

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «ПІДБІР СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК ДЛЯ
РОЗСМОКТУВАННЯ З РОСЛИННИМИ ЕКСТРАКТАМИ»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи Фм19(4,10 д)-02

спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація

освітньої програми «Фармація»

Дмитро ЄВСЮКОВ

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

Галина СЛІПЧЕНКО

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри аптечної
технології, к.фарм.н., доцент

Марина БУРЯК

Харків – 2024 рік

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота традиційно має вступ, три розділи, загальні висновки, список літератури та доповнення. Загальний зміст роботи викладено на 40 сторінках і містить 6 таблиць і 6 рисунків.

Роботу присвячено дослідженню активних речовин рослинного походження з метою створення таблеток методом прямого пресування.

Автором проведено аналіз допоміжних речовин з метою створення таблеток для розсмоктування. Обрано речовини, які введено до складу таблеток (наповнювачі, антифрикційні, ковзні).

Ключові слова: сухі екстракти, допоміжні речовини, таблетки, фармакотехнологічні властивості

ANNOTATION

A qualification paper traditionally consists of an introduction, three chapters, general conclusions, a list of references, and an appendix. The general content of the work is set out on 40 pages and contains 6 tables and 6 figures.

The work is devoted to the study of active substances of plant origin for the purpose of creating tablets by direct pressing.

The author has analyzed excipients for the purpose of creating tablets for resorption. The substances that are included in the composition of the tablets (fillers, antifriction, sliding) are selected.

Keywords: dry extracts, excipients, tablets, pharmacotechnological properties

ЗМІСТ

ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1. СТРЕС ТА ЙОГО ПОШИРЕНІСТЬ. ПЕРСПЕКТИВА СТВОРЕННЯ РОСЛИННИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ПОДОЛАННЯ СТРЕСУ.	8
1.1.Стрес, його види та симптоми.	8
1.1.1. Стадії та симптоми стресу	8
1.2.Таблетки для розсмоктування – перспективна лікарська форма	10
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1	14
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	15
РОЗДІЛ 2. МЕТОДИ І ОБ'ЄКТИ ДОСЛІДЖЕННЯ	15
2.1. Обґрунтування створення таблеток для розсмоктування з рослинними екстрактами	15
2.1.1 Характеристика допоміжних речовин	17
2.2 Методи оцінки фармакотехнологічних властивостей досліджуваних порошків екстрактів і маси для отримання таблеток та їх контроль якості	18
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2	20
РОЗДІЛ 3. ВИБІР ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН З МЕТОЮ РОЗРОБКИ СКЛАДУ ТАБЛЕТОК ДЛЯ РОЗСМОКТУВАННЯ З СУХИМИ ЕКСТРАКТАМИ	21
3.1. Препарати природного походження, їх поширеність та виробники	21
3.2. Огляд асортименту препаратів заспокійливої дії рослинного походження в Україні	23
3.3. Актуальність розробки таблеток для розсмоктування.	27
3.4. Вивчення фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей АФІ та вибір допоміжних речовин	28

3.5. Опис технології отримання таблеток	35
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3	39
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	40
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	41
ДОДАТКИ	45

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

БАР – біологічно-активні речовини

ДФУ – Державна Фармакопея України.

ЛЗ – лікарський засіб

ЛП – лікарський препарат

ВСТУП

Актуальність теми. Через жорстоку та несправедливу війну, розпочату росією проти України, 88% українців відчують високий або дуже високий рівень стресу. Війна спричиняє широкий спектр характерних симптомів стресу, які можуть проявлятися як на психоемоційному, так і на соматичному рівні.

Люди, які відчують стрес, можуть частіше дратуватися через дрібниці, втрачати самовладання та реагувати на ситуації більш емоційно, ніж зазвичай. Стрес може призвести до підвищення агресивності, спалахів гніву та збільшення ризику конфліктів. В умовах стресу люди можуть втрачати інтерес до раніше приємних занять, відчувати себе апатичними та байдужими. Під впливом стресу люди можуть гірше сприймати інформацію, робити помилки у судженнях та втрачати чіткість думки.

У багатьох на фоні стресу розвиваються панічні атаки - різкі напади страху та сильної тривожності, що супроводжуються відчуттям нестачі повітря, пітливістю, тремором усього тіла, нудотою, значним пришвидшенням серцевого ритму.

Допомогти в боротьбі зі стресом можуть лікарські препарати. Зазвичай це антидепресанти та транквілізатори. Сьогодні існує досить великий вибір ліків, які можуть допомогти впоратися зі стресом, але зазвичай це синтетичного походження.

До рослин із седативною дією належать: валеріана лікарська, собача кропива, меліса, м'ята перцева, материнка, лаванда, хміль тощо.

Все ширшого застосування з кожним роком набувають таблетки для розсмоктування. Перспективним направленням є створення нових препаратів для лікування стресових розладів з рослинними компонентами.

Мета дослідження. Метою роботи є дослідження асортименту седативних препаратів, обґрунтування вибору діючих речовин, вивчення фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей АФІ, вибір

допоміжних речовин для створення таблеток для розсмоктування.

Завдання дослідження. Необхідно було:

- провести аналіз літератури щодо препаратів седативних та таблеток для розсмоктування для лікування стресу;
- вивчити фізико-хімічні та фармакотехнологічні властивості АФІ;
- провести аналіз допоміжних речовин, які використовуються при створенні таблеток та обрати раціональні.

Об'єкти дослідження. Сухі екстракти: звіробою, календули та шишок хмелю, допоміжні речовини, таблеткова суміш, отримані таблетки.

Предмет дослідження. Підбір допоміжних речовин з метою отримання таблеток для розсмоктування, вивчення впливу на фармакотехнологічні властивості таблеткової маси та таблеток.

Методи дослідження. Для звершення поставлених завдань у роботі застосовували фізичні, хімічні та фармакотехнологічні дослідження.

Апробація результатів дослідження і публікації. Результати досліджень відображено в матеріалах конференції: у XXX Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів», 2024, м. Харків.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота традиційно складається зі вступу, трьох послідовних розділів, загальних висновків, списку використаної літератури та доповнень. Зміст проведеної роботи викладено на 40 сторінках основного тексту і містить 6 таблиць і 6 рисунків.

РОЗДІЛ 1

СТРЕС ТА ЙОГО ПОШИРЕНІСТЬ. ПЕРСПЕКТИВА СТВОРЕННЯ РОСЛИННИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ПОДОЛАННЯ СТРЕСУ.

Проблеми зі здоров'ям може переживати кожен з нас, особливо сьогодні, коли ми живемо в умовах повномасштабної війни. Величезний потік постійної негативної інформації, бойові дії, хвилювання за рідних, які перебувають в зоні бойових дій, зміна звичного способу життя - це невеликий перелік стресових чинників, які постійно впливають на психологічний та фізичний стан українців сьогодні [15]. Наслідки можуть бути найрізноманітніші - депресія, безсоння, емоційний дисбаланс тощо [17].

1.1. Стрес, його види та симптоми.

Короткочасний стрес, який триває протягом декількох хвилин або годин, може мати позитивний вплив на організм людини. Під час стресу організм вивільняє гормони, які стимулюють роботу імунної системи. Це може допомогти вам краще боротися з інфекціями та захворюваннями. Короткочасний стрес може покращити вашу короткострокову пам'ять та здатність до концентрації уваги, прискорити загоєння ран та інш. Часті стресові ситуації можуть негативно впливати на наше здоров'я, зокрема призводити до підвищеного розпаду тканин для отримання енергії. Розділяють види стресу:

- еустрес, або «позитивний стрес» - дозволяє мобілізувати сили організму і покращити адаптаційні можливості кожної людини;
- дистрес, або «негативний стрес» - погіршує захисні сили організму та призводить до порушення адаптаційних механізмів.

Оксидативний стрес - це процес руйнування клітин і тканин організму

внаслідок їх процесу окислення. Він може призвести до виникнення атеросклерозу (утворення холестеринових бляшок у судинах), артеріальної гіпертензії, хвороби Паркінсона [17].

1.1.1. Стадії та симптоми стресу

Вплив стресових чинників викликає зміну гормонального фону, активність нервової та серцево-судинної систем. Внаслідок чого, організм поступово починає адаптуватися до несприятливих умов.

Стадії стресу

Стадія тривоги

На цій стадії відбувається активізація усіх систем організму, внаслідок чого збільшується у крові адреналін та кортизол.

Стадія опору

Спостерігається зменшення кількості гормонів стресу, відновлюється робота усіх органів і систем. Спостерігається стійкий захист від факторів стресу.

Стадія виснаження

Активність надниркових залоз зменшується та спостерігається дефіцит енергії в організмі, адаптивні здібності знижуються.

Стрес або закінчується на стадії опору, вразі припинення впливу стресового чинника, або організм втрачає здатність до опору зі стресовою ситуацією та виникає панічна атака, нервовий зрив або депресія.

Інші симптоми стресу:

- діарея (зміна гормонального фону підвищує рухову активність кишечника);
- підвищення АТ і частота серцевих скорочень збільшується;
- напруга м'язів в ділянці голови, шиї, плечей та спини;
- виникнення нудоти;
- часте сечовипускання та пітливість;
- виникнення відчуття жару або холоду.

Від стресу на тілі можуть бути висипи, що спричиняють свербіж і

печіння (на обличчі, шиї, грудях або руках).

Сильний стрес може спричинити відчуття нестачі повітря, прискорене серцебиття, запаморочення, зміна ваги.

Зміна гормонального фону під час стресу провокує зниження лібідо. У жінок може бути затримка місячних внаслідок підвищеного вироблення кортизолу.

