

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

**факультет медико-фармацевтичних технологій
кафедра технологій фармацевтичних препаратів**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему «РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК
ДЛЯ РОЗСМОКТУВАННЯ З РОСЛИННИМ ЕКСТРАКТОМ»**

Виконав: здобувач вищої освіти 2_курсу,
групи 226Фм (1,10д)-01
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Богдан НЕЛПА

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
технологій фармацевтичних препаратів к.фарм.н.,
доцент Ніна НІКОЛАЙЧУК

Рецензент: доцент ЗВО кафедри біотехнології,
к.фарм.н. доцент Ольга КАЛЮЖНАЯ

Харків – 2024 рік

АНОТАЦІЯ

Робота присвячена дослідженням направленим на розширення асортименту вітчизняних препаратів для лікування проблем ротової порожнини.

Робота складається з наступних частин: вступ, огляд літератури, вибір методів дослідження, експериментальна частина, загальні висновки, перелік використаних літературних джерел, загальний обсяг роботи 57 сторінок, містить 6 таблиць, 4 рисунків, 38 джерел літератури.

Ключові слова: екстрагування, таблетки, адсорбція, якість

ANNOTATION

The work is devoted to research aimed at expanding the range of domestic drugs for the treatment of oral cavity problems.

The work consists of the following parts: introduction, review of literature, selection of research methods, experimental part, general conclusions, list of used literary sources, total volume of work is 57 pages, contains 6 tables, 4 figures, 40 literature sources.

Key words: extraction, tablets, adsorption, quality

ЗМІСТ

Вступ	5
1 Досягнення і перспективи в області створення лікарських засобів 8 рослинного походження антимікробної і протизапальної дії	8
1.1 Біологічно активні речовини рослинного походження, що мають 8 протизапальну і антимікробну активність	8
1.2 Пігулки для розсмоктування - як засіб для лікування запальних 14 захворювань порожнини рота	14
1.3 Способи переведення рідких субстанцій в сипкий стан	16
1.4 Допоміжні речовини для прямого пресування	20
2 Об'єкти та методи дослідження	37
2.1 Об'єкти дослідження	37
2.2 Методи дослідження	43
3 Розробка складу і технології пігулок для розсмоктування з рідким рослинним екстрактом	45
3.1 Обґрунтування вибору об'єкту дослідження	45
3.2 Переклад рідкого рослинного екстракту в сипкий стан	48
3.3 Розробка складу і технології пігулок для розсмоктування	50
Висновки	54
Список використаних джерел	55
Додатки	58

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

БАР – біологічно активні речовини

ВООЗ – всесвітня організація охорони здоров'я

ГРВІ – гостра респіраторна вірусна інфекція

ДР – допоміжні речовини

ДФУ – державна фармакопея України

ЛР – лікарська речовина

ЛРС – лікарська рослинна сировина

ОД – одиниці дії

ВСТУП

Актуальність теми. Одним з важливих завдань, сучасні фармацевтичної технології являється вдосконалення лікарських форм, особливо спиртовмісних рослинних екстрактів, що розширює не лише асортимент, але і сфери застосування рослинних комплексів БАР.

Фармацевтичною промисловістю випускається комбінований рідкий рослинний екстракт квіток ромашки, квіток календули і трави деревію під торговим найменуванням «Ротокан», що використовується у вигляді полоскань, аплікацій, турунд, зарекомендував себе в ЛОР-практиці і стоматології, як ефективний і безпечний лікарський препарат рослинного походження з антимікробною і протизапальною активністю, який не викликає мікробної резистентності, названої Всесвітньою організацією охорона здоров'я одним з найважливіших викликів людства в ХХІ столітті.

Проте, незважаючи на цілий ряд його переваг, екстракт має і деякі недоліки: відсутність пролонгованої дії; неможливість використання в дорозі, складність точного дозування в домашніх умовах та ін.

Цей екстракт є водно-спиртовим і його застосування обмежене в дитячій практиці і для осіб з високою концентрацією уваги на робочому місці. Тому актуальною є розробка нової, точно дозованої, зручної для прийому твердої лікарської форми (таблетки) на основі комбінованого рідкого екстракту рослинного походження, яка може усунути вищеперелічені недоліки.

Метою дослідження стала розробка складу і технології пігулок для розсмоктування протимікробного і протизапальної дії на основі рідкого комбінованого екстракту квіток ромашки, квіток календули і трави деревію для лікування запальних захворювань порожнини рота. В процесі досліджень основна увага приділялася підбору допоміжних речовин і встановленню концентрації для активних фармацевтичних інгредієнтів з урахуванням забезпечення необхідного терапевтичного ефекту.

Задачі дослідження. Щоб реалізувати поставлену мету необхідно не-

обхідно було вирішити такі завдання:

- провести огляд літератури стосовно поставленої мети;
- провести підбір допоміжних речовин для розробки таблеток згідно з вимогами, що пред'являються документацією;
- обґрунтувати і розробити склад, технологію і вид лікарської форми з рідким рослинним екстрактом;
- відповідно до фармакопейних методик визначити основні показники якості таблеток, що розробляються.

Об'єкт дослідження – рідкий водно-спиртовий екстракт квіток ромашки аптечної (*Flores Matricaria chamomilla L.*), квіток календули лікарської (*Flores Calendula officinalis L.*) і трави деревію звичайного (*Herba Achillea millefolium L.*) що випускається під торговим найменуванням «Ротокан» (далі - екстракт), що є протизапальним засобом рослинного походження.

Допоміжні речовини: ізомальт (*Galen IQ 721TM, Beneo-Polatinit GmbH, Німеччина*), лактози моногідрат (*Lactopress sprfydried 250, DRE Pharma, Німеччина*), лактози моногідрат (*SuperTab 30GR, DRE Pharma Німеччина*), кальцію стеарат (*Calcium stearate, Calmags, Німеччина*), мікрокристалічна целюлоза (*Pharmacel 102 і Pharmacel 112, DRE Pharma, Німеччина*), двоосновний кальцію фосфат дигідрат (*Anhydrous Emcpress®, JRS PHARMA GmbH & Co. KG, Німеччина*), кремнію діоксид колоїдний (*Aerosil-200 Pharma, Aeroperl® 300 Pharma, Aerosil-380, Evonik Німеччина*), ефірні олії лайма (*Citron vert, Арома - Zone, Мексика*) апельсину (*Orange, Арома - Zone, Бразилія*), грейпфрута (*Pamplemousse, Арома - Zone, Південна Африка*) і м'яти перцевої (*Menthe poivre, Арома - Zone, Нормандія*), кальцій хлористий, натрій вуглекислий.

Предмет дослідження – склад, технологія та методи контролю якості таблеток.

Методи дослідження – З метою теоретичного обґрунтування складу і технології одержання таблеток вивчені фармакотехнологічні властивості діючих речовин: плинність, насипна щільність, форма часток, пресуємість, кут

природного укосу і гранулометричний склад.

Практичне значення отриманих результатів (за наявності) – дослідження, орієнтовані на виробництво активних фармацевтичних інгредієнтів або готової продукції, та визначення їх технологічних параметрів;

Елементи наукових досліджень (за наявності) – досліджено умови таблетування маси з рослинними екстрактами, що дасть змогу розробляти нові лікарські засоби.

Апробація результатів дослідження і публікації (за наявності) – участь у конференції з доповіддю «*XXX Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених та студентів «АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»* 17-19 квітня 2024 р. Харків – рік, м. Харків

та участь в конференції з написанням тез «Проблеми та досягнення сучасної біотехнології»: матеріали IV міжнародної наук.-практ. інтернет-конф. (22 березня 2024 р., м. Харків).

РОЗДІЛ 1.

ДОСЯГНЕННЯ І ПЕРСПЕКТИВИ В ОБЛАСТІ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ АНТИМІКРОБНОЇ І ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Біологічно активні речовини рослинного походження, що мають протизапальну і антимікробну активність

З глибокої старовини людина використовувала природні блага флори і фауни, і в першу чергу — рослини і як джерело харчування, і для полегшення своїх недуг. Спостережливість і народна мудрість заклали основу застосування рослин в лікуванні людини спочатку з місцевої флори, а в ході громадського розвитку і налагодження торгових стосунків — практично з усієї земної кулі. Обмін знаннями дозволив людству створити значний арсенал лікарських засобів.

Рослини залишаються незамінним джерелом отримання лікарських препаратів різної спрямованості дії: серцево-судинних, капіляроукреплюючих, жовчогінних, проти виразкових. При цьому слід підкреслити що промислове отримання серцевих глікозидів, а також ряду флавоноїдів, кумаринів, як і ефірних олій, досягається тільки шляхом виділення їх з рослинної сировини. При лікуванні ряду захворювань використовуються препарати переважно рослинного походження. Наприклад, при лікуванні серцево-судинних захворювань вони складають до 80 %, захворювань печінки і шлунково-кишкового тракту — близько 70 %, а сенсibiliзуючі засоби складають тільки виділені з рослин речовини.

Рослинний світ є величезним природним виробником і хранителем різних класів сполук таких як алкалоїди, ефірні олії, похідні кумаринів і антрахінонів, флавоноїди і ряд інших фенольних сполук, терпеноїди. Флавоноїди привертають увагу дослідників як фізіологічно активні речовини з різнобічним спектром дії.

Боротися з різними вірусами і запальними процесами можуть допомогти карвакрол, тимол і розмаринова кислота.

Карвакрол, що міститься в орегано, є потужним антимікробним агентом і може допомогти боротися з бактерійними, грибковими і вірусними інфекціями. Масло орегано і карвакрол проявляють противірусну активність відносно вірусу простого герпесу типу 1, ротавірусу, що є поширеною причиною діареї у немовлят і дітей, і респираторно-синцитиального вірусу, що викликає респираторні інфекції.

Тимол є ще одним потужним антимікробним засобом, який може допомогти боротися з різними хворобами, включаючи грип і застуду. Він також може допомогти поліпшити функцію дихальної системи і зняти кашель.

Розмаринова кислота є прекрасним протизапальним засобом, який може допомогти боротися із запальними процесами в організмі і поліпшити загальний стан здоров'я.

Евгенол, ліналол і бета-каротин, мають антибактеріальні, протизапальні, протигрибкові і противірусні властивості. Багато видів базиліку можуть боротися з деякими вірусними інфекціями: вірусом герпесу, гепатиту В і ентеровірусу. У дослідженні на 24 здорових добровольцях застосування 300 міліграм екстракту базиліку значно підвищило рівень імунних клітин, які допомагають захистити організм від вірусних інфекцій.

