R. Studies on mechanism of action of salicylates. Effect of salicylic acid on enzymes involved in mucopolysaccharides synthesis. *J Pharm Sci* 1969. Vol. 58 P. 464-468.

19. Cytotoxic action of acetyl-11-keto-P-boswellic acid (AKBA) on meningioma cells / Y. S. Park. *Planta Medica*. 2002. Vol. 68. P. 397-401.

20. Reddy G. K, Chandrakasan G, Dhar S. C. Studies on the metabolism of glycosaminoglycans under the influence of new herbal anti-inflammatory agents. *Biochem Pharmacol*. 1989. Vol. 38. P. 3527–3534.

21. Grey R. O., Beddow J. K. On the Hausner Ratio and its relationship to some properties of metal powders. *Powder Technology*. 2013. Vol. 2(6). P. 323-326.

22. Ritschel W. A., Bauer-Brandl A. Herstellung und Qualitätssicherung. *Kapitel*. 2002. Vol. 8. P.48-51.

23. Pharmacopeia and National Formulary. USP. 2007.496 p.

24. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП

«Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.

25. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 2. 724 с.

26. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 3. 732 с.

27. Промислова технологія лікарських засобів : базов. підруч. для студентів вищ. навч. фармацевт. закл. (фармацевт. ф-ів) / Є. В. Гладух та ін. 2-ге вид., випр. та допов. Харків : НФаУ : Новий Світ-2000, 2018. 486 с.

28. Maguire A., Rugg-Gunn A. J. Xylitol and caries prevention – is it a magic bullet? *British. Dental Journal*. 2003. Vol. 194. P. 429-436.

29. American Academy of pediatric dentistry. *Clinical guidelines reference manual*. Vol. 34. № 6. P. 42-46.

30. AMA Drug Evaluations Annual. London, 1994. 181 p.

31. Cancer chemopreventive effects and cytotoxic activities of the triterpene acids from the resin of *Boswellia carteri* / T. Akihisa et. al. *Biol Pharm Bull* 2006, Vol. 29. P. 1976-1979.

32. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / І. М. Перцев ін.; за ред. І. М. Перцева. Харків: Золоті сторінки, 2010. 600 с.