Хронічний стрес виникає при тривалому впливу стресових чинників на організм, так наприклад: відсутність повноцінного відпочинку, часті конфлікти.

Десять ознак хронічного стресу: постійні головні болі, погіршення пам'яті, надмірна емоційність, безсоння або сонливість, апатія та замкнутість, зниження або підвищення апетиту, відчуття напруги та страху, підвищена пітливість.

Тривалий стрес може викликати інфаркт міокарда, мігрені та ожиріння. Постійне емоційне перенапруження посилює перебіг цукрового діабету і провокує погіршення стану бронхіальної астми.

Враховуючи проблему розповсюдження стресу, виникає потреба у створенні нових препаратів для лікування та профілактика стресових станів. Останнім часом до себе привертають увагу таблетки для розсмоктування [6, 17].

1.2. Таблетки для розсмоктування – перспективна лікарська форма

Дослідники в усьому світі інтенсивно працюють над методами розробки нових систем доставки ліків для підвищення комплаєнсу пацієнтів.

З метою розробки лікарських форм необхідні попередні дослідження діючих та допоміжних речовин. Вони можуть включати низку етапів, процесів і проведених експериментів, щоб виключити будь-яку фізичну або хімічну взаємодію між активними фармацевтичними інгредієнтами (АФІ) і різними допоміжними речовинами, які досліджують під час підготовки складу лікарського засобу. Якщо існує будь-яка взаємодія між АФІ та допоміжною речовиною, це може спричинити зміну дії, безпеки, стабільності, біодоступності та побічних ефектів готового продукту [27, 28].

Першим кроком цих досліджень є вибір допоміжних речовин після проведення досліджень на сумісність. Хоча загальноприйнятих рекомендацій не існує щодо оцінки та вибору допоміжних речовин. Дослідження сумісності АФІ та допоміжної речовин є важливою частиною розробки для отримання стабільної фармацевтичної рецептури.

Існуючі доступні технології ородисперсних таблеток працюють на основній загальній концепції - максимізувати пористу структуру матриці таблетки для досягнення гарного розпадання таблетки в ротовій порожнині поряд з хорошими смако-маскувальними властивостями та оптимальною механічною міцністю. Для багатьох виробників таблеток для розсмоктування слід зважати на собівартість, шляхом пошуку виробництва з використанням звичайного обладнання, упаковки, мати оптимальну механічну міцність та різноманіття маскування смакових відчуттів. [31].

Саме пероральному застосуванню ліків надається перевага через легкість проковтування, уникнення дистресу і комплаєнс.

Значна кількість пацієнтів відчують труднощі з ковтанням таблеток і капсул і не приймають ліки за призначенням лікаря. За оцінками літератури, 50 % населення страждають від цієї проблеми, що призводить до підвищення недотримання режиму лікування та неефективності терапії лікування. Тому таблетки, які можуть розчинятися в ротовій порожнині, все більше привертають увагу [32].

Для усунення гіркого присмаку таблетки, можна додавати ароматизатори та підсолоджувачі або наносити цукрову оболонку на таблетки. Багато технологій FDDT поєднують унікальні типи маскування смаку [33, 34]

Велику увагу до себе привернула технологія ОДТ, завдяки якій таблетки розчиняються або розпадаються в ротовій порожнині (без додаткового вживання води).

ОДТ - це тверда лікарська форма, яка забезпечує швидку дезінтеграцію або розчинення твердої речовини до стану суспензії або розчину, навіть якщо її помістити в ротову порожнину в невеликій кількості біологічної рідини [35, 36]. Таблетки, які розпадаються в ротовій порожнині, відомі під різними назвами: ородисперсні таблетки, швидкорозчинні таблетки, таблетки, що швидко розсмоктуються, пористі таблетки, таблетки, що розсмоктуються в ротовій порожнині і рапімелти. Допоміжні речовини, що використовуються в технології ОДТ гідрофільні за своєю природою і можуть бути обрані на основі фізико-хімічних властивостей. Якщо АФІ має гідрофобну природу - таблетка розпадається, якщо він гідрофільний - таблетка, що швидко розчиняється [38].

До переваг належать [39, 40]:

- не потребують води для ковтання таблетки;
- сумісні з маскуванням смаку та мають приємне відчуття у роті;
- можна легко застосовувати дітям, людям похилого віку та пацієнтам з розумовою відсталістю;
- не залишають слідів у ротовій порожнині після прийому;
- виробництво таблеток може здійснюватися на звичайному технологічному та пакувальному обладнанні з мінімальними витратами;
- дозволяє високе завантаження лікарського засобу;
- більш точне дозування порівняно з рідинами;
- розчинення і всмоктування препарату відбувається швидко, що забезпечує

швидкий початок дії.

- перевага над рідкими ліками з точки зору введення, а також транспортування;
- деяка кількість ліків всмоктується з ротової порожнини, глотки та стравоходу, коли слина потрапляє в шлунок, таким чином зменшуючи метаболізм першого проходження, що забезпечує кращу біодоступність, а отже, зменшує дозу та побічні ефекти.

При розробці таблеток для розсмоктування звертають увагу на механічну міцність і час розпадання: час збільшується, якщо механічна міцність більша, тому завжди необхідно враховувати ці два параметри; маскування смаку: ефективне маскування смаку гірких лікарських засобів повинно бути зроблено так, щоб смак препарату не відчувався в ротовій порожнині. Відчуття в роті: частинки, що утворюються після розпаду ОДТ, повинні бути дуже невеликі.

Додавання ароматизаторів та охолоджуючих речовин, таких як ментол, покращує відчуття в роті. Технологія отримання повинна бути прийнятною з точки зору вартості одержаного кінцевого продукту.

Для розробки в якості допоміжних речовин використовують: супердезінтегранти (кроскармелоза натрію, кросповідон, натрію крохмальгліколят, мікрокристалічна целюлоза, карбоксиметилцелюлоза, модифікований кукурудзяний крохмаль, полакрилін калію та ін.)

Зв'язуючі сухі, або розчини (полівінілпіролідон, полівініловий спирт, гідроксипропілметилцелюлоза тощо).

Антифрикційні (додецилсульфат натрію, лаурилсульфат натрію, поліоксиетиленсорбітанові ефіри жирних кислот, поліоксиетиленові стеарати тощо).

Наповнювачі (сульфат кальцію, карбонат магнію, трисилікат магнію тощо).

Актуальним питанням сьогодення є створення таблеток для

розсмоктування з метою лікування стресових станів.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Проведено аналіз літератури щодо поширення стресу та коротко наведено характеристику його симптомів та стадій. Визначено основні терапевтичні підходи.

2. Розглянуто таблетки для розсмоктування, як перспективну лікарську форму для лікування стресових станів та основні групи допоміжних речовин для їх одержання.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

РОЗДІЛ 2.

МЕТОДИ І ОБ'ЄКТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Обґрунтування створення таблеток для розсмоктування з рослинними екстрактами

Для розробки було обрано: сухі екстракти звіробою, календули та шишок хмелю.

Сухий екстракт звіробою – порошок коричневатого кольору.

Сухий екстракт звіробою частково розчинний у воді, добре розчинний у спирті та розчинний у жирах та оліях [13, 30].

Важливо зазначити, що розчинність сухого екстракту звіробою може варіюватися залежно від методу його приготування та від конкретного складу рослини [29].

Гіперіцин, який міститься у екстракті: розчинний у спирті, жирах та оліях, частково розчинний у воді.

Гіперіфорин: розчинний у спирті, жирах та оліях, слабо розчинний у воді.

Рутин: розчинний у воді, спирті та ацетоні.

Хлорофіл: розчинний у спирті, жирах та оліях, не розчинний у воді.

Звіробій допомагає відновленню функцій нервових волокон, заспокоює нервові стани та знімає напругу. Його успішно застосовують для полегшення ПМС і при клімаксі у жінок, від неврозів, особливо складних, що супроводжуються головним болем і безсонням [9, 25].

При стані депресії звіробій є найефективнішим рослинним засобом. Його дії перевершує низку відомих фармакологічних синтетичних антидепресантів. Звіробій не має побічних дій (пацієнтів не хилить в сон, не виникає загальмованості та сповільнення реакцій). Слід зазначити, що він

знижує тривожність, позитивно впливає на настрій і самопочуття. Антидепресивний вплив звіробою підтверджено низкою проведених клінічних досліджень [8].

Гіперіцин бере участь в отриманні серотоніну та мелатоніну, які відповідають за гарний настрій. На ринку України представлені препарати із заспокійливою дією, зроблені на його основі, такі як: Депривіт, Седатон та інші [8].

Сухий екстракт календули – порошок світло коричневого кольору. Легко розчинний в гарячій воді, полісорбат-80, можливий ледве помітний осад.

Календула має сполуки, які долають окислювальний стрес і запалення в організмі. У її складі кілька потужних антиоксидантів, включаючи тритерпени, флавоноїди, поліфеноли та каротиноїди [5, 22].

Сухий екстракт шишок хмелю - гігроскопічний порошок жовтогарячого кольору із специфічним запахом хмелю. Гарно розчинний у воді.

Сухий екстракт хмелю шишок містить найбільше аргініну, аспарагінової кислоти і проліну; інші амінокислоти (глутамінова, серин, гістидин, гліцин, треонін, аланін, тирозин, валін, фенілаланін, ізолейцин, лейцин, лізин) містяться у незначній кількості – 0,002–0,050 %. Загальний вміст вільних амінокислот у трьох досліджуваних екстрактах становить 1,00–1,20 %.