Фенхель містить безліч корисних компонентів, включаючи ефірні олії, антиоксиданти і вітаміни, які можуть допомогти боротися з різними вірусами і запальними процесами. Дослідження в пробірці показало, що екстракт фенхеля чинить сильну противірусну дію проти вірусів герпесу і парагрипу.

Антиоксиданти, що також містяться у фенхелі, можуть допомогти захистити організм від шкідливих вільних радикалів. Вони також допомагають понизити рівень запалення в організмі і покращують загальний стан здоров'я.

Вітаміни, включаючи вітаміни А і С, зміцнюють імунну систему.

Мелісса відома своїми протівірусними і протизапальними властивостями. Мелісса містить безліч корисних компонентів, включаючи ефірні олії, флавоноїди і розмаринову кислоту, які можуть допомогти боротися з різними вірусами і запальними процесами. Ефірна олія меліси, є потужним антимікробним і протизапальним агентом.

Флавоноїди, мають антиоксидантні властивості і можуть допомогти зміцнити імунну систему. Вони також допоможуть понизити рівень запалення в організмі. У дослідженні в пробірці екстракт листя меліси виявив потужну протівірусну активність проти респираторно-синцитіального вірусу і значно понизив рівень запальних з'єднань.

Шавлія — ця трав'яниста рослина з сімейства губоцвітих. У шавлії міститься безліч корисних речовин, таких як таніни, флавоноїди, ефірні олії та ін. Ці речовини мають антимікробні, протизапальні і антиоксидантні властивості. Протівірусні властивості шавлії в основному приписуються двом дитерпеноидам що знаходиться в листі і стеблі рослини. Дослідження в пробірці показують, що ця трава може боротися з вірусом імунодефіциту людини типу 1 (ВІЛ-1), який може привести до СНІДУ. Також було доведено, що шавлія активна відносно вірусу простого герпесу 1-го типу і везикуловірусу Індіани, який заражає сільськогосподарських тварин, таких як коні, корови і свині.

Шавлія може допомогти у боротьбі з інфекціями верхніх дихальних шляхів, таких як застуда і грип, завдяки своїм протівірусним властивостям. Це пов'язано з тим, що шавлія містить речовини, які можуть зупинити ріст вірусів і убити їх. Шавлія також може допомогти зменшити запалення в горлі і поліпшити дихання.

М'ята — ця ароматна трав'яниста рослина сімейства губоцвітих, яке містить безліч корисних компонентів, таких як ментол, терпени і флавоноїди, які можуть допомогти боротися з різними вірусами і запальними процесами.

Ментол, що міститься в м'яті, є потужним антимікробним і протизапальним засобом, який може боротися з бактерійними і вірусними інфекціями, а також зменшити запалення в організмі, допомогти поліпшити роботу дихальною і травною систем.

Терпени, що також містяться в м'яті, є ще одним класом потужних антимікробних засобів. У дослідженні вирулицидного дії м'яті, доведено, що ефірна олія здатна чинити пряму вирулицидну дію на вірус простого герпесу, у тому числі і на стійкого до ацикловиру штаму.

Ехінацея є однією з найвідоміших трав для підтримки імунної системи і боротьби з вірусами і запаленням. Ця трава містить безліч активних компонентів, включаючи полісахариди, алкіламіди і флавоноїди, які можуть зміцнити імунну систему і боротися з різними захворюваннями.

Однією з найбільш вивчених властивостей ехінацеї є її здатність прискорювати процес одужання від застуди, грипу і інших вірусних інфекцій. Ця властивість обумовлена наявністю полісахаридів, які можуть зміцнити імунну систему і допомогти боротися з вірусами. Також в ехінацеї містяться алкіламіди, які можуть зменшити запалення і больові відчуття, пов'язані із застудою і грипом. Декілька досліджень в пробірці показали, що деякі сорти ехінацеї, включаючи *E. pallida*, *E. angustifolia* і *E. purpurea*, особливо ефективні у боротьбі з вірусними інфекціями, такими як герпес і грип.

Бузина — це противірусна і протизапальна ягода, яка має давню історію використання в народній медицині для лікування різних захворювань. Вона містить флавоноїди, які мають антиоксидантні і протизапальні властивості, а також ефірні олії, які мають антимікробні властивості.

Бузина може бути корисна при лікуванні грипу, застуди і інших респіраторних захворювань. Її флавоноїди можуть зменшити запалення в дихальних шляхах і поліпшити функцію легенів. Крім того, бузина може зміцнити імунну систему і захистити організм від різних інфекцій.

Дослідження на мишах показало, що концентрований сік бузини пригнічує реплікацію вірусу грипу і стимулює відповідь імунної системи. Біль-

ше того, в огляді 4 досліджень, проведених на 180 людях, було встановлено, що добавки бузини значно зменшують симптоми запалення верхніх дихальних шляхів, викликані вірусними інфекціями.

Солодка відома своїми противірусними і протизапальними властивостями. Корінь солодки містить глицирризин, який може допомогти боротися з різними вірусами, включаючи грип і застуду. Він також може понизити запалення і зменшити болі.

Крім того, солодка може зміцнити імунну систему. Вона містить фітонциди, які можуть захистити організм від шкідливих бактерій і вірусів. Дослідження в пробірці показали, що екстракт кореня солодки ефективний проти ВІЛ, респираторно-синцитиального вірусу, вірусів герпесу і коронавірусу.

Імбир — це прянощі, які також широко використовуються в медицині завдяки своїм противірусним і протизапальним властивостям. Імбир містить гінгерол і шогаол — біологічно активні речовини, які мають потужний антиоксидантний і протизапальний ефект.

Гінгерол може поліпшити роботу травної системи і зменшити запалення, понизити рівень холестерину в крові і зміцнити імунну систему.

Шогаол, який утворюється при нагріванні імбиру, також має потужну протизапальну і антиоксидантну дію. Він може понизити біль і зменшити запалення, пов'язане з артритом і іншими захворюваннями опорно-рухової системи.

Імбир має хорошу противірусну активність. Речовини з імбиру - гінгерол і зингерон блокують вірусну реплікацію і запобігають входу вірусів грипу H1N1 (свинячого грипу А) в клітини.

Душиица, або Орегано (лат. *Origanum vulgare*) містить безліч корисних з'єднань, включаючи ефірну олію, поліфеноли і флавоноїди, які сприяють боротьбі з інфекціями і зниженню запалення. Люди традиційно використовували масло орегано для підтримки здоров'я дихальних шляхів. Воно також стало популярним альтернативним засобом для лікування симптомів

застуди і грипу. Дослідження, проведене в 2011 році показало, що ефірна олія орегано здатна пригнічувати віруси людини і тварин *in vitro*. Дослідники відмітили, що ця дія, швидше за все, обумовлена карвакролом, одним з основних з'єднань в маслі материнки. Тоді як карвакрол був ефективніший проти деяких вірусів сам по собі, масло материнки було ефективніше проти респіраторних вірусів, таких як віруси грипу.

Поліфеноли і флавоноїди, що містяться в материнці, також мають протизапальні і антиоксидантні властивості. Вони допомагають знижувати запалення і захищати клітини від ушкоджень вільними радикалами.

Ромашка — одна з найбільш відомих і популярних трав, яка відома своїми протизапальними і противірусними властивостями. Ромашка містить безліч корисних компонентів, включаючи флавоноїди, апигенин, лутеолин і кверцетин.

- Апігенин може понизити запалення в організмі, ризик розвитку серцево-судинних захворювань і діабету.
- Лутеолин може захистити організм від шкідливих вільних радикалів, поліпшити здоров'я шкіри і волосся, а також роботу травної системи.
- Кверцетин може понизити запалення в організмі, поліпшити роботу серцево-судинної системи і понизити рівень холестерину в крові.

Ромашка — одно з найвідоміших лікарських рослин, використовуваних для лікування грипу або грипозоподібних симптомів завдяки її противірусній біологічній активності.

M. Chamomilla належить до великої групи лікарських трав, використовуваних персидськими ученими, такими як Авіценна і Разес, для лікування респіраторних захворювань. Воно містить більше 120 хімічних компонентів, включаючи терпеноїди, флавоноїди і деякі компоненти з потенційною лікувальною активністю.

Чебрець, або чебрець, є протизапальною і противірусною травою, яка широко використовується в медицині. Чебрець містить безліч корисних

з'єднань, включаючи тимол і карвакрол, які мають потужні противірусні і антимікробні властивості.

Чебрець може поліпшити функцію дихальної системи, зняти кашель і болі в горлі, поліпшити травлення і понизити рівень стресу.

Ефірна олія чебрецю вже давно використовуються в народній медицині як відхаркувальні, протизапальний, противірусний, антибактеріальний і антисептичний засіб, в основному при лікуванні верхніх дихальних шляхів. Леткі компоненти чебрецю — тимол і карвакрол — знайшли широке застосування в терапевтичних цілях.

Препарати з квіток календули лікарської мають протизапальну, ранозагоювальну, бактерицидну, спазмолітичну і жовчогінну дію. Бактерицидна дія на стафілококи та стрептококи незначна.

Квітки календули містять каротиноїди, смолі, слизу, гіркоти (календен), флавоноїди, саліцилову і яблучну кислоти, тритерпенові глікозиди, сапонін, фітонциди. Концентрує цинк, мідь, молібден і селен.

Календула має виражену протизапальну, бактерицидну, противірусну, антимікотическим, ранозагоювальну, спазмолітичну властивістю; покращує процеси регенерації; збуджує секреторну активність травних органів; стимулює жовчоутворення і жовчовиділення; виявляє седативну і антиаритмічну (урежає серцебиття) дію. Володіє онкопротективною активністю. Встановлено високу противірусну активність календули щодо вірусу грипу типів А і А2, *in vivo* виявлена здатність календули долати віруси простого герпесу.

Препарати деревію звичайного (переважно з труй) виявляють ефективну кровоспинну дію при легневих, кишкових, гемороїдальних і носових кровотечах, при кровотечах з ясний і ран, а також при маткових кровотечах (при запальних процесах, фіброміомах, надмірних менструаціях). Трава деревію містить олію ефірну (до 0,8 %), до складу якої входять проазулен, а - і b - пінени, камфора, борнеол, туйон, цинеол, каріофілен худе, а також флавоноїди (лютеолін - 7 - глікозид, рутин), сесквітерпени (матрицин,

мілефолід, балханолід), речовини дубильні й гіркі, ахілеїн, вітамін До, кислоти органічні (оцтову, мурашину, ізовалеріанову).

Має кровоспинну, протизапальну, бактерицидну, антиалергічну дію, подразнює смакові рецептори і посилює секреторну активність шлунка, розширює жовчні протоки і збільшує жовчовиділення, підвищує діурез.