Зв'язані амінокислоти, головню, представлені аспарагіноюю і глутаміноюю кислотами, аланіном, гліцином і серином. Вміст зв'язаних амінокислот складає 2,19–2,34 %. Сухий екстракт хмелю шишок містить загальний вміст амінокислот у межах 3,2–3,5 %, де домінує - аспарагінова кислота, аргінін, аланін, глутамінова кислота, пролін, гліцин і серин [11].

Шишки хмелю завдяки наявності лупуліна мають заспокійливі властивості та наявну седативну дію. Має антиаритмічні та гіпотензивні

властивості [11].

Поєднання саме цих АФІ є раціональним для створення таблеток для розсмоктування для лікування стресових розладів.

2.1.1 Характеристика допоміжних речовин

Магнію стеарат – сполука магнію та твердих органічних кислот, що складається з магнію стеарату і магнію пальмітату. Мілкий порошок від світло-білого до білого кольору з характерним смаком та запахом стеаринової кислоти.

Додають до складу таблеток і капсул як ковзну речовину зазвичай в концентрації 0,2–1,0% [10].

Лактоза. Лактоза, яку іноді називають молочним цукром, є одним з п'яти природних інгредієнтів, що зустрічаються у рідкому молоці. Можна поділити на типи лактози: моногідрат лактози та безводної лактози харчового сорту або фармацевтичного сорту. Сухий порошок лактози кремового, або білого кольору, з солодким смаком.

Деякі функції лактози включають в себе посилення смаку, модифікацію кристалізації, здатність підвищувати рівень в'язкості продуктів, які використовують цей інгредієнт.

Моногідрат лактози (безводний порошок лактози) - це дисахарид, отриманий з галактози та глюкози в молоці. Лактоза становить приблизно 2-8% молока (за вагою), хоча кількість різняться між різновидами та особами, а молоко з зменшеною кількістю лактози також існує. Моногідрат лактозу та безводну лактозу можна отримувати з солодкої чи окисленої сироватки [10].

Моногідрат лактоза, безводна лактоза міститься у молоці та молочних продуктах. Тонкий кишечник виробляє фермент, який називають лактазою. Лактази розщепляють лактозу на 2 прості форми цукру: глюкозу та галактозу.

Neusilin® має чудовий рівень стисливості, що дає змогу виготовляти тверді лікарські форми (таблетки) при низькій пресуємості. Він також сприяє поліпшенню стійкості до роздавлювання інших наповнювачів і сполучних речовин у низькій концентрації [2].

Змішування з *Neusilin®* допомагає стабілізувати чутливі до вологи та ліофільні АФІ.

Neusilin® стійкий до впливу температур та має тривалий термін зберігання.

Доступні різні види *Neusilin®*, що відрізняються між собою об'ємною густиною, вмістом води, розмірами частинок та значеннями рН.

2.2 Методи оцінки фармакотехнологічних властивостей досліджуваних порошків екстрактів і маси для отримання таблеток та їх контроль якості

Досліджені фармакотехнологічні характеристики діючих речовин, сумішей: об'ємна густина, текучість, спресованість, сила виштовхування, кут природного укосу.

Текучість маси для таблетування. Текучість визначали за допомогою методики, яка наведена в ДФУ 2 вид., ст. 2.9.16., с. 425. Оцінювали текучість за здатністю таблеткової маси витікати у вертикальному напрямку при заданих умовах. При визначенні використовували вібропристрій.

Насипний об'єм, насипна густина, та густина після усадки. Згідно монографії 2.9.34. ДФУ, 2 вид. проводили визначення [7]. Для цього без ущільнення, в сухий циліндр (ємністю 100 мл) поміщали точну наважку АФІ або маси для таблетування. На підставці закріплювали циліндр й фіксували насипний об'єм до усадки V_0 . Проводили 10, 500, 1250 зіскоків циліндра і фіксували об'єми V_{10} , V_{500} , V_{1250} з точністю до найближчої поділки.

Вимоги ДФУ на таблетки без оболонки передбачають наступні

випробування: зовнішній вигляд, стираність, стійкість до роздавлювання, розпадання та розчинення.

Вологопоглинання АФІ та сумішей визначали за динамікою зміни маси наважки при витримуванні в ексикаторі над насиченими розчинами калію карбонату, натрію хлориду та водою очищеною при температурі 20°C відповідно 44 %, 75 % та 100 % відносної вологості.

Встановлення початкового вологовмісту та зміну поглинання проводили за допомогою вологоміру (на основі торсійних терезів - тип ВТ 500).

Зовнішній вигляд таблеток. Зовнішній вигляд таблеток визначали візуально при денному освітленні на білому фоні (лист паперу). Вони представляли собою таблетки жовтогарячого кольору.

Стираність таблеток. Випробування проводили за методикою, яку наведено в ДФУ ст. 2.9.7. 2 вид. Для визначення використовували пристрій барабанного типу (фріабілятор) з однією лопаттю згідно ДФУ [7]. Стираність на повинна перевищувати 1%.

Якщо маса таблеток дорівнює 0,6 г дослідженню піддають 20 таблеток, які зважують до та після операції стирання. Стираність обчислювали у відсотках. Таблетки вважають, що витримали випробування, якщо стираність не перевищувала 1% (без сколів сколів, або тріщин).

Стійкість таблеток до роздавлювання. Методика для випробування наведена в ДФУ [7]. Визначали за допомогою приладу, що являє собою два розташовані затискачі (один проти одного), один з яких переміщується в напрямку до другого.

Для таблеток діаметр яких 9 мм стійкість до роздавлювання має бути не менше 50 Н.

Розпадання таблеток. Випробування проводили згідно методики, яка наведена в ДФУ [7]. Таблетки без оболонки, якщо немає інших зазначень, повинні розпадатися не більше 15 хв.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Наведено короткий опис сухих екстрактів (календули, звіробою та шишок хмелю) та допоміжних речовин з метою створення таблеток для розсмоктування.
2. Розглянуто методики досліджень: фізико-хімічні, фармакотехнологічні, які дозволили оцінити отримані таблеткові маси та готові таблетки.

РОЗДІЛ 3

ВИБІР ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН З МЕТОЮ РОЗРОБКИ СКЛАДУ ТАБЛЕТОК ДЛЯ РОЗСМОКТУВАННЯ З СУХИМИ ЕКСТРАКТАМИ.

3.1. Препарати природного походження, їх поширеність та виробники

Попит на лікувально-профілактичні засоби природного походження продовжує збільшуватись протягом останнього десятиріччя. Дані Food Agricultural Organization (Всесвітньої продовольчої організації при ООН) на кінець минулого століття свідчать про перевищення об'єму продажу лікарських рослин за 1 млрд доларів США. Однак, в Україні відчувається дефіцит лікарської рослинної сировини (ЛРС), яку, не дивлячись на сприятливі географічні і кліматичні умови, наявність достатніх сільськогосподарських територій, продовжують у значних обсягах купувати у країнах близького і далекого зарубіжжя. Розвиток промислового виробництва лікарських рослинних засобів (ЛРЗ) продовжує стримуватися специфічними притаманними йому особливостями [12]. Україна є країною, багатою на природні ресурси. Географічне положення, орографічні особливості, різні природні умови, гетерогенність зон, поясів та регіонів обумовили формування на території України багатой та різноманітної рослинності, яка закономірно змінюється і утворює чотири рівнинні зони – широколистяна лісова, лісостепова, степова і середземноморська лісова, що розміщуються в широтному (горизонтальному) напрямі, та дві гірські зони – Передгірні та гірські райони Карпат і Криму, які мають яскраво виражену вертикальну зональність. Флора рослин України, з урахуванням природних і культивованих рослин, налічує понад 6000 видів лікарських рослин. З них 36,9% містять фармакологічно цінні сполуки, їх сировина вже використовується чи може використовуватися в медицині, тобто вони можуть бути віднесені до лікарських рослин (2219 видів) [14, 18, 19].

В Україні зареєстровано 245 компаній, основним видом діяльності яких є виробництво фармацевтичних препаратів [20, 21]. Серед фармацевтичних виробників наявні потужні підприємства, такі як «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», «Дарниця», корпорація «Фармак», корпорація «Артеріум», «Здоров'я», корпорація «Стирол», «Лекхім» та інші підприємства. У асортименті всіх провідних вітчизняних фармацевтичних виробників присутні ЛРЗ. Однак, структура сировинної бази підприємств-лідерів залишається незмінною: сировина та матеріали, що використовуються в рецептурі вітчизняних фармацевтичних препаратів, імпортується (що прив'язує і структуру собівартості, і рівень роздрібних цін до коливань курсу національної валюти відносно долара та євро), головним чином, з Китаю та Індії. Наразі загальний ринок лікарської сировини в Україні заповнюється, в тому числі, продукцією з інших країн, екологічна безпечність і якість цієї продукції та відповідність європейським вимогам викликає питання [8, 25]. На виготовленні лікарських препаратів із рослинної сировини в Україні спеціалізуються більш ніж двадцять підприємств і компаній, такі як: ПрАТ «Ліктрави» (Житомирська область), ДП «Агрофірма Ян» (Житомирська область), ПрАТ «Віола» (Запорізька область), АТ «Лубнифарм» (Полтавська область), НВП «Аріадна» (Одеська область), ТОВ «Тернофарм» (Тернопільська область), НвФК «ЕЙМ», ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка» (Харківська область) [23]. Окремі вітчизняні виробники в своїй діяльності орієнтуються як на вирощування і збирання лікарських рослин з метою отримання ЛРС, так і на зберігання і переробку цієї сировини. Важливо, що отримання рослинної сировини з лікарських рослин є досить складним технологічним процесом, який включає етапи вирощування (культивування за необхідності), збирання, первинної обробки, транспортування, сушіння, подрібнення, зберігання та переробки, тому натеper в Україні виробників, які спеціалізуються на виробництві лікарських рослин, не надто багато. А враховуючи стан війни, то і зовсім ці темпи знижено [4, 14].

3.2. Огляд асортименту препаратів заспокійливої дії рослинного походження в Україні

За даними проведеного аналізу асортименту вітчизняного ринку снодійних та седативних лікарських засобів, що містять компоненти рослинного походження (настойки, екстракти: рідкі, густі, сухі), встановлено, що станом на 01.01.2024р. зареєстровано близько 57 торговельних найменувань (ТН) препаратів вітчизняного та іноземного виробництва, визначено, що вони належать до групи N05CM – Снодійні та седативні препарати (табл. 3.1) [16, 24].

Таблиця 3.1

Асортимент седативних лікарських засобів, що містять компоненти рослинного походження, за АТС-класифікацією

АТС-код	Фармакотерапевтична група	Кількість зареєстрованих ТН	
		абс.	частка, %
N05CM	Снодійні та седативні препарати		
N05 CM09	Корінь валеріани	9	15,8
N05 CM20**	Препарати кропиви собачої	4	7,05
N05 CM23**	Препарати півонії	1	1,75
N05 CM50**	Інші засоби, включно комбінації	43	75,4
Усього		57	100

Згідно наведеного асортименту найменувань та фірм-виробників (табл.3.2), бачимо, що їх кількість обмежена, а таблеток для розсмоктування зовсім немає.

Таблиця 3.2

Аналіз препаратів снодійної та седативної дії, що містять компоненти рослинного походження, в Україні

Код АТС	Міжнародне непатентоване найменування	Торгівельне найменування	Форма випуску	Виробник, країна
1	2	3	4	5
N05 CM09	Valerianae radix	Валеріани настойка	Настойка	АТ «Лубнифарм», ДП «Агрофірма «Ян», ПП «Ян» ПрАТ «Біолік», ПРАТ «ФІТОФАРМ», ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола», ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», ТОВ «Тернофарм», Україна
		Валеріани кореневища з коренями	Кореневища з коренями	ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола», АТ «Лубнифарм», ПрАТ «Ліктрави», Україна
		ВАЛЕРІАНКА- ВІШФА	Настойка	ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», Україна
		Валеріана	Таблетки, вкриті оболонкою	АТ «Софарма», Болгарія
		Валеріана форте	Таблетки, вкриті оболонкою	ПАТ «Київмедпрепарат», ТОВ «Тернофарм», Україна
		Валеріани екстракт	Таблетки, вкриті оболонкою	ПРАТ «ФІТОФАРМ», АТ «Лубнифарм», ПАТ «Галичфарм» ТОВ «Тернофарм», Україна
		ВАЛЕМОНТ	Таблетки, вкриті оболонкою	Фармацевтичне підприємство Монтавіт ГмбХ, Австрія

Продовж.табл.3.2

1	2	3	4	5
N05C M20**	Leonuri cardiaca herba	ПУСТИРНИК	Таблетки	АТ «Лубнифарм», Україна
		ПУСТИРНИКА	Настойка	АТ «Лубнифарм»,
		НАСТОЙКА		ДП «Агрофірма
				«Ян», ПП «Ян», ПрАТ Біолік», ПРАТ «ФІТОФАРМ»,
				ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола», ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», ТОВ «Тернофарм», ПП «Кілафф», Україна
		ПУСТИРНИК- ВІШФА	Настойка для орального застосування	ТОВ «ДКП «Фармацевтич на фабрика», Україна
		ПУСТИРНИКА ТРАВА	Трава у пачках; по 1,5 г у фільтр- пакеті	ПрАТ «Ліктрави», АТ «Лубнифарм », ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола», Україна
N05 CM23**	Paeoniae anomalae herba, rhizomata cum radicibus	ПІВОНІЇ НАСТОЙКА	Настойка	ПрАТ «Біолік», ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», АТ «Лубнифарм», ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», ТОВ «Тернофарм», Україна
N05C M50**	Doxylamine, combinations	БІОСОН	Таблетки, вкриті оболонкою	ТОВ «Фарма Старт», Україна
	Comb drag	СЕДАРИСТОН ®КАПСУЛИ	Капсули	Адванс Фарма ГмбХ, Німеччина
	Passiflora Incarnata	АЛОРА	Сироп	НОБЕЛ ІЛАЧ САНАЇ ВЕ ТІДЖАРЕТ
		АЛОРА	Таблетки, вкриті оболонкою	А.Ш., Туреччина
	Valerianae radix	ВАЛОКОРМІД	Краплі оральні	ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», ТОВ «Тернофарм», Україна
	Comb drag	АЛЛУНА	Таблетки, вкриті оболонкою	Макс Целлер Зьоне АГ, Швейцарія

Продовж.табл.3.2

1	2	3	4	5
		БЕЛІСА	Капсули	ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», Україна
		БЕЛІСА	Краплі оральні	
		ВАЛЕВІТ	Таблетки, вкриті оболонкою	Фармацевтичне підприємство Монтавіт ГмбХ, Австрія
		ВАМЕЛАН	Капсули м'які	П.П.Ф. ХАСКОЛЕК С.А., Польща, УОРЛД МЕДИЦИН ІЛАЧ САН.ВЕ ТІДЖ. А.Ш., Туреччина
		ДОРМІПЛАНТ	Таблетки, вкриті оболонкою	Др. Вільмар Швабе ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина
		ЗАСПОКІЙЛИВИЙ ЗБІР № 2	Збір	ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола», Україна
		КАРВЕЛІС	Краплі оральні	Др. Густав Кляйн ГмбХ & Ко. КГ, Німеччина
		КАРДІОСЕД	Краплі оральні	АТ «Лубнифарм», Україна
		КВАЙТ®	Таблетки, вкриті оболонкою	АТ «Фармак», Україна
		ЗАСПОКІЙЛИВИЙ		
		КВАЙТ®	Розчин оральний	АТ «Фармак», Україна
		НА СОН	Таблетки, вкриті оболонкою	ПрАТ «Технолог», Україна
		НОВО-ПАСИТ	Таблетки, вкриті оболонкою	ТЕВА Чех Індастріз с.р.о., Чеська Республіка
		ПЕРСЕН®	Таблетки, вкриті оболонкою	АТ «Софарма», Болгарія
		ПЕРСЕН® НАЙТ	Капсули тверді	Лек Фармацевтична компанія д.д., Словенія
		ПЕРСЕН® ФОРТЕ	Капсули тверді	Лек Фармацевтична компанія д. д., Словенія
		СЕДАВІТ®	Розчин оральний	ПАТ «Галичфарм», Україна
		СЕДАВІТ®	Таблетки	ПАТ «Київмедпрепарат», Україна
		СЕДАСЕН	Капсули	Спільне українсько-іспанське підприємство «Сперко Україна»

Інформацію згідно країни-виробника на ринку України наведено на рис.3.1.

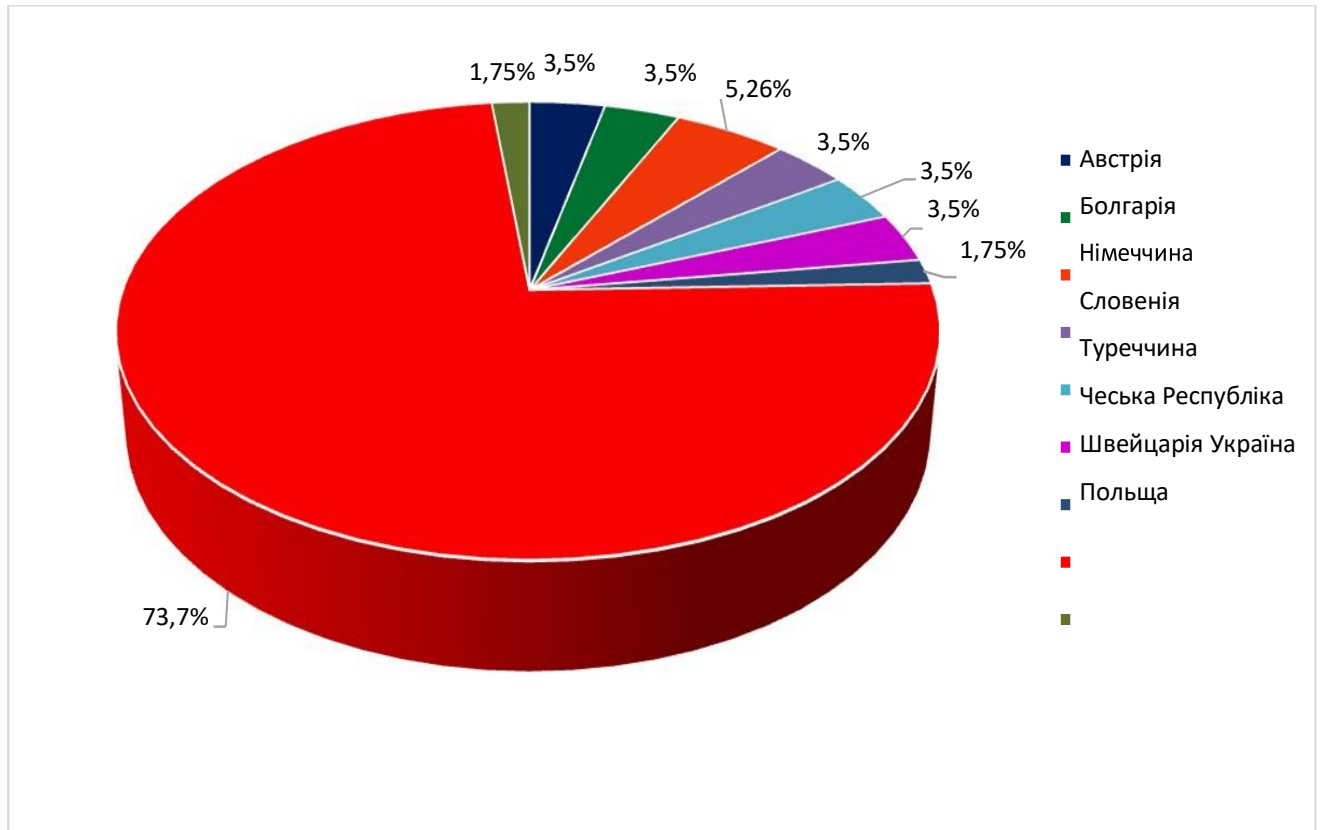


Рисунок 3.1. Аналіз асортименту седативних лікарських засобів, що містять компоненти рослинного походження, за країною-виробником.