1.2. Пігулки для розсмоктування - як засіб для лікування запальних захворювань порожнини рота

При створенні нового лікарського препарату (ЛП) важливим етапом є вибір лікарської форми (ЛФ), яка б відповідала усім вимогам, що до неї висуваються як технологіями, так і споживачами. Серед відомих ЛФ найпоширенішими є тверді пероральні ЛФ, оскільки вони вважаються найзручнішими при використанні. Проте багато пацієнтів відчувають труднощі при ковтанні таблеток і капсул, головним чином через їх розмір [21]. Для покращення комплаєнсу і полегшення застосування було створено декілька різновидів таблеток, до яких відносять таблетки для розжовування або таблетки жувальні [8, 26, 30]. На сьогодні вони представляють величезний сегмент ринку жувальних ЛФ, до яких відносять також жувальні льодяники і нові жувальні брикети [11, 28, 32]. Згідно з Фармакопеєю США є два типи таблеток для розжовування: перший можна жувати для полегшення ковтання, другий необхідно жувати або подрібнювати перед ковтанням для попередження непрохідності і кращого вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта АФІ [32, 40]. ЛП перорального антагоніста рецептора лейкотрієну Монтелукаст у формі жувальних таблеток має більш швидке всмоктування АФІ і початок дії [15]. Таблетки для розжовування характеризуються рядом переваг, порівняно з іншими твердими пероральними ЛФ: краща стабільність, вища біодоступність за рахунок уникнення руйнування (і можливе зростання розчинності), комплаєнс пацієнтів через можливість вживання без води, вони можуть замінити рідкі ЛФ і забезпечити швидкий початок дії, покращення споживчих характеристик, що особливо важливо в педіатрії, за рахунок покращення

смаку і, відповідно, здатність продукту займати перспективний ринок збуту [2, 5, 10]. Таблетки для розжовування є альтернативною ЛФ для вітамінних, анальгетичних препаратів і препаратів для лікування кашлю при простудних захворюваннях, а також для забезпечення терапевтичного ефекту в ротовій порожнині, коли АФІ повинен діяти локалізовано, а не системно [18, 42]. Наприклад, жувальні таблетки фумарату заліза [49]. Але є певні обмеження використання таблеток для розжовування в тих випадках, коли вони містять велику кількість (АФІ) з неприємним гірким смаком, який дуже складно скорегувати або приховати [4, 42]. Особливостями застосування даного типу таблеток є те, що їх компоненти тривалий час контактують із смаковими і нюховими рецепторами людини. Тому, крім таких традиційних органолептичних властивостей, як смак і запах, тут необхідно досліджувати присмак, аромат, «післясмак», а також «відчуття в ротовій порожнині» [31]. Це є особливо актуальним при розробці ЛФ на основі АФІ з дуже гірким смаком, а також у високій дозі [3, 12]. Необхідно розрізняти конкретні комбінації відчуття смаку і запаху. Приємні запахи, як правило, називають ароматами. Наприклад, цукор має солодкий смак, але не має запаху, тоді як мед має солодкий смак і характерний запах. Їх поєднання відоме як «медовий аромат». Жувальні таблетки з оптимальним складом із апельсиновим смаком повинні характеризуватися солодко-кислим смаком і ароматом свіжого апельсина [1]. Термін «відчуття в ротовій порожнині» пов'язаний з типом відчуття або дотику, які супроводжують процес розжовування таблетки. Він не має ніякого відношення до стимулювання нюхових або смакових рецепторів, але при розробці складу загальний ефект в ротовій порожнині має важливе значення [24, 29].

«Післясмак» є досить поширеним для багатьох сполук. Наприклад, деякі солі заліза залишають «іржавий» присмак після ковтання; сахарин у великій кількості, як правило, залишає гіркий присмак. При розробці складу жувальних таблеток необхідно запобігти або звести до мінімуму подразнення смакових рецепторів, неприємний аромат і смак, «післясмак» і відчуття в ротовій порожнині [20, 33]. З метою успішної фармацевтичної розробки складу і

технології стабільних якісних таблеток для розжовування першим кроком є встановлення повного профілю АФІ. Необхідно отримати інформацію про фізичні властивості (колір запах, смак, після смак, і відчуття в ротовій порожнині), фізичну форму (кристал, аморфний порошок, тверда речовина, масляниста рідина і т. д.), температуру плавлення і застигання, поліморфізм, розчинність, вміст вологи, стабільність, когезію, хімічні властивості (хімічний склад і хімічний клас, основні реакції цього хімічного класу, основні несумісності), дозу АФІ у ЛФ та будь-яке обмеження на кінцевий розмір таблетки. Все це дозволить уникнути використання потенційно несумісних наповнювачів, ароматизаторів та ін. [40]. Для одержання таблеток для розжовування використовують такі технології: вологу грануляцію, мікрокапсулювання, тверді дисперсії, формування адсорбуванням з використанням розчинення або плавлення, іонообмін, затвердіння після розпилення і розпилювальне покриття, формування різних солей і їх похідних, використання амінокислот і гідролізатів протеїнів, вкраплення, а також технологію молекулярних комплексів і ліофілізацію [14]. Хоча вологе гранулювання призначене, в першу чергу, для надання сипучості і спресованості маси для таблетування, при певних умовах воно може використовуватися для нанесення покриття на частинки АФІ з метою маскування або зменшення смаку [27, 48]. В цьому випадку ЛР піддають вологій грануляції з безводним розчином полімеру, сушать, сортують за розміром і змішують з коригентом смаку та іншими інгредієнтами, щоб отримати матеріал, придатний для пресування. Загалом, це найпростіший підхід до маскування смаку. При вологій грануляції можна додатково вводити наповнювачі (лактоза, сахароза, маніт, сорбіт, інші цукри або крохмаль) [23, 39, 42]. Також було розроблено складний наповнювач, що складався з кальцію фосфату і стеарату магнію [43]. Вимоги, що висувуються до даного процесу при виробництві саме жувальних таблеток: утворення пластичної, а не крихкої плівки, відсутність неприємного смаку або запаху, покриті частинки не повинні розчинятися в слині, але, разом з тим, плівка не повинна перешкоджати їх розчиненню після ковтання. Для цього в склад таблеток вводять ро-

зпущувачі [5, 39, 52]. З метою одержання гранульованого матеріалу використовується установка псевдозрідженого шару або суспензійне покриття.

Мікрокапсулювання – це метод покриття частинок або крапель ЛР харчовими полімерними матеріалами для маскування смаку і формування добре сипучих мікрокапсул з розмірами від 5 до 5000 нм [19]. Розподіл фаз або метод коацервації є найбільш придатним для маскування смаку АФІ. Даний процес складається з трьох етапів:

1. Одержання 3-х фаз, які не змішуються між собою: рідку інертну фазу, розчин АФІ і матеріал для покриття.
2. Формування полімерного покриття сорбцією навколо ядра АФІ при контрольованому фізичному змішуванні трьох фаз.
3. Затвердіння покриття, як правило, шляхом термічного зшивання або методом десольватації для формування жорсткої мікрокапсули.

Отримані мікрокапсули не тільки маскують смак лікарського засобу, а й попереджують будь-які фізичні та хімічні несумісності між компонентами. До типових матеріалів, які використовуються для покриття, відносять карбоксиметилцелюлозе, ацетатфталат целюлози, етилцелюлоза, желатин, полівініловий спирт, желатин-гуміарабік, шелак і деякі парафіни. Інкапсульовані частинки АФІ отримують у вигляді добре сипучого порошку, який змішують із наповнювачами для прямого пресування, антифрикційними речовинами, а також коригентами смаку і запаху. Недоліком даного методу є те, що отримані мікрокапсули можуть руйнуватися при пресуванні, а також тривалому жуванні. Тому при використанні його для маскування дуже гірких засобів важливе значення має вид матеріалу для покриття, товщина оболонки, розчинність і розмір частинок. Порівняно зі звичайним методом вологої грануляції, мікрокапсулювання є більш дорогим процесом, який вимагає спеціального обладнання і кваліфікованого персоналу [35]. Метод твердих дисперсій полягає у фіксуванні частинок АФІ за рахунок адсорбції на поверхні субстратів, які будуть їх вивільняти, в кінцевому рахунку, в шлунку або шлунково-кишковому тракті. Для цього використовуються трисилікат магнію, бентоніт

і силікагель. Адсорбат комерційно доступний у вигляді мікронізованого порошку, на який можна адсорбувати 10 % АФІ. При цьому зв'язується саме той іон, який відповідає за гіркий смак (наприклад, бромід-іон). Технологія формування сорбенту з використанням розчинника включає такі етапи: розчинення лікарського засобу в розчиннику, змішування отриманого розчину із субстратом і випарювання розчинника. Залишаються молекули лікарської речовини, адсорбовані на субстраті. Важливе значення мають вид розчинника і субстрату, їх співвідношення, а також режими змішування, швидкість і температура випаровування [17]. Технологія формування сорбенту з використанням плавлення. При цьому АФІ і носій плавляться разом при нагріванні. Розплавлена суміш охолоджується в ємності з льодом при інтенсивному перемішуванні. Після цього отриманий продукт подрібнюють і класифікують за розміром. Цей метод є простим, недорогим, відсутні залишки розчинників у готовому продукті, але він не використовується для нестійких, термолабільних і летких речовин [46]. Іонний обмін – це зворотний обмін іонами між твердим тілом і рідкою фазою, в якій немає постійної зміни в структурі твердого тіла. Твердою речовиною є іонообмінний матеріал, тоді як іоном може бути АФІ. Іонообмінні матеріали забезпечують зв'язування ліків на поверхні нерозчинної полімерної матриці, що дозволяє в деяких випадках ефективно маскувати проблемні смак і запах. Іонообмінні смоли можуть бути розділені на чотири основні групи: сильна кислота катіон-, слабка кислота катіон-, сильна основа і слабка основа аніон-іонообмінні смоли. Ці смоли представляють собою сферичні продукти, отримані шляхом сульфонування стиролдивінілбензинкополімеру із сульфонуванням агентом вибору: сірчана кислота, хлорсульфонова кислота або триоксид сірки. Найбільш поширені катіонообмінні смоли є слабкими кислотами, отриманими поперечним зшиванням ненасиченої карбонової кислоти, такі як метакрилова кислота з дивінілбензолом. Слабкі катіонообмінні кислоти функціонують при значеннях рН вище 6. Слабкі аніонообмінні – функціонують при значеннях рН значно нижче 7. Важливі властивості, які необхідно враховувати при використанні технології іонного

обміну, включають розмір частинок, форму, щільність, пористість, хімічну і фізичну стабільність і іонну ємність. Швидкість і ступінь десорбції АФІ з цих смол у природних умовах буде контролюватися швидкістю дифузії ЛР через полімерну фазу смоли, а також коефіцієнтом селективності між ЛР і смолою [47]. Розпилювальне застигання включає охолодження (або застигання) розплавленої речовини у вигляді дрібних частинок під час їх руху з розпилювальної форсунки до віддаленої розпилювальної камери, де встановлюється температура нижче їх температури плавлення. Якщо суспензія лікарського засобу не розчиняється в розплавленій масі, то після розпилювання частинки АФІ покриваються речовиною, яка застигає на його поверхні. Слід зазначити, що частка активної речовини становить приблизно 35 % суміші, яка після розпилювання застигає. В даному методі необхідно вивчати вплив покриття на біодоступність ЛЗ. Поліетиленгліколі (карбовоски), молекулярна маса яких лежить в межах 4000 – 20 000, призначені для розпилювального застигання особливо там, де їх розчинність є додатковою перевагою [45]. Нанесення покриття розпиленням включає розпилення суспензії частинок лікарського засобу в розчині матеріалу для покриття через форсунки у швидкісному потоці теплого повітря. Після випаровування розчинника матеріал покриття інкапсулює частки ЛР. Оскільки сушіння відбувається практично миттєво, цей процес підходить і для термолабільних АФІ [9, 13, 16]. Формування різних солей або їх похідних полягає у модифікації хімічного складу ЛР для того, щоб зменшити її розчинність в слині. При цьому змінюється смак і зникає «післясмак». Використання амінокислот і білкових гідролізатів. Комбінацією амінокислот, їхніх солей або їх сумішей можна істотно зменшити гіркий смак, наприклад, пеніциліну. Можуть використовуватися такі амінокислоти, як саркозин, аланін, таурин, глутамінова кислота і особливо гліцин. Включення комплексів. Молекула АФІ (молекула «гостя») включається в порожнину комплексоутворюючого агента (молекули «господаря») з утворенням стабільного комплексу, який здатний маскувати його гіркий смак за рахунок зменшення кількості частинок АФІ, що подразнює смакові рецептори і/або за

рахунок зменшення його розчинності при прийманні внутрішньо, що зменшує гіркий смак. Серед комплексоутворюючих агентів, які найчастіше використовуються, є циклодекстрин – солодкий, нетоксичний, циклічний олігосахарид, отриманий з крохмалю. Лікарська речовина додається до циклодекстрину і води з утворенням суспензії, в'язкість якої збільшується при безперервному перемішуванні. Отриманий продукт висушують, подрібнюють і промивають. Для термолабільних речовин для сушіння використовують ліофілізацію, яка може покращити також розчинність продукту. Отримані таким чином комплекси також підвищують стабільність молекули «гостя», захищаючи її від вологи, кисню і світла, попереджуючи гідро-ліз, окислення і фотостаріння.

1.3. Способи переведення рідких субстанцій в сипкий стан

Адсорбція (від лат. ad — до, при і sorbere — поглинати) — багатозначний термін:

1) Поглинання будь-якої речовини (адсорбата) з газоподібного середовища або розчину поверхневим шаром рідини чи твердого тіла (адсорбента), зокрема, мембранами біологічними. Розрізняють фізичну адсорбцію й хемосорбцію. Адсорбція залежить від природи адсорбента та адсорбата, властивостей і концентрації адсорбованої речовини і температури. Адсорбцію широко використовують для очищення і одержання різних речовин, для фарбування тканин, у вакумній техніці тощо. Найчастіше застосовують тверді адсорбенти — активне вугілля, силікагель та ін.

2) В біологічних системах адсорбція — перша стадія поглинання субмікроскопічними колоїдними структурами, клітинами й тканинами різних речовин із зовнішнього середовища. Функціонування біологічних мембран, перші етапи взаємодії ферментів із субстратом, захисні реакції проти токсичних речовин, процеси всмоктування тощо пов'язані з адсорбцією. Явище адсорбції використовують для одержання й очищення біологічно активних речовин — вітамінів, ферментів, гормонів, антибіотиків.

АДСОРБЦІЯ (від лат. ad – на, при і sorbeo – поглинаю) – концентрування і достатньо міцне утримування речовин (адсорбатів, адсорбтивів) із газової фази чи розчинів на поверхні твердих тіл (адсорбентів) або на межі поділу (поверхні) рідин. А. є окремим випадком ширшого поняття – сорбція, яке охоплює також абсорбцію – поглинання речовин в об’ємі рідини чи твердого тіла. А. зумовлюється тими самими міжмолекуляр. силами (вандерваальсові взаємодії, диполь-дипольні взаємодії, водневий зв’язок та ін.), що діють у рідинах чи твердих тілах. Нескомпенсованість цих сил на межі поділу, тобто наявність силового поля на поверхні, і є причиною А. Розрізняють фіз. А., при якій молекули зберігають свою індивідуальність, і хемосорбцію, тобто утворення поверхневих сполук між речовиною, що адсорбується, та поверхнею адсорбенту. Фіз. А. – процес оборотний і, як правило, супроводжується виділенням тепла. А. зменшується при підвищенні т-ри (десорбція) та збільшується зі зростанням парціального тиску адсорбату чи підвищенням його концентрації в розчині. Хемосорбція ж, навпаки, зростає з підвищенням т-ри; при цьому хемосорбовані молекули втрачають свою індивідуальність.

Зародження наук. розуміння явища А. пов’язують із першими публікаціями швед. хіміка К. Шеєле (1773) та італ. абата Ф. Фонтана (1777) про явище поглинання газів деревним вугіллям. Процес А. з розчинів на дерев. вугіллі вперше описав 1785 рос. фармацевт Т. Ловіц. Він застосував на практиці А. з розчинів для знебарвлення фармацевт. препаратів, а також очищення горілки і питної води. Наступні дослідження Н. Сосюра (1814) адсорбції газів, а також розроблені Р. Острейком на поч. 20 ст. в Німеччині технології отримання активов. вугілля з кістк. борошна, деревини і торфу були покладені в основу організації його виробництва в деяких країнах і запровадження в процесах очищення цукр. сиропів та горілки, а також у медицині як антидоту при отруєнні й лікуванні багатьох захворювань. Наук. термін «А.» в сучас. розумінні запровадив 1881 Х. Кайзер. Термін «активоване вугілля» запропонував 1915 проф. М. Зелінський, який був також ініціатором

робіт щодо створення протигазу з активов. вугіллям для очищення повітря від бойових отруйних речовин. Найбільший внесок у науку про А. в 20 ст. зробили амер. вчені І. Ленгмюр, Т. Гілл, англ. лорд Кельвін, Ф. Лондон, Дж. Макбен та Д. Еверетт, нім. Г. Фрейндліх та Е. Геккель, голланд. Дж. де Бур, угор. М. Полянї та С. Брунауер, рос. М. Цвет, М. Шилов, М. Дубинін та А. Кисельов. Явище А. на поверхні рідин і його взаємозв'язок зі змінами поверхневого натягу отримали вичерпну інтерпретацію в працях амер. фізика Дж. Гіббса (1876). Він установив також кількіс. зв'язок між зміною поверхн. натягу та величиною А. розчинених речовин на межі поділу газ–рідина чи рідина–рідина.

Найсуттєвішою характеристикою адсорбентів є величина їхньої питомої поверхні, тобто внутр. поверхні їхніх пор в одиниці їхньої ваги або об'єму. Поширений спосіб визначення питомої поверхні ґрунтується на аналізі ізотерм фіз. А. азоту, аргону та ін. газів і парів за допомогою запропонованого Брунауером, Емметом і Теллером у 1938 рівняння полімолекулярної А. (метод БЕТ). У найдрібнішому різновиді пор розміром декілька ангстрем (у т. зв. щілиноподібних мікропорах, характерних передусім для вуглецевих адсорбентів) енергія А. різко зростає завдяки накладанню адсорбц. потенціалів протилежних стінок. У цьому випадку А. газів і парів протікає шляхом об'ємного заповнення пор, тобто без поперед. формування моношару. Іншими словами, у випадку мікропор молекуляр. розміру поняття геом. поверхні пор втрачає суть. Фіз.-хім. обґрунтування і матем. опис цього явища (теорія об'ємного заповнення мікропор) розвинули академік М. Дубинін та його школа. Відомі також розширені варіанти матем. опису цієї теорії, що дають можливість, зокрема, розподіляти об'єми щілиноподіб. мікропор за їх розмірами (рівняння Дубиніна–Стеклі). Однорідно-мікропористі сорбенти (цеоліти, деякі різновиди активов. вугілля) проявляють молекулярно-ситовий ефект, що широко використовується при розподілі парів та газів, напр., для одержання кисню й азоту з повітря із використанням техніки короткоциклової сорбції. Явище А. дуже поширене в

природі, техніці, повсякден. житті людей. Воно має виняткове значення в біол. системах. Перші етапи взаємодії ферментів із субстратами, функціонування біол. мембран, процеси всмоктування із кишкового тракту безпосередньо пов'язані з явищем А. Життєдіяльність мікроорганізмів у ґрунтах та донних відкладах, процеси живлення рослин та переходу пестицидів в овочі та фрукти залежать від сорбц. здатності ґрунту. Винятково важлива роль А. в каталізі, очищенні речовин та хроматографії, тобто у відкритому ботаніком М. Цветом явищі розділення речовин на шарі адсорбенту. Фарбування тканин, вакуумна техніка, осушення та очищення природ. газу безпосередньо пов'язані з сорбц. процесами.

Розвиток багатьох «високих технологій» у хім., фармацевт., харч. виробництвах, у гідрометалургії тощо функціонування систем екол. захисту вод. і повітр. басейнів також ґрунтується на застосуванні сорбентів. Сорбц. технології лежать в основі усунення шкідл. домішок, запахів та присмаку з питної води, оброблення побут. та пром. відходів. У харчовій промисловості використовують активов. вугілля та мінерал. сорбенти (глини) для знебарвлення та очищення цукр. сиропів, крохмал. патоки й фрукт. соків, рідких жирів і рослин. олій, очищення та поліпшення смакових якостей горілки, вин та пива, створення регульованих газових середовищ в овочесховищах, для сигаретних фільтрів, у холодильниках і системах нагромадження тепла і т. д. Активно розробляються спец. мікропористі різновиди вуглецевих сорбентів для балонів з природ. газом та воднем, що заповнюються при невисокому тиску і будуть використовуватися на автомоб. транспорті.