Аналіз асортименту показує необхідність створення таблеток для розсмоктування вітчизняного виробництва.

3.3. Актуальність розробки таблеток для розсмоктування.

Таблетки для розсмоктування, також відомі як сублінгвальні таблетки, є актуальною формою перорального введення лікарських препаратів з кількох причин [3, 30, 36]:

1. Швидке всмоктування:

Лікарські речовини з таблеток для розсмоктування всмоктуються в кровотік значно швидше, ніж з таблеток, які проковтують. Це може бути

важливо для препаратів, які потрібно ввести в організм швидко (знеболюючі, цукрознижуючі та ін.).

2.Висока біодоступність:

Лікарські речовини з таблеток для розсмоктування не проходять через шлунково-кишковий тракт, де вони можуть піддаватися руйнуванню або всмоктуватися не повністю. Це може призвести до більш високої біодоступності лікарського препарату, тобто до того, що більша частина отриманої дози потрапляє в кровотік.

3.Зручність використання:

Таблетки для розсмоктування не потрібно запивати водою, що робить їх зручними для використання в будь-якому місці.

4.Підходять для людей з проблемами ковтання:

Таблетки для розсмоктування можуть бути хорошим варіантом для людей, які мають проблеми з ковтанням цілих таблеток (капсул).

5.Зменшення побічних ефектів:

Оскільки лікарські речовини з таблеток для розсмоктування не проходять через шлунково-кишковий тракт, вони можуть викликати менше побічних ефектів, таких, як розлад шлунка або нудота.

3.4. Вивчення фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей АФІ та вибір допоміжних речовин

Для визначення раціонального складу обраної лікарської форми та підбору допоміжних речовин проведені дослідження з вивчення фармако-технологічних властивостей АФІ - сухих екстрактів: нагідок, звіробою та шишок хмелю.

Результати проведених досліджень наведено в табл. 3.3.

При вивченні фармакотехнологічних властивостей наведених АФІ (табл.3.3) було виявлено, що вони мають задовільні показники текучості, але

Таблиця 3.3

Фізико-хімічні та фармакотехнологічні властивості АФІ

Досліджені параметри АФІ	Одиниці вимірювання	Сухі екстракти		
		календули	звіробою	шишок хмелю
Текучість	с/100 г зразка	38±1,2	29±2,1	36±1,7
Вміст вологи	%	2,4±0,02	2,6±0,15	2,2±0,22
Зовнішній вигляд порошків	візуально	дрібний порошок коричневого кольору	дрібний порошок коричнево-сірого кольору	дрібний порошок оранжево-коричневого кольору
Стійкість до роздавлювання	Н	10,0	15,0	5,0

Примітка : n=5%,P=95%

незадовільні показники стійкості до роздавлювання, що потребує додаткового корегування введенням допоміжних речовин.

Для фармацевтичних підприємств найбільш економічно вигідним способом виробництва таблеток є метод прямого пресування. Можливість отримання таблеток цим методом залежить саме від фізико-технологічних властивостей лікарських речовин, які можна корегувати додаванням необхідних ДР. З кожним роком на фармацевтичному ринку з'являється ряд нових високоефективних ДР, які дозволяють впровадити технологію прямого пресування.

Фармацевтичний ринок має широкий асортимент різних наповнювачів із специфічними властивостями.

Серед широкоживаних — лактоза різних фірм-виробників

(відрізняються формою, розмірами частинок, фракційним складом, показниками текучості та спресованості). У якості наповнювача було обрано декілька зразків лактози. Спочатку ми вивчили їх властивості (табл. 3.4).

Таблиця 3.4.

Фармакотехнологічні характеристики марок лактози

Назва марки лактози	Насипна густина, г/см ³	Насипна густина після усадки, г/см ³	Кут природного укосу, °	Коефіцієнт Гауснера
Лактози моногідрат 200	0,50	0,75	36	1,25
Cellactose® 80	0,36	0,48	32	1,22
MicroceLac® 100	0,44	0,56	32	1,24
Ludipress®	0,53	0,62	28	1,18
FlowLac® 100	0,57	0,68	26	1,19

На наступному етапі дослідження додавали до суміші АФІ (0,2) 0,15 г різної марки лактози із розрахунку на одну таблетку та змішували з 1% магнію стеарату, пресували у таблетки діаметром 9 мм на лабораторному таблетковому пресі. Одержані таблетки оцінювали за такими показниками як розпадання, стійкість до роздавлювання та стираність. Результати дослідження наведені у табл.3.5.

Ludipress® являє собою кулеподібні конгломерати, що містять лактози моногідрат.

Cellactose® 80 одержують методом розпилювального висушування суміші α -лактози моногідрату та целюлози порошкової. Cellactose® 80, яку додають до складу таблеток (прямим пресуванням), зумовлює покращення

стійкості до роздавлення, зменшує час розпадання і покращує смакові якості.

FlowLac® 100 отримують розпилювальною сушкою (суспензію подрібненої моногідрата альфа-лактози у водному розчині лактози розпилюють). В результаті швидкого випаровування води в процесі розпилювання утворюються гранули. Вміст аморфної лактози дозволяє збільшити пресуємість. Завдяки способу виробництва FlowLac® має сферичну форму і складається з мілких кристалів моногідрату альфа-лактози, що складається із аморфної лактози.

FlowLac® 100 - лактоза, отримана сушкою при розпилюванні, має гарну текучість і високу пресуємість в порівнянні з іншими видами лактоз. Задовільні показники саме по стійкості до роздавлення мають отримані таблетки, які містили лактозу марки MicroceLac® 100.

MicroceLac® 100, одержують методом розпилювального висушуванням суміші α- лактози моногідрату та мікрокристалічної целюлози.

Таблиця 3.5

Результати фармакотехнологічних показників отриманих таблеток з різними марками лактози

Назва допоміжної речовини	Стійкість до роздавлення, Н	Стираність, %	Розпадання, с
Лактози моногідрат 200	25,0	28,13	7
MicroceLac® 100	58,4	0,57	8
Ludipress®	35,4	1,20	22
Cellactose® 80	30,2	2,10	6
FlowLac® 100	25,9	14,20	13

Наступним етапом необхідно було встановити кількість MicroceLac® 100. Кількість речовини у складі таблеткових мас досліджували від 10 до 20% у розрахунку на масу таблетки. Результати наведені на рис.3.2.

Із даних рис.3.2. видно, що з підвищенням кількості MicroceLac® 100 в таблетковій масі міцність одержаних таблеток зростає. Оптимальним є її вміст у межах 16-18% в таблетковій масі у перерахунку на одну таблетку, що забезпечує необхідну стійкість до роздавлювання таблеток (55-65) Н.

Враховуючи, що до складу входять АФІ рослинного походження (екстракти) необхідно було ввести речовину, яка б допомогла не адсорбувати вологу.

Neusilin® являє собою повністю синтетичний магнію алюмометасилікат, який володіє винятковими властивостями наповнювача, покращує доставку АФІ та підвищує якість твердих лікарських форм для перорального застосування.

Neusilin®, що існує на фармацевтичному ринку вже понад 60 років, введений більш ніж у 1500 лікарських препаратів. Ця допоміжна речовина добре зарекомендувала себе серед розробників у всьому світі, як допоміжна речовина для складів, що містять антибіотики, речовини, погано розчинні у воді.

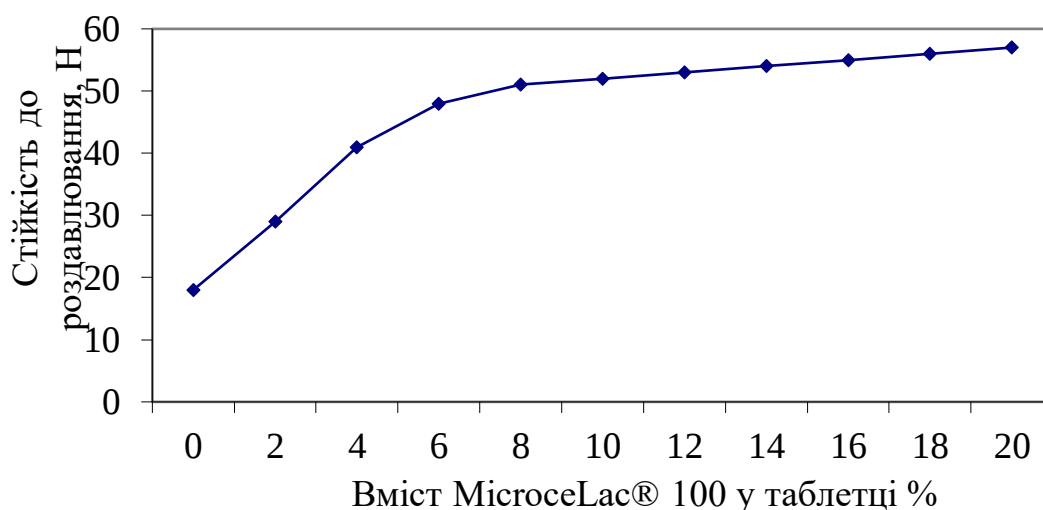


Рисунок 3.2. Залежність стійкості до роздавлювання від вмісту MicroceLac® 100

Кількість Неусілін US 2 в якості адсорбенту рекомендується виробником додавати до сумішей 0,5-5%. Нами проведені експериментальні дослідження по дослідженню кількості: 1-3%. Отримані дані наведено на рис.3.3.