В Україні становлення та розвиток досліджень А. пов'язані з Інститутом фіз. хімії НАНУ. На поч. 30-х рр. 20 ст. співроб. цього інституту *М. Поляков* запропонував ідею формування пористості силікагелів за допомогою органіч. формувачів, тобто фактично передбачив напрям, який нині активно розвивається в А., – темплатний синтез та імпринтинг селектив. сорбентів та каталізаторів. *І. Неймарк*, учень М. Полякова, експериментально дослідив закономірності пороутворення в неорган. гелях; першим в Україні і

СРСР розробив синтет. цеоліти. Дослідж. хімії поверхні, іонообмін., електрохім. та сорбц. властивостей активов. вугілля і силікагелів здійснили *Д. Стражеско* та *І. Тарковська*. Сорбц. властивості природ. мінерал. сорбентів України всебічно висвітлені в працях *Ф. Овчаренка* та *Ю. Тарасевича*. *К. Махорін* розробив технології отримання активов. вугілля з антрацитів України та їх використання для очищення пром. стоків. *В. Стрелко* запропонував молекулярні механізми формування пористості неорган. сорбентів та іонообмінників, обґрунтував уявлення про синтет. вугілля як про новий різновид вуглецевих сорбентів, розробив методи й технології синтезу та організував виробництво вуглецевих мед. сорбентів для очищення крові (гемосорбентів) та прийому всередину (ентеросорбентів). Дедалі більшого значення набувають сорбенти в медицині – як універ. засоби детоксикації організму при лікуванні отруень і широкого спектра захворювань. Найбільше поширення в сорбц. технологіях отримали активов. вугілля, силікагелі, оксиди алюмінію, природні мінерал. сорбенти та синтет. цеоліти. Синтезовано нові різновиди цих матеріалів, напр., мезопористі цеоліти, активов. вугілля з молекулярно-ситовими властивостями, комбіновані вуглець-мінеральні сорбенти – їх усебічно досліджують. Обсяги виробництва цих матеріалів у розвинених країнах досягають десятків та сотень тис. т. В Україні питаннями А. займається Інститут сорбції та проблем ендоекології НАНУ, який розробляє сорбенти для екології, медицини й тонких хім. технологій.

1.4. Допоміжні речовини для прямого пресування

При виробництві ТДР використовуються як традиційні (зв'язуючі, розпушувачі, антифрикційні), так і специфічні допоміжні речовини (спеціальні наповнювачі, підсолоджувачі, ароматизатори, в деяких ви-падах, барвники). Серед наповнювачів використовується гранульована патока, яка являє собою кристалізовану сукупність патоки, сиропу і карамелі. Вона представлена на ринку під торговою назвою «CrystaFlo» від корпорації Amstar. Вона містить до 94 % сахарози і 2 % інвертованої патоки. Це грубий, легкоципкий, гра-

нульований матеріал з кольором і смаком патоки. Вміст вологи не більше 1 %. Інший продукт «Brownulated» також випускається компанією Amstar Corporation, має аналогічні властивості. Ді-Пас (Amstar Corporation) складається з кристалізованих 3 % модифікованого декстрину і 97 % сахарози. NuTab (Technology Corporation) – це суміш 4 % інвертного цукру (глюкози і фруктози) і 96 % сахарози, може містити приблизно 0,1 % кукурудзяного крохмалю і магнію стеарату як технологічні добавки. Рівень солодкості глюкози становить близько 70 % від солодкості сахарози і вона доступна в безводній формі (але більш гігроскопічній) і формі моногідрату. Це безбарвна або біла кристалічна речовина або білий гранульований порошок. Декстроза придатна для використання при вологій грануляції з додаванням зв'язуючої речовини; її спресованості недостатньо для прямого пресування. Кристалізовані декстрини в поєднанні з 95 % розчину глюкози з мальтозою і глюкозою представлені як Emdex (Edward Mendell Co.). Це легкосипкий, помірно гігроскопічний (але при високій відносній вологості може статися скраплення) і стабільний порошок. Комерційно доступний продукт Sweetrex (Edward Mendell Co.) – це поєднання приблизно 70 % глюкози і 30 % фруктози [34]. Він трохи солодший, ніж сахароза. Лактоза найширше використовується як фармацевтичний наповнювач в світі. Але вона характеризується надзвичайно низьким рівнем солодкості (15 % від солодкості сахарози). Цей недолік вимагає додавання штучних підсолоджуючих речовин [35]. Є різні сорти лактози і для прямого пресування, і для вологої грануляції. Лактоза DT (Sheffield Products Co.) має хорошу текучість і пресованість. Це гранульовані дрібні кристали, які легко деформуються під тиском, забезпечуючи чудову здатність до пресування [39]. Fast-Flu Лактоза (Foods Co.) для прямого пресування [42], більш схильна до зміни кольору під впливом високої температури і вологості. Манітол – це білий кристалічний поліол приблизно на 50 % солодший від сахарози. При жуванні або розчиненні в ротовій порожнині надає м'яке відчуття прохолоди. У вигляді порошку він придатний тільки для вологого гранулювання в

поєднанні із зв'язуючими речовинами. Для прямого пресування також є різновид даної речовини (ICI Americas) [7, 38]. Сорбіт є трохи солодшим і значно гігроскопічнішим ізомером маніту. Для прямого пресування комерційно доступний SorbTab (ICI Americas) і кристалічний тип (Pzer Chemical) [36]. Штучні підсолоджувачі мають важливе значення для ТДР. Найбільш придатними є три речовини: ас-партам, цикламат і сахарин [42]. Всі вони мають солодкість у декілька разів вищу, ніж сахароза, і використовуються в дуже низьких концентраціях (менше 1 %) для найгіркіших АФІ [34]. Напівсинтетичні підсолоджувачі отримані з солодки також користуються певним ступенем популярності протягом років. Вони набагато солодші, ніж сахароза, але менш солодкі, ніж сахарин [41]. Наприклад, похідне солодки Glycyrrhizin (Magnasweet) посилює рівень солодкого присмаку і долає «післясмак». Вводиться в кількості від 0,005 до 0,1 %. Також як підсолоджувач використовується пектин цитрусовий в кількості 30–40 %, стевія [6, 22, 25]. Ароматизатори, як природні, так і штучні, доступні в різних фізичних формах: емульсії, сухі порошки, висушені розпиленням гранули та сухі адсорбати. Ментол, спеції і м'ятні аромати, як правило, знеболюють смакові рецептори і зменшують реакцію смаку. Ванільний, з іншого боку, має тенденцію до підвищення інших ароматів [44]. Барвники використовують у виробництві жувальних таблеток з метою підвищення естетичної привабливості для споживача, полегшення ідентифікації та диференціації продукції, маскуванню непривабливого або нерівномірного кольору сировини, а також для відповідності забарвлення і аромату, який використовується в препараті. Їх спочатку розчиняють у воді або в відповідному розчиннику і використовують в процесі грануляції. Барвники зазвичай вводяться в діапазоні від 0,01 до 0,03 % в склад таблеток. Під час зберігання, використання та переробки барвники повинні бути захищені від окисників, відновників, мікроорганізмів, екстремальних рівнів рН, від тривалого впливу високої температури. Є чотири важливі аспекти при виробництві жувальних таблеток: належне введення барвника, забезпечення необхідного розподілу

часток за розмірами, забезпечення правильного вмісту вологи і досягнення належної твердості таблетки. Оскільки оцінка органолептичних властивостей таблетованого ЛЗ носить суб'єктивний характер за своєю природою, необхідно чітко визначитися з термінологією, повинні бути порівняльні стандарти, а умови випробувань чітко контролюватися для значущих результатів. На сучасному етапі розвитку фармацевтичної промисловості України значну увагу приділяють розробці лікарських засобів у формі ТДР на основі рослинної сировини [14, 51].

РОЗДІЛ 2.

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Об'єкти дослідження

РОТОКАН: рідина темно-бурого кольору з оранжевим відтінком, зі специфічним запахом. При зберіганні допускається утворення осаду; 100 мл рідини містять: екстракту квіток ромашки - 50.0 мл, екстракту квіток нагідок - 25.0 мл, екстракту трави деревію - 25.0 мл

Допоміжні речовини: Спирт етиловий 40%

Мікрокристалічна целюлоза —Aviel PH - 102, Cellulosum microcristallinum (PhEur), Microcrystalline cellulose (BP, USPNF, JP), Cellulose (CAS № 9004-34-6); син.: Avicel PH; Celex; cellulose gel; Celphere; Ceolus KG; crystalline cellulose; E460; Emcocel; Ethispheres; Fibrocel; Pharmacel; Tabulose; Vivapur. Очищена, частково деполімеризована мікрокристалічна целюлоза являє собою білий, без смаку і запаху кристалічний порошок, що складається з пористих частинок.

Кремнію діоксид колоїдний — форма діоксиду кремнію. У колоїдній формі застосовується в медицині в якості ентеросорбенту (Полісорб МП) і зовнішньо при гнійно-запальних захворюваннях м'яких тканин (гнійні рани, флегмона, абсцес, мастит). Крім того зважаючи на високий рівень безпеки у багатьох країнах Європи, Азії ентеросорбенти на основі діоксиду кремнію представлені у формі дієтичних (харчових) добавок і можуть бути реалізовані поза аптеками.

Сорбційна поверхня ентеросорбентів на основі кремнію діоксиду колоїдного знаходиться в інтервалі 300-400 м² на 1 г основної речовини. Має хороші сорбційні властивості, поглинає від 15 до 60% різних рідин залежно від їх природи, не змінюючи зовнішнього вигляду й сипкості порошку. Перший шар води адсорбується за рахунок створення водневих містків (хімічна адсорбція), а подальші шари — за рахунок фізичної адсорбції. Фізично адсорбована вода вивільняється при температурі 25–150 °С, тоді як хімічно адсорбована — при 800 °С.

У виробництві таблеток кремнію діоксид використовується у концентрації 0,1–0,5% як ковзна та розпушуюча (0,1–2,0%) речовина, що скорочує час їх розпадання, полегшує процес грануляції, поліпшує плинність таблетованої маси. Адсорбційні властивості використовують у виробництві порошків, екстрактів та інших фармацевтичних препаратів.

Стеарат кальцію - складна хімічна сполука у вигляді тонкого, масляного, однорідного порошку. Жовтувато-білого або білого кольору. Є сіль стеаринової кислоти. Виробництво кальцієвої солі стеаринової кислоти засноване на спільному нагріванні гідроксиду кальцію, стеаринової кислоти і жирних кислот. Молярна маса – 607,02 г/моль, густина – 1,08 г/см³, t плавлення – 180 °С. Формула: CaC₃₆H₇₀O₄.

Кальцію стеарат характеризується вираженою ковзкістю та відсутністю змащувальних властивостей і використовується у фармацевтичній технології як ковзка речовина у кількості 1,0% при виготовленні таблеток та капсул,

Ізомальт — цукровий спирт, замінник цукру, який складається з еквімолекулярної суміші ізолятів а — D —глюкопіранози — 1,6 — D — сорбіту та а — D — глюкопіранозіл — 1,6 — D — мантиту. Енергетична цінність — 200—240 ккал (в цукрози та фруктози близько 400 ккал). Розчинність ізомальту значно нижча розчинності цукрози. Має незначну гігроскопічність, при температурі 250°С він майже не тягне вологи навіть за відносної вологості повітря 90 %. Дуже стійкий до кислот, ферментів, тепла. Температура плавлення ізомальту 145-1500°С. Солодкість становить 0,5 од. від солодкості цукрози. При розчиненні характеризується незначним ендотермічним ефектом. Є цукрозамінником з низькою прохолоджувальною дією. Ізомальт не спричиняє розвитку карієсу зубів, оскільки він не є живильним середовищем для більшості бактерій.

Ефірна олія лайма (Lime organic) – одержана методом екстракції: холодний віджим з цедри. Проявляє антисептичну, антивірусну, жарознижуючу, в'язучу, антимікробну, гемо статичну дію, може бути використана як антидепрессант.

Ефірна олія лайма є високоефективним дезінфікуючим засобом. Ця ефірна олія особливо корисна як перша допомога при ранах для знезараження.

Жарознижувальна дія: Як природний жарознижуючий засіб, ефірна олія лайма також допомагає знизити температуру тіла, одночасно знищуючи причину лихоманки.

Антибактеріальна дія: Ефірна олія лайма може не тільки захистити від інфекцій, але й боротися з інфекціями, які вже є, незалежно від того, знаходяться вони поза тілом чи всередині. Список захворювань шкіри, при яких ця олія може допомогти, включає вугрі, екзему, псоріаз і виразки.

Антивірусна дія: Саме віруси є причиною поширених захворювань, таких як застуда та грип. Ефірна олія лайма може не тільки допомогти боротися з вірусами, але й захистити вас від їх зараження. Як цитрус, він багатий вітаміном С, який зміцнює імунну систему. Його ефірна олія, тим часом, має природні протівірусні компоненти.

Антидепресант: Поділяючи антидепресивні властивості інших цитрусових, таких як апельсин і лимон, ефірна олія лайма також допомагає полегшити відчуття стресу, тривоги та депресії, знижуючи частоту серцевих скорочень і рівень кортизолу. Кортизол відомий як основний гормон стресу.

2.2. Методи дослідження

З метою науково-практичного обґрунтування складу і технології таблеток для розсмоктування вивчені основні фізико-хімічні та фармако-технологічні властивості зразків допоміжних речовин та напівпродуктів. Ці властивості взаємозв'язані та певним чином можуть впливати на процес пресування й отримання якісних таблеток.

Методи дослідження:

фізичні (скануючи електронна мікроскопія (електронний мікроскоп з польовою емісією (*Jeol JSM - 7401F, Японія*)), визначення вологості (вологомір ваговому *ML - 50 A&D, Японія*), вакуумна сушка (електрошафа сушарна

вакуумна СНВС-25/3,5М), пресування пігулок (однопуансонний таблетпрес НТМ), фармако-технологічні випробування порошків (електронний тестер виміру сипучості GTB (*Erweka, Німеччина*), тестер насипної щільності SWM 102 (*Erweka, Німеччина*), комплект фармакопейних сит, фармако-технологічні випробування пігулок (електронні аналітичні ваги Vibra HRT - 220CE (*Shinco Electronics Group Co., Китай*), муфельна шафа (*ORVOSI MUSZER SZOV, Угорщина*), тестер міцності ТВН 325 (*Erweka, Німеччина*) барабанний стирач TAR (*Erweka, Німеччина*), тестер розчинності ZT 220 (*Erweka, Німеччина*)), **фізико-хімічні** (спектрофотометрія (Cary - 100 (*Agilent Technologies, США*)), UV - 1800 (*Shimadzu, Японія*)), **біологічні** (мікробіологічні, специфічні ферментні біотест-системи і біологічні моделі)

2.9.1. РОЗПАДАННЯ ТАБЛЕТОК І КАПСУЛ

Випробування на розпадання дозволяє визначити, чи розпадаються таблетки або капсули в межах визначеного часу, якщо вони поміщені в рідке середовище в експериментальних умовах, зазначених нижче.

З точки зору даного випробування, розпад не означає повне розчинення дозованої одиниці або навіть його активних компонентів. Вважають, що зразки розпалися повністю, якщо на сітці приладу, що використовують при випробуванні, немає залишків дозованої одиниці, крім фрагментів не розчинного покриття або оболонки капсул, або прилиплої до нижньої поверхні диска, якщо вони використані, або залишається м'яка маса, що не має відчутно твердого ядра.

Даний тест використовується для визначення відповідності розчинення твердих дозованих форм для орального застосування фармакопейним вимогам. У цій статті як дозовану одиницю слід розуміти 1 таблетку або 1 капсулу, або їх зазначену кількість.

Методика. У кожну з шести трубок кошика поміщають одну дозовану одиницю, якщо зазначено, поміщають диск. Вмикають прилад, використовуючи зазначену рідину, підтримуючи температуру рідини для занурення

(37 ± 2) °С. Після закінчення зазначеного часу підіймають кошик із рідини і досліджують стан дозованих одиниць:

- всі дозовані одиниці розпалися повністю;
- якщо 1 або 2 дозовані одиниці не розпалися, випробування повторюють на 12 додаткових дозованих одиницях. Вимоги випробування вважаються виконані, якщо не менше 16 із 18 випробовуваних дозованих одиниць розпалися

2.9.7. СТИРАНІСТЬ ТАБЛЕТОК БЕЗ ОБОЛОНКИ

Випробування дозволяє визначити стираність пресованих таблеток без оболонки. Наведена методика випробування звичайно застосовна для більшості пресованих таблеток. Контроль стираності таблеток доповнює інші фізичні вимірювання твердості, такі як стійкість таблеток до роздавлювання.

Використовують барабан із внутрішнім діаметром від 283 мм до 291 мм і завглибшки від 36 мм до 40 мм, виготовлений із прозорого синтетичного полімеру; внутрішні поверхні барабана мають бути відполіровані й не мають електризуватися. Одна сторона барабана знімна. При кожному оберті барабана таблеткам надають рух за допомогою зігнутої лопаті з внутрішнім радіусом від 75.5 мм до 85.5 мм, розташованої між центром барабана і його зовнішньою стінкою. Зовнішній діаметр центрального кільця складає від 24.5 мм до 25.5 мм. Барабан прикріплюється до горизонтальної осі пристрою, що забезпечує швидкість обертання близько (25 ± 1) об/хв. Отже, при кожному оберті барабана таблетки падають, перевертаючись або ковзаючи, на стінку барабана або одна на одну.

При масі однієї таблетки 650 мг або менше для випробування беруть кількість таблеток, відповідної максимально близької до маси 6.5 г; при масі однієї таблетки більше 650 мг — 10 цілих таблеток. Перед випробуванням з таблеток ретельно видаляють пил. Таблетки зважують (точна наважка) і поміщають у барабан.

Після 100 обертів барабана таблетки виймають, знову ретельно видаляють пил і повторно зважують (точна наважка).

Звичайно випробування проводять один раз. Таблетки не витримують випробування, якщо після обертання в барабані виявляються зламані таблетки або таблетки з явними тріщинами, сколами. Якщо одержані результати складно інтерпретувати або втрата в масі перевищує встановлений рівень, випробування повторюють ще двічі і обчислюють середнє значення з трьох вимірювань. Для більшості продуктів максимальна втрата в масі, одержана з одиничного випробування, або середня з 3 випробувань не має перевищувати 1.0%.

2.9.38. ВИЗНАЧЕННЯ ГРАНУЛОМЕТРИЧНОГО СКЛАДУ АНАЛІТИЧНИМ ПРОСІЮВАННЯМ

Просіювання найбільш старий метод класифікації порошків і гранул за гранулометричним складом. Просіюванням за допомогою плетеного сітчастого полотна, в основному, сортують частки за величиною їхнього проміжного розміру (тобто за шириною або товщиною).

Якщо розмір більшості часток перевищує 75 мкм, найбільш підходящим методом є механічне просіювання.

У разі менших часток під час просіювання їх легка вага не забезпечує достатню силу, необхідну для подолання поверхневих сил когезії та адгезії, що призводить до прилипання часток одної до одної і до сита замість очікуваного проходження крізь сито, утворюючи частки, які затримуються на ситі.

Принципи аналітичного просіювання. Аналітичні сита для випробування зроблені з арматурної сітки простого плетіння з майже квадратними отворами, яка запаяна в основу відкритого циліндричного контейнера. Основний аналітичний метод включає укладання сит одне на інше у міру збільшення міри грубості, потім на верхнє сито поміщають випробовуваний порошок.

Протягом встановленого періоду часу струшують набір сит і потім акуратно зважують матеріал, що затримався на кожному ситі. Випробування дає вагові відсотки порошку в кожному діапазоні розміру сит.

Процес просіювання для визначення гранулометричного складу окремого фармацевтичного порошку звичайно застосовують, якщо не менше 80 % часток порошку мають розмір більше 75 мкм. Параметром розміру, включеного у визначенні гранулометричного складу аналітичним просіюванням, є довжина сторони мінімального квадратного отвору, через який проходить порошок.

2.9.34. НАСИПНА ГУСТИНА ТА ГУСТИНА ПІСЛЯ УСАДКИ ПОРОШКІВ

Насипна густина порошків — співвідношення маси не ущільненого зразка до його об'єму, включаючи внесок міжчасткового вільного об'єму. Отже, насипна густина залежить як від густини частинок порошку, так і просторового розташування частинок у шарі порошку. Насипну густину виражають у грамах на мілілітр, хоча Міжнародна Одиниця виражається у кілограмах на метр кубічний ($1 \text{ г/мл} = 1000 \text{ кг/м}^3$), оскільки вимірювання проводять із використанням циліндра. Насипну густину можна також виражати в грамах на сантиметр кубічний.