З отриманих даних видно, що достатньою кількістю Неусілін US 2 є 3%. Серед антифрикційних речовин до складу було обрано магнію стеарат та досліджено його концентрацію (рис.3.4).

Кількість магнію стеарату в таблетковій масі визначали дослідним шляхом за зменшенням зусилля виштовхування таблеток з матриці.

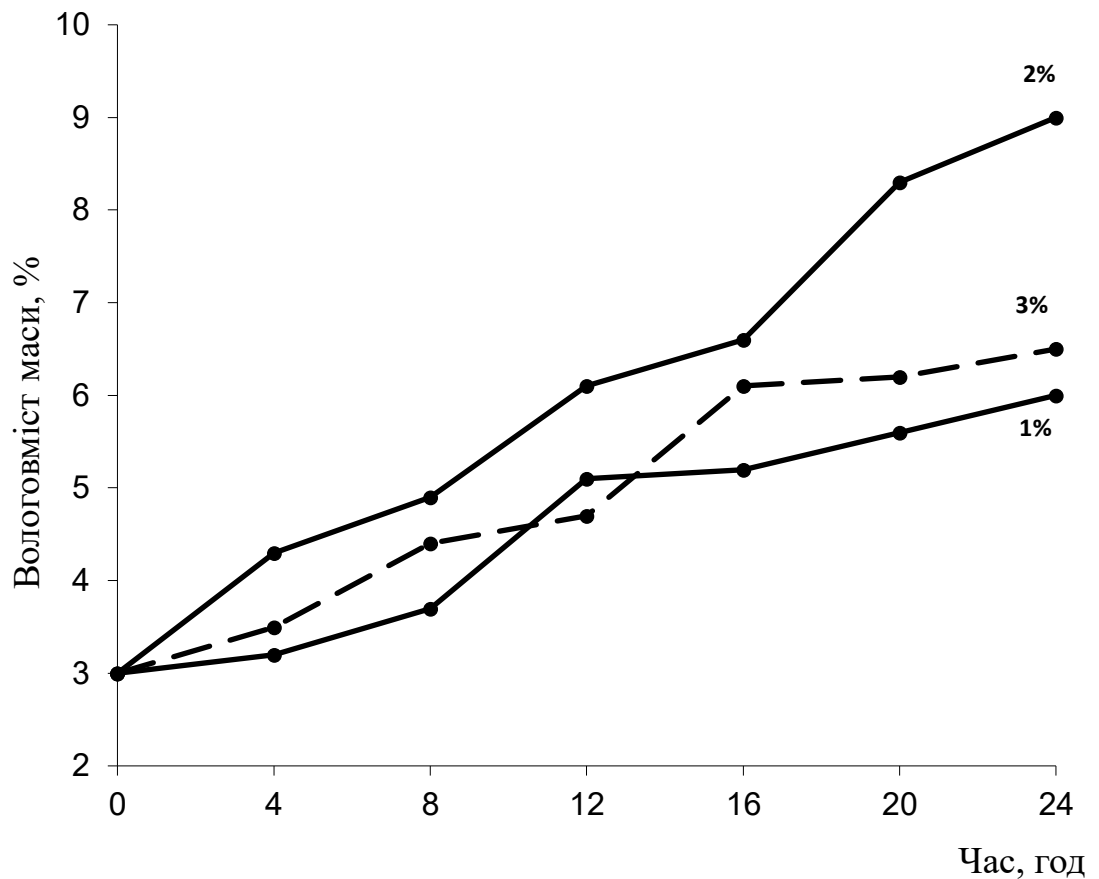


Рисунок 3.3. Вплив Неусілін US 2 на вологовміст таблеток

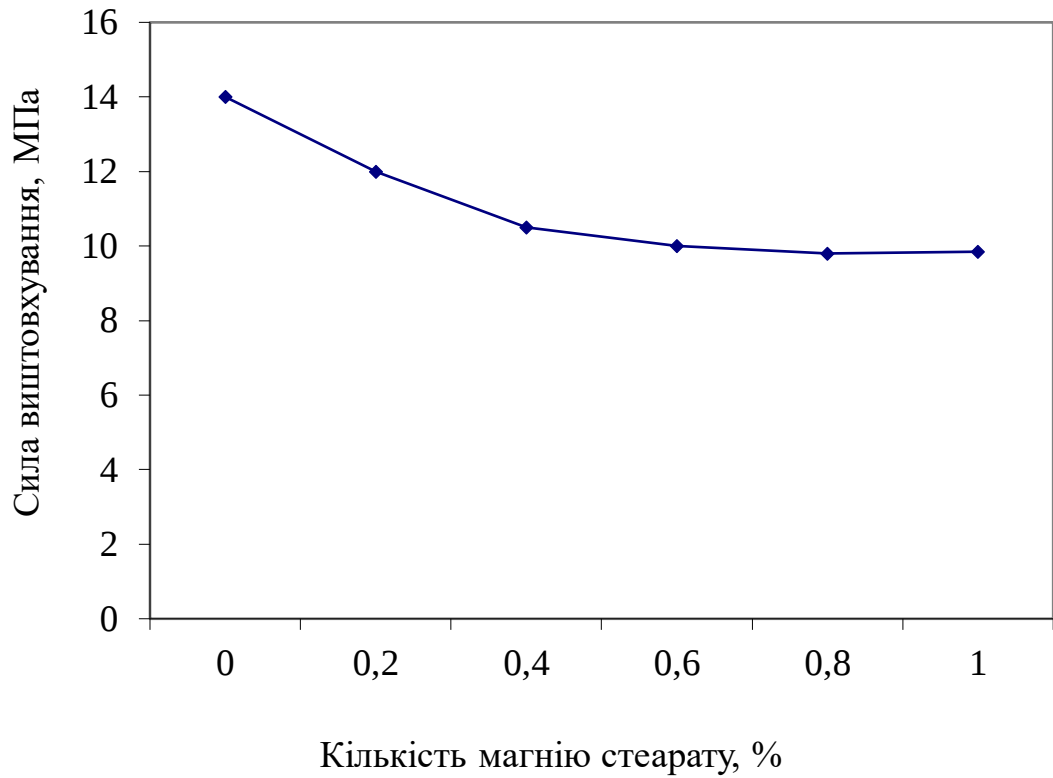


Рисунок 3.4 Залежність сили виштовхування від вмісту магнію стеарату

З рис.3.4 видно, що з підвищенням кількості магнію стеарату в таблетковій масі, сила виштовхування зменшується. За оптимальну кількість в розроблюваних нами таблетках обрано 1%.

Проведені дослідження надали змогу обрати остаточний склад таблеток:

Компоненти	Склад, г
Сухий екстракт календули	0,050
Сухий екстракт звіробою	0,100
Сухий екстракт шишок хмелю	0,050
MicroceLac® 100	0,040
Неусилін US 2	0,0075
Магнію стеарат	0,0025
Загальна маса таблетки	0,2500

3.5. Опис технології отримання таблеток

Ґрунтуючись на експериментальні дослідження, можна впевнено казати про доцільність випуску запропонованого засобу у формі таблеток для розсмоктування. Нами розроблено схему промислового виробництва цих таблеток (рис. 3.5) з урахуванням використаного обладнання та параметрів виробництва.

Технологічний процес одержання таблеток для розсмоктування складається зі стадій допоміжних робіт, основного технологічного процесу та пакування, маркування і відвантаження готової продукції.

Стадія 1. Підготовка сировини

Серія препарату формується від місткості змішувача, який використано у процесі отримання таблеток. На терезах відважують попередньо розраховані, згідно нормативної документації компоненти лікарської форми та просіюють на відповідному віброситі (розмір в залежності від речовин).

Стадія 2 Отримання таблеткової маси

Змішування компонентів проводять при працюючій вентиляції у обраному змішувачі. Для цього у змішувач завантажували розраховані кількості компонентів (АФІ та допоміжні) у певній послідовності та перемішують. Перед завантаженням компонентів до змішувача проводять додаткове контрольне зважування просіяної сировини. При перемішуванні необхідно контролювати швидкість обертання мішалки змішувача та час опудрення. Готову масу піддають аналізу у відділу ВКЯ (контроль проміжного продукту). Після отримання позитивних результатів контролю, ємність маркують із зазначенням найменування таблеткової суміші, номера серії, зміни, часу початку та закінчення зазначеної операції, дати, прізвища та ініціалів апаратника і його підпису та транспортують на «Таблетування та знепилення».