Здатність порошків до збільшення об'єму залежить від приготування, обробки, зберігання, а також від поводження з пробою. Частинки можуть бути упаковані по діапазону насипної густини і більше того, щонайменше порушення порошкового шару може привести до зміни насипної густини. Тому насипну густину порошків часто дуже важко виміряти з хорошою відтворюваністю і при представленні результатів важливо зазначити умови проведення випробування.

Насипну густину порошків визначають або вимірюванням об'єму певної маси проби порошку, просіяного крізь сито в градуйований циліндр (Метод 1), або вимірюванням маси певного об'єму порошку, що пройшов через прилад для вимірювання об'єму (волюметр) у чашку (Метод 2), або введенням у вимірювальну посудину (Метод 3).

2.9.36. ПЛИННІСТЬ ПОРОШКІВ

Широке застосування порошків у фармацевтичній промисловості привело до накопичення різних методів, що характеризують плинність порошку. Не дивовижна поява у фармацевтичній літературі безлічі рекомендацій, що намагаються співвіднести різні способи вимірювання плинності порошку з їх виробничими властивостями. Розробка такої різноманітності методів випробувань доцільна, оскільки поведінка порошків різноманітна і, отже, ускладнює спроби характеризувати плинність порошку.

Метою даної статті є огляд методів, що найчастіше з'являються у фармацевтичній літературі і характеризують плинність порошку. Крім того, хоча зрозуміло, що жоден метод простого випробування не може адекватно характеризувати плинність фармацевтичних порошків, ця стаття пропонує стандартизацію методів випробувань, що може бути цінним при фармацевтичній розробці.

Для випробування плинності порошку найчастіше використовуються нижче наведені 4 методи:

- кут природного укусу;
- показник стисливості або коефіцієнт Гауснера;
- швидкість течії через насадку;
- зсувної комірки.

2.9.8. СТІЙКІСТЬ ТАБЛЕТОК ДО РОЗДАВЛЮВАННЯ

Випробування дозволяє визначити стійкість таблеток до роздавлювання за певних умов шляхом вимірювання сили, необхідної для руйнування таблеток.

Обладнання. Прилад являє собою два розташовані один проти одного затискачі, один із яких може переміщуватися в напрямку до другого. Площини поверхонь затискачів перпендикулярні напрямку прямивання. Здавлюючі поверхні затискачів мають бути плоскими і перевищувати за розміром зону контакту з таблеткою. Прилад калібрують із використанням системи, що забезпечує точність 1 Н (Ньютон).

Методика. Таблетку поміщають між затискачами, беручи до уваги її форму, а також розділювальну лінію і напис, якщо вони є. Для всіх вимірів таблетка має бути орієнтованою однаково стосовно напрямку сили, що прикладається. Виміри проводять для 10 таблеток. Перед кожним виміром ретельно видаляють усі фрагменти попередньої таблетки

Методика. Таблетку поміщають між затискачами на ребро, якщо немає інших зазначень в окремій статті.

Таблетки повинні мати стійкість до роздавлювання не нижче значень, наведених у Табл. 2.9.8.-1, якщо в окремій статті немає інших зазначень:

Таблиця 2.9.8.-1

Діаметр, мм	Стійкість до роздавлювання, Н
6	10
7	20
8	25
9	30
10	30
11	40
12	50
13	50

Для таблеток, призначених для здрібнювання або розжовування, в окремій статті зазначають верхню межу стійкості до роздавлювання.

2.9.12. СИТОВИЙ АНАЛІЗ

Здрібненість порошку може бути виражена розмірами отворів сит відповідно до Табл. 2.1.4.-1. Здрібненість порошку визначають просіюванням крізь сита з певними номерами і виражають поданими нижче термінами.

Грубий порошок. Не менше 95 % маси порошку має проходити крізь сито номер 1400 і не більше 40 % маси порошку — крізь сито номер 355.

Середньо-дрібний порошок. Не менше 95 % маси порошку має проходити крізь сито номер 355 і не більше 40 % маси порошку — крізь сито номер 180.

Дрібний порошок. Не менше 95 % маси порошку має проходити крізь сито номер 180 і не більше 40 % маси порошку — крізь сито номер 125.

Дуже дрібний порошок. Не менше 95 % маси порошку має проходити крізь сито номер 125 і не більше 40 % маси порошку — крізь сито номер 90.

Якщо такі терміни не можуть бути використані, здрібненість порошку виражають у вигляді відношен-ня маси порошку, що пройшов крізь сито (сита), до загальної маси випробовуваного порошку, у відсотках (*м/м*).

Якщо зазначено один номер сита, то не менше 97 % маси порошку має проходити крізь зазначене сито, якщо немає інших зазначень в окремій статті.

Для визначення здрібненості порошку збирають сита, порошок повністю просіюють і зважують кожну фракцію.

Зовнішній вигляд, середню масу таблеток визначали за методикою ДФУ 1.2 (С. 335). Відхилення середньої маси таблетки від маси, зазначеної в розділі «Склад», не має перевищувати $\pm 5\%$, якщо немає інших зазначень в окремій статті. Визначення середньої маси таблетки проводять, як зазначено у статті. Таблетування здійснювали на таблетпресі «НТМ-2». Отримані таблетки оцінювали за стійкістю згідно з вимогами ДФУ 1.0 (С. 161) [7].

РОЗДІЛ 3

РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ПІГУЛОК ДЛЯ РОЗСМОКТУВАННЯ З РІДКИМ РОСЛИННИМ ЕКСТРАКТОМ

3.1. Обґрунтування вибору об'єкту дослідження

Для підтвердження специфічної активності, належної контролю в ході розробки, провели вивчення даних що підтверджували біологічні властивості екстракту з використанням специфічних ферментних біотест систем *in vitro*.

В ході аналізу було підтверджено протизапальну активність, проте встановили, що високі міри розведення екстракту можуть мати зворотний ефект, стимулюючи запальну реакцію. Такий ефект може виникнути при неправильному розведенні екстракту в домашніх умовах, що ще раз підтверджує необхідність створення з екстрактом точно дозованих лікарських форм (далі ЛФ).

Окрім протизапальної, біотест системи дозволили встановили помірну імуностимулюючу і протимікробну активність екстракту.

Доза екстракту, що проявляє протимікробну дію, склала - 336 мкг / мл.

Результати показують, що найбільшою чутливістю до екстракту володіє грампозитивний *S. aureus*, що відноситься до умовно-патогенних мікроорганізмів, який являється збудником багатьох захворювань, у тому числі і запальних захворювань порожнини рота.

Результати аналізу специфічної активності екстракту доводять перспективність розробки з ним точно дозованого лікарського препарату протизапального і протимікробної дії.

3.2. Переведення рідкого рослинного екстракту в сипкий стан

Вивчили вплив температурного режиму сушки на властивості екстракту. Сушку здійснювали за нормальних умов ((20±5) °С), і у вакуум-сушильній шафі при (50±1) °С, (80±1) °С і (105±1) °С до постійної маси.

При усіх режимах сушки, отримували клейку масу, не що має необхідні технологічні властивості, що свідчать про недоцільність використання такого способу переведення рідкого екстракту в сипку масу.

У зв'язку з чим, використаний інший підхід - адсорбція. Для вибору оптимального сорбенту вивчили їх технологічні характеристики до і після адсорбції екстракту. До сорбційно-активних допоміжних речовин (далі САДР) додавали екстракт до появи краплинної вологи. Отриману масу інтенсивно перемішували за нормальних умов до вологості не більше 5 %. Отриманих зразків змізерніли до розміру часток <200 мкм. Експериментальні значення обробили методом сферичних діаграм і розрахували чинники SeDeM діаграм (Таблиця 3.1). Враховували, що, якщо значення чинника менше 5, потрібно корекцію технологічних властивостей для пресування порошку.

Таблиця 3.1. Чинники SeDeM діаграм адсорбентів до і після адсорбції екстракту

адсорбенти до і після адсорбції екстракту	Фактор					
	Об'ємний параметр	Коефіцієнт стисливості	Параметр сипучість	Коефіцієнт стійкості	Коефіцієнт дозування	Індекс хорошого пресування
A200	0,41	5,04	1,86	9,20	0,00	3,17
A200-PE	3,12	5,52	3,57	2,58	7,16	4,10
A300	2,44	4,79	5,60	5,48	8,26	5,04
A300-PE	5,30	4,18	6,02	2,14	5,99	4,48
A380	0,45	5,12	1,89	5,36	0,00	2,59
A380-PE	3,16	5,56	3,68	0,00	6,21	3,60
МКВ	6,28	4,74	1,29	5,58	0,00	3,47
МКВ-PE	6,52	4,54	1,32	5,25	0,00	3,42
M102	3,95	7,03	4,86	5,21	5,24	5,04
M102-PE	4,00	7,34	1,67	2,78	2,44	3,59
M112	4,18	6,88	4,75	6,18	6,68	5,38
M112-PE	4,22	6,89	4,88	4,48	8,75	5,42
Si - M	3,30	7,24	5,55	6,80	5,01	5,40
Si - M -PE	4,25	7,18	4,92	3,16	2,67	4,45
МкМКЦ	2,08	5,09	5,97	5,19	0,00	3,99
МкМКЦ-PE	1,62	6,36	5,82	3,76	0,00	3,83

*A200 - aerosil 200, A300 - aeroperl 300 Pharma, A380 - aerosil 380, МКВ - мікрочастки ватериту, M102 - МКЦ 102, M112 - МКЦ 112; Si - M - силіцирувана МКЦ, МкМКЦ - мікрочастки МКЦ. PE - сорбент після адсорбції екстракту.

Отримані результати свідчать про можливість використання МКЦ 112 для адсорбції екстракту при підготовці таблетмаси і її прямого пресування

без додаткової корекції. Інші САДР вимагають модифікації технологічних характеристик.

Одним з найбільш значущих параметрів при розробці ЛФ є вивільнення з неї діючих речовин, для оцінки якого вивчили десорбцію суми флавоноїдів (як домінуючих біологічно активних компонентів екстракту) з різних адсорбентів. Десорбцію здійснювали в початковий екстрагент (спирт етиловий 40 %) і воду очищену.

Кількість суми флавоноїдів, що вивільнилася, визначали по відношенню до кількості адсорбованої суми (Рисунок 3.1).