Стадія 3 Таблетування та знепилення

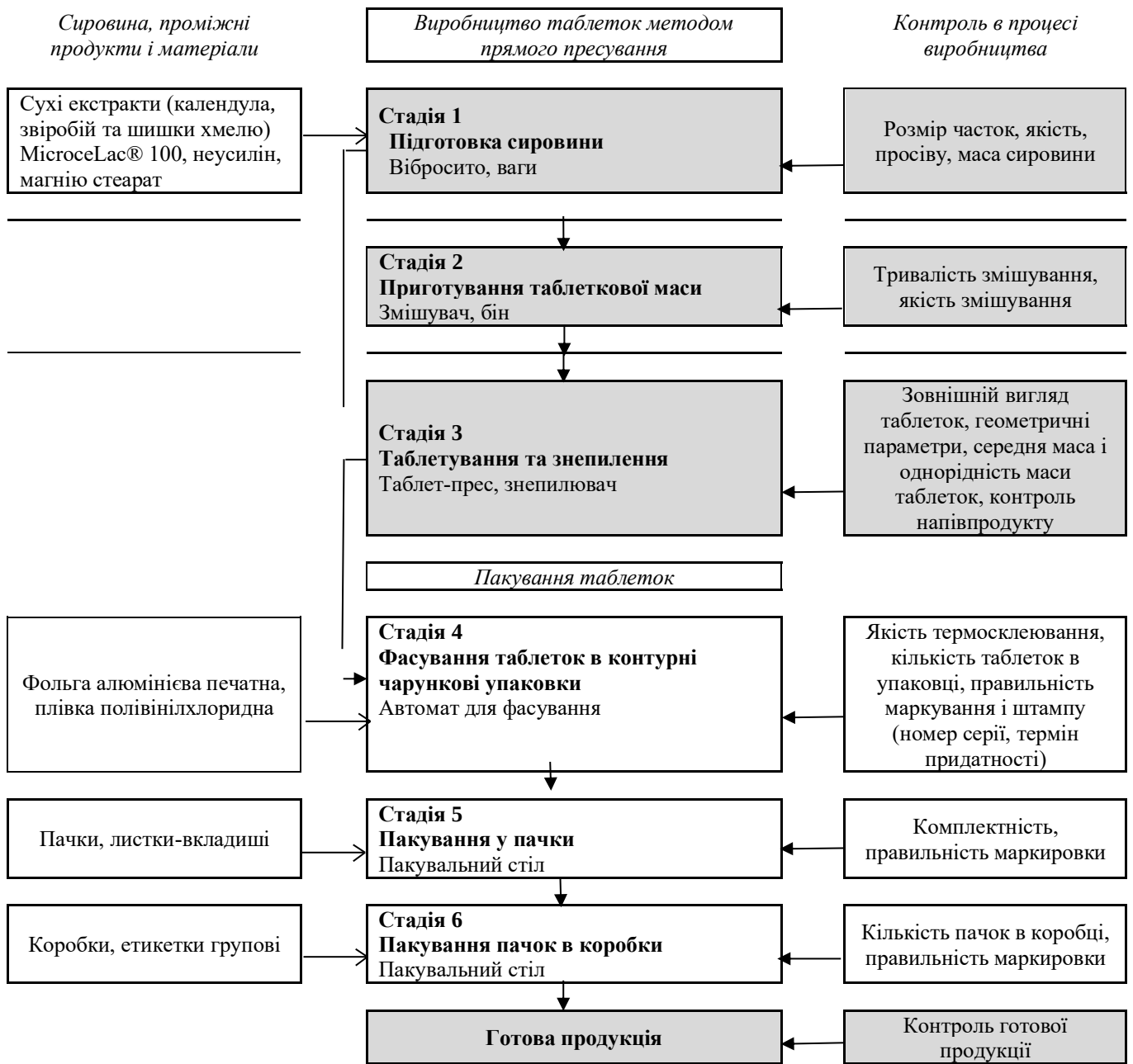


Рис.3.5 Технологічна схема виробництва таблеток для розсмоктування з сухими екстрактами

Отриману таблеткову масу пресують на роторному таблетковому пресі, який проводить знепилювання таблеток та визначає автоматично середню масу таблетки. Таблетування здійснювали пуансонами діаметром 9 мм вагою 0,25 г під контролем ваги таблетки.

Отримані кондиційні таблетки поміщають у збірник і транспортують на стадію «Фасування таблеток в контурне чарункове пакування». Некондиційні таблетки збирають в окремий збірник та передають на регенерацію. Пробу від нерозфасованих таблеток відбирають для відділу контролю якості. Контроль напівпродукту проводили за наступними показниками:

- зовнішній вигляд;
- геометричні параметри;
- середня маси таблетки;
- якісне та кількісне визначення.

Стадія 4 Фасування таблеток в контурне чарункове пакування.

Одержані таблетки фасують по 10 таблеток у блістери з плівки полівінілхлоридної на автоматі для фасовки і передають на пакування.

Стадія 5 Пакування у пачки.

Готові отримані блістери по 10 таблеток разом з інструкцією до застосування вкладають у пачки картонні.

Стадія 6. Пакування пачок у коробки.

Готові пачки пакують у групову упаковку на пакувальному столі та перевіряють маркування серії. Відбирають зразки кожної серії для проведення аналізу за усіма показниками. Готові таблетки перевіряють на:

Зовнішній вигляд таблеток – таблетки коричневого кольору, плоскою поверхні.

Стираність таблеток без оболонки не повинна перевищувати 1 %.

Розпадання. Таблетки мають витримувати випробування, якщо час їх розпадання не перевищує 15 хв.

Отримані показники наведені в табл.3.6

Показники якості таблеток

Таблиця 3.6

Досліджувані параметри	Результат
Зовнішній вигляд	Відповідає
Середня маса, г	$0,251 \pm 0,01$
Однорідність маси ($0,2625 - 0,2375$ г)	Відповідає
Стиранність (не більше 1%), %	$0,22 \pm 0,01\%$
Стійкість до роздавлювання (Н)	$51 \pm 0,05$
Час розпадання, с	$185 \pm 5,0$

Для проведення порівняльного аналізу було вивчено гігроскопічність таблеток, що не мали первинної упаковки (рис. 3.6).

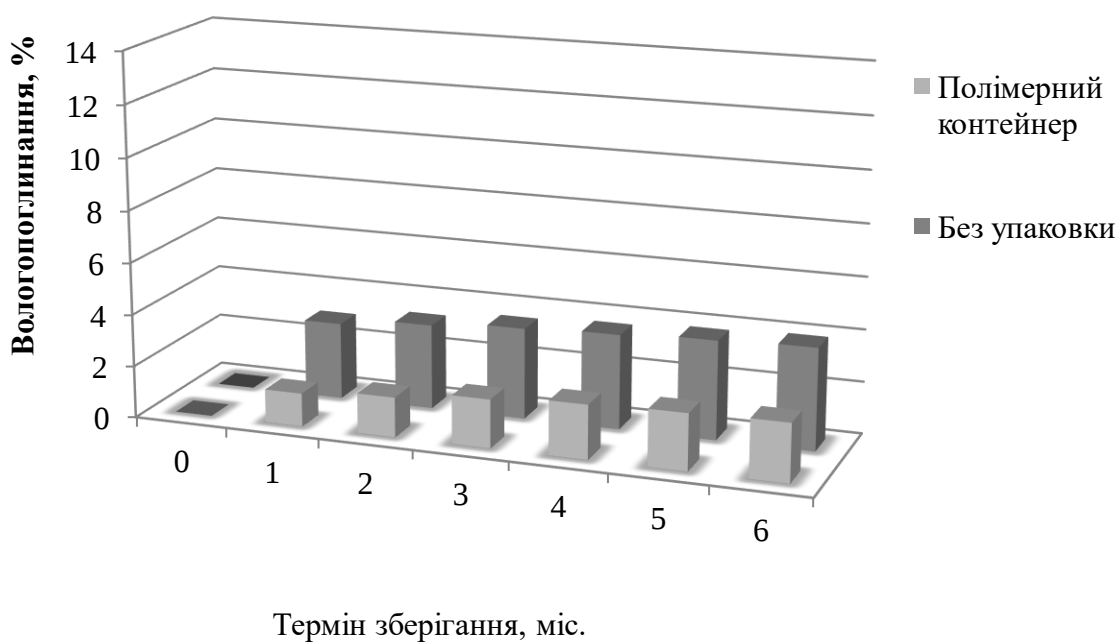


Рисунок 3.6. Дослідження вологопоглинання таблеток у пакуванні та без упаковки

Згідно з отриманими даними, протягом 6 місяців зберігання без первинної упаковки таблетки поглинають до 3,6 % вологи. Отримана швидкість поглинання вологи є меншою, ніж вологосорбційна активність чистих АФІ. Це можна пояснити присутністю у лікарській формі, такої речовини як неусилін.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Вивчено асортимент таблеток з седативною дією та підтверджено актуальність створення нового препарату з сухими екстрактами (календули, звіробою та шишок хмелю) у вигляді таблеток для розсмоктування.
2. Вивчено фізико-хімічні та фармакотехнологічні властивості діючих речовин. Встановлено, що вони мають задовільні показники текучості, що дає змогу використати для отримання метод прямого пресування.
3. Проведено дослідження технологічних характеристик (насипну густину, кут природного укосу, коефіцієнт Гауснера) різних видів лактози та досліджено їх вплив на технологічні показники таблеткової маси.
4. До складу таблеток в якості формоутворювача додано MicroseLac® 100 та введено неусилін, як вологорегулюючу речовину в кількості 3%. В якості антифрикційної речовини обрано магнію стеарат.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Проведено вивчення літературних джерел, щодо видів та розповсюдження стресів. Встановлено перспективність створення таблеток для розсмоктування для лікування стресових станів. В якості об'єкта досліджень обрано сухі екстракти календули, звіробою та шишок хмелю.
2. Проведено вивчення фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей АФІ та встановлено можливість створення таблеток саме методом прямого пресування.
3. До складу таблеток для розсмоктування обрано такі допоміжні речовини: MicroseLac® 100, неусилін US 2 та магнію стеарат. Вивчено вплив допоміжних речовин на фармакотехнологічні показники таблеток (текучість, насипний об'єм, розпадання, стійкість до роздавлювання).
4. Результати проведених досліджень дозволили обрати раціональний склад та технологію таблеток для розсмоктування з рослинними АФІ які відповідають усім показникам якості згідно ДФУ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аналіз стану та перспективи розвитку седативних лікарських засобів на сучасному фармацевтичному ринку України / С. А. Гладишева та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2021. Т. 14. № 1 (35). С. 114–119.
2. Белей Н. М., Грошовий Т. А., Белей С. Я. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 26. Таблетки для розжовування: характеристика, класифікація, методи одержання, допоміжні речовини при виробництві таблеток для розжовування. *Фармацевтичний часопис*. 2016. № 4. С. 85–90.
3. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів / Л. В. Вронська та ін. Повідомлення 16. Запатентовані технології ородисперсних таблеток. *Фармацевтичний часопис*. 2014. № 4. С. 135–144.
4. Гала Л. О., Чубай А. О. Аналіз вітчизняного переліку безрецептурних лікарських засобів та розроблення підходів до його вдосконалення. *Фармацевтичний журнал*. 2022. Т. 71 (4). С. 12–19.
5. Гудзенко А. В. Розробка підходів до стандартизації квіток нагідок лікарських у багатокомпонентних лікарських сумішах. *Фітотерапія. Часопис*. 2011. № 1. С. 80–83.
6. Данилишин Б. Якими мають бути стратегічні напрями відбудови національної економіки. Українська правда. 1 вересня 2022; Розділ: Економіка. URL: <https://www.epravda.com.ua/columns/2022/09/1/691022/> (дата звернення: 08.02.2022).
7. Державна Фармакопея України: у 3-х т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.
8. Державний реєстр лікарських засобів України. URL:

<http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist> (дата звернення: 28.11.2023) .

9. Вміст біологічно активних речовин та елементарний склад трави звіробою різних виробників / Т. М. Деркач та ін. *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 4. С. 5–13. URL: <https://doi.org/10/11603/2312-0967.2018.4.9576> (дата звернення: 06.04.2023).
10. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для фармацевт. ВНЗ / за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2010. 599 с.
11. Дослідження сортів хмелю як вихідної сировини екстракту з підвищеним вмістом пренілових флавоноїдів / О. О. Добровольний та ін. *Фармацевтичний часопис*. 2014. № 2. С. 11–17.
12. Дребот О. І., Сологуб Ю. О. Інституційне забезпечення лікарського рослинництва в Україні. *Соціально-економічні проблеми сучасного періоду України*. 2018. № 1 (129). С. 116–120.
13. Шостак Т. А., Калинюк Т. Г., Вронська Л. В. Ідентифікація та кількісне визначення флавоноїдів комплексного густого екстракту трави звіробою та квіток нагідок. *Фармацевтичний журнал*. 2017. № 3 – 4. С. 71–79.
14. Механізми і відповідні заходи щодо збереження якості лікарських рослин як основний фактор отримання екологічно безпечної сировини. *Лікарські рослини: традиції та перспективи досліджень* : матеріали V Міжнар. наук. конф., м. Лубни, 2 квіт. 2021 р. Лубни: ВКФ «Інтер Парк», 2021. С. 328–330.
15. Коваль С. М., Снігурська І. О. Стрес-індукована артеріальна гіпертензія і артеріальна гіпертензія військового часу – грізні виклики сучасній Україні. *Артеріальна гіпертензія*. 2015. Вип. 5. С. 13– 18.
16. Компендіум. Лікарські препарати України. URL: <https://compendium.com.ua/uk/> (дата звернення: 10.10.2023).

17. Корнацький В. М., Михальчук В. М., Дяченко Л. О. Вплив стресу на розвиток і перебіг захворювань. *Світ медицини та біол.* 2017. № 1 (59). С. 194–201.
18. Костюк В. «Безвіз для ліків» та Україна як потужний фармацевтичний хаб: утопія чи реальність. *Українська правда.* 6 квітня 2023; Розділ: Економіка URL: <https://www.epravda.com.ua/columns/2023/04/6/698835/> (дата звернення: 10.10.2023).
19. Імпортозаміщення у стратегіях повоєнного відновлення економіки України. Міжнародний історичний досвід повоєнної реконструкції економіки: уроки для України : матеріали міжн. наук.-практ. конф., м. Київ, 27 квіт. 2023 р. Київ : ДУ «Ін-т екон. та прогнозув. НАН України», Інститут вищої освіти НАПН, 2023. С. 77.
20. Україна на шляху до ЄС: реалії і перспективи / М. Машков та ін. *Національна безпека і оборона.* 2022. № 1–2. С. 131 URL: https://razumkov.org.ua/images/journal/NSD187-188_2022_ukr_full.pdf (дата звернення: 10.10.2023).
21. Мінарченко В. М., Бутко А. Ю. Дослідження вітчизняного ринку лікарських засобів рослинного походження. *Фармацевтичний журнал.* 2017. №1. С. 30–36.
22. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.
23. Про затвердження Переліку лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні, які відпускаються без рецептів з аптек та їх структурних підрозділів : Наказ МОЗ України від 05.05.2023 № 848. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0854-23#n7> (дата звернення: 19.03.2023).
24. Савельєва О. В., Владимірова І. М. Аналіз номенклатури седативних та снодійних препаратів в Україні. *Фармацевтичний часопис.* 2015. № 3. С. 40–43.

25. Трав'яний збір при нейродермиті. URL: <https://www.zborovik.com.ua/product-page/при-нейродермиті> (дата звернення: 19.03.2023).
26. Чайка Т. О., Яснолоб І. О. Еколого-соціо-економічні переваги вирощування енергетичних культур. *Економіка АПК*. 2017. № 12. С. 28–34.
27. Formulation, Development and Evaluation of Famotidine Orodispersible Tablets / M. M. Alburyhi et al. *European Journal of Pharmaceutical and Medical Research*. 2023. Vol. 10, Iss. 10. P. 56-62.
28. Formulation and Evaluation of Simvastatin Orodispersible Tablets / M. M. Alburyhi et al. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 2023. Vol. 12, Iss. 16. P. 1033-1047.
29. Biological and chemical standardization of a hop (*Humulus lupulus*) botanical dietary supplement / E. Krause et al. *Biomed. Chromatogr.* 2014. Vol. 28, Iss. 6. P. 729–734.
30. Cibotaru N., Benea A., Soroca I. Comparative analysis of the total degree of flavonoids and polyphenols in different products of *Hypericum perforatum*. Inter. sci. Symposium «Conservation of plant diversity». Chisinau, 2017. P. 72.
31. Formulation and Evaluation of Rosuvastatin Fast Dissolving Tablets / M. A. Hamidaddin et al. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2023. № 12(9). P. 2293-2303.
32. Kakar S., Singh R., Kumar S. Orodispersible Tablets: an Overview. *MOJ Proteomics Bioinform.* 2018. № 7(3). P. 180-182.
33. Co-processed superdisintegrants: novel technique for design orodispersible tablets / N. K. Kapse et al. *Journal of Innovations in Pharmaceutical and Biological Sciences*. 2015. № 2(4) P. 541-555.
34. Conventional and patented technologies in oral dispersible tablets: a review / A. M. Reddy et al. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences*. 2013. № 6(4) P. 286-292.
35. Formulation and Evaluation of Oral Dispersible Tablets of Clopidogrel bisulfate by Solid Dispersion Method / Redyanaik R. et al. *Indo American*

Journal of Pharmaceutical Research. 2014. № 4(7). P. 3152-3162.

36. Roy A. Orodispersible Tablets: A Review. *Asian J Pharm Clin Res*. 2016. № 9(1). P. 19-26.

37. Shukla S., Mishra D. K., Jain D. K. New insights in the field of fast dissolving tablets. *Journal of Hormonized Research in Pharmacy*. 2015. № 4(3). P213-226.

38. Fast dissolving tablets – future aspects / S. Singh et al. *International Journal of Pharmaceutical and Biomedical Research*. 2015. № 3(2). P. 216-231.

39. A Review on Formulation and Evaluation Approaches for Fast Release Tablet / Upadhyay P. et al. *Mathews J Pharma Sci*. 2023. № 7(1) P. 15.

40. Vani R., Rasheed A. Formulation, and evaluation of hydrochlorothiazide and ramipril mouth dissolving tablet using different super disintegrants. *International Journal of Pharma Sciences and Research*. 2014. №5 (1). P. 207-212.

ДОДАТКИ

ПІДБІР СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК ДЛЯ РОЗСМОКТУВАННЯ З РОСЛИННИМИ ЕКСТРАКТАМИ

Євсюков Д.В.

Науковий керівник: проф. Сліпченко Г.Д.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

galinaslipchenko@ukr.net

Вступ. Проблеми зі здоров'ям може переживати кожен з нас, особливо сьогодні, коли ми живемо в умовах повномасштабної війни. Величезний потік негативної інформації, активні бойові дії, хвилювання за рідних, які перебувають на війні, втрата контролю за життям — далеко неповний перелік стресових чинників, які впливають на психологічний та фізичний стан українців. Наслідки можуть бути найрізноманітніші — депресія, безсоння, емоційний

115

Секція 4

«ТЕХНОЛОГІЯ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ТА ПАРФУМЕРНО-КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ»

дисбаланс тощо. Майже 80% людей у всьому світі використовують рослинні лікарські засоби у якості первинної медичної допомоги. Не виняток, використання фітопрепаратів, для лікування стресових станів. Все ширшого застосування з кожним роком набувають таблетки для розсмоктування. Перспективним направленням є створення нових препаратів для лікування стресових розладів.

Мета дослідження. Вибір допоміжних речовин для створення таблеток для розсмоктування з сухими екстрактами.

Матеріали та методи. В якості об'єктів дослідження обрано сухі екстракти: звіробою,