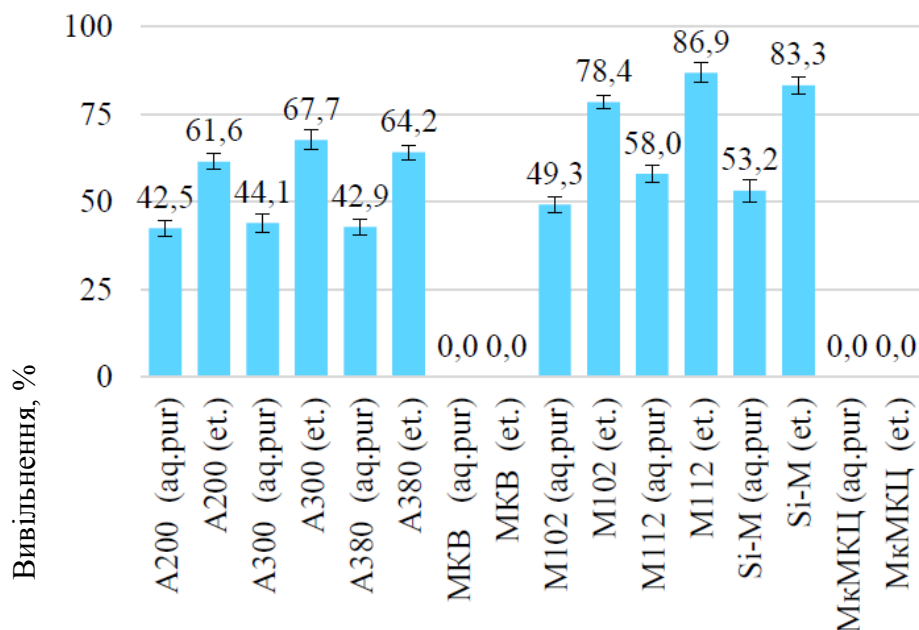


Рисунок 3.1 Результати вивільнення суми флавоноїдів в десорбатах

Результати вивільнення БАР показали недоцільність використання мікрочасток ватериту (відсутність десорбції) і мікрочасток МКЦ, які при десорбції утворювали тонкодисперсні нероздільні суспензії внаслідок чого, здійснити аналіз спектрофотометрії не представляється можливим.

На підставі проведених фармако-технологічних і фізико-хімічних досліджень як перспективні вибрані: аероперл 300 і МКЦ 112 для розробки складу і технології твердої ЛФ - пігулки для розсмоктування (далі ТДР).

Вивчили протимікробну активність екстракту адсорбованого на вибраних сорбентах, відносно *S. aureus*.

Отримані результати показують, що в десорбаті зберігається протимікробна активність, властива рідкому екстракту.

Результати мікробіологічних досліджень екстракту дозволили вибрати його дозу, що містить 336 мкг суми флавоноїдів в пігулці, яка в 20 разів менше за рекомендовану дози для полоскань, але що при цьому пригнічує ріст усіх досліджених мікроорганізмів.

Необхідна доза суми флавоноїдів міститься в 0,103 г адсорбованого на аєроперл 300 екстракту або в 0,165 г адсорбованого на МКЦ екстракту.

Такі маси не забезпечують необхідний час розпадаємості ТДР (не менше 15 хвилин), у зв'язку з чим виникає необхідність додаткового введення допоміжних речовин з групи «наповнювачі». Чинники SeDeM діаграм наповнювачів представлені таблиці 3.2.

Таблиця 3.2 Значення чинників SeDeM для ДР з групи «наповнювачі»

Чинник	ДРз групи «наповнювачі»					
	I	ST	L	ДКФ	S50	S100
Об'ємний параметр	4,42	6,06	5,53	8,09	6,45	5,12
Коефіцієнт стикання	6,67	4,02	6,48	4,05	6,34	6,55
Параметр сипучості	5,97	6,50	6,51	6,57	6,37	5,89
Коефіцієнт дозування	6,94	9,36	6,91	5,00	6,08	8,12
Індекс пресуємості	6,31	6,38	6,14	5,92	6,36	6,41

* I - ізомальт, ST - лактоза, отримана гранулюванням, L - лактоза, отримана розпиленням, ДКФ - двоосновний кальцію фосфат безводий, S50 - SmartEx QD 50, S100 - SmartEx QD 100.

Індекс пресуємості (GCI) для усіх вибраних допоміжних речовин більше 5, що підтверджує можливість їх застосування для прямого пресування.

Для вибору оптимального складу, приготували 24 модельних зразків таблетмас, з яких 12 плацебо. Вивчили їх технологічні характеристики, отримані експериментальні значення обробили методом сферичних діаграм і розраховали значення SeDeM чинників (Таблиця 3.3).

Таблиця 3.3 Значення чинників SeDeM для модельних складів

Моделіні склади	Чинник					
	Об'ємний параметр	Коефіцієнт стисливості	Параметр сипучість	Коефіцієнт стійкості	Коефіцієнт дозування	Індекс пресуємості
1	4,49	6,66	6,04	7,54	6,61	5,98
2	6,04	4,40	6,60	7,33	8,04	6,01
3	5,47	6,53	6,64	5,97	8,76	6,34
4	7,83	4,36	6,51	6,79	4,91	5,69
5	5,36	6,50	6,31	6,54	5,77	5,85
6	4,79	6,61	6,00	6,59	7,37	5,98
7	4,40	6,68	6,00	7,32	6,23	5,87
8	5,72	4,85	5,69	7,46	8,47	5,94
9	5,37	6,53	6,28	5,67	6,18	5,78
10	7,29	4,40	6,05	6,62	4,37	5,39
11	5,76	6,45	5,73	6,36	6,03	5,78
12	5,03	6,58	6,12	6,60	8,10	6,15
13	4,45	6,67	5,97	7,89	6,51	6,00
14	6,06	4,50	6,59	6,79	8,39	6,01
15	5,06	6,56	6,47	5,79	6,37	5,83
16	7,64	3,98	6,50	7,26	4,92	5,64
17	5,65	6,46	6,27	6,52	6,10	5,93
18	5,08	6,56	5,87	6,47	7,54	5,99
19	4,60	6,64	6,09	7,92	5,89	5,95
20	5,87	4,78	6,34	8,18	8,08	6,16
21	5,35	6,53	6,83	6,34	6,23	6,02
22	7,58	4,37	6,52	7,11	4,65	5,66
23	5,77	6,43	5,66	7,30	5,18	5,77
24	5,13	6,56	5,89	7,86	7,35	6,19

Отримані пігулки досліджували відповідно до ДФУ за фізичними показниками: міцність на стираність і час розпадання (Таблиця 3.4). Усі зразки витримали випробування на стирання. Пігулки з екстрактом розпадалися довше, ніж плацебо, що стало позитивною якістю оскільки ТДР повинні розпадатися не менше чим за 15 хвилин.

Таблиця 3.4 Показники якості модельних складів пігулок

Адсорбент	Наповнювач	Склад №	Міцність на стирання, %	Час розпадання, сек	Зміна часу розпадання відносно плацебо, %	
Кремнію діоксид колоїдний (Aeroperl 300)	I	1	99,88±0,03	1102±69	+36,73	
		13	99,69±0,02	806±114		
	ST	2	98,22±0,08	>2700*	-	
		14	99,36±0,07	441±42		
	L	3	98,85±0,03	93±9	+86,00	
		15	99,60±0,02	50±3		
	ДКФ	4	98,63±0,07	>2700*	-	
		16	98,03±0,09	>2700*		
	S50	5	99,51±0,04	107±28	+167,50	
		17	99,05±0,12	40±14		
	S100	6	99,10±0,02	890±88	+1680,00	
		18	97,95±0,34	50±2		
	Мікрокристалічна целюлоза (МКЦ 112)	I	7	99,98±0,01	1173±45	+27,36
			19	99,86±0,02	921±73	
ST		8	99,21±0,03	83±6	+62,75	
		20	99,20±0,01	51±2		
L		9	99,57±0,09	211±6	+91,82	
		21	99,63±0,05	110±14		
ДКФ		10	99,08±0,07	72±4	+60,00	
		22	99,18±0,02	45±4		
S50		11	99,06±0,01	39±3	+105,26	
		23	98,30±0,15	19±1		
S100		12	99,58±0,03	147±14	+465,39	
		14	99,34±0,08	26±2		

*якщо пігулки не розпадалися за 45 хвилин (2700 с) експеримент припиняли

На підставі отриманих результатів для подальших досліджень вибрані складі з ізомальтом в якості наповнювача.

Екстракт має гіркуватий смак, який зберігається в пігулках. У зв'язку з чим необхідно було провести дослідження по підборі коригентів смаку складів № 1 і № 7 (Рисунок 3.2А). За результатами оцінки смакових показників вибраний склад № 7, в який ввели адсорбовані на aeroperl 300 ефірних

олій лайма, апельсина, грейпфрута і м'яти перцевої, в кількості 0,5 мас. % від загальної маси пігулки (Рисунок 3.2Б).

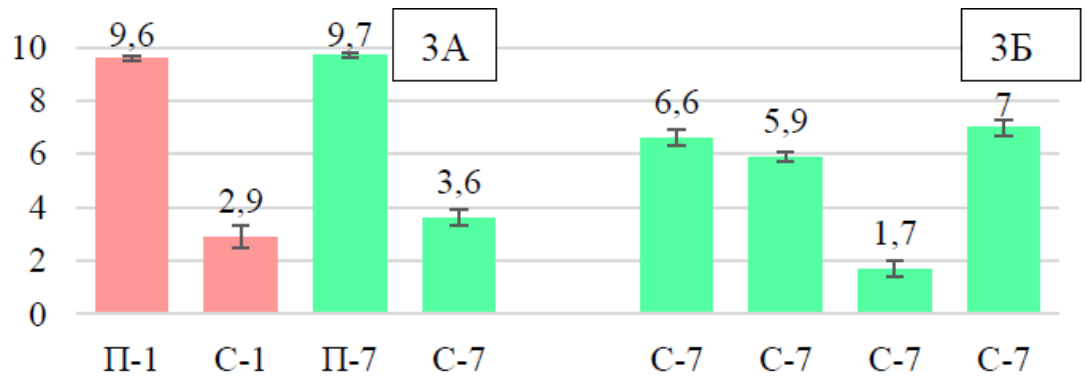


Рисунок 3.2 Результати оцінки смакових показників пігулок

*П-1, П-7 - плацебо; С-1, С-7 - модельні склади пігулок; ЕМ -сефірна олія: Г - грейпфрута, А - апельсина, М - м'яти перцевої, Л - лайма.

Ефірну олію лайма вибрали в якості коригента смаку.

Для визначення оптимальної його концентрації, відповідно до концепцією Quality - by - Design, для отримання пацієнтоорієнтованої ЛФ, приготували склади з різним вмістом ефірної олії лайма від 0 до 1,0 % і наповнювача (ізомальт) до маси пігулки від 1,0 до 1,8 г (Рисунок 3.3).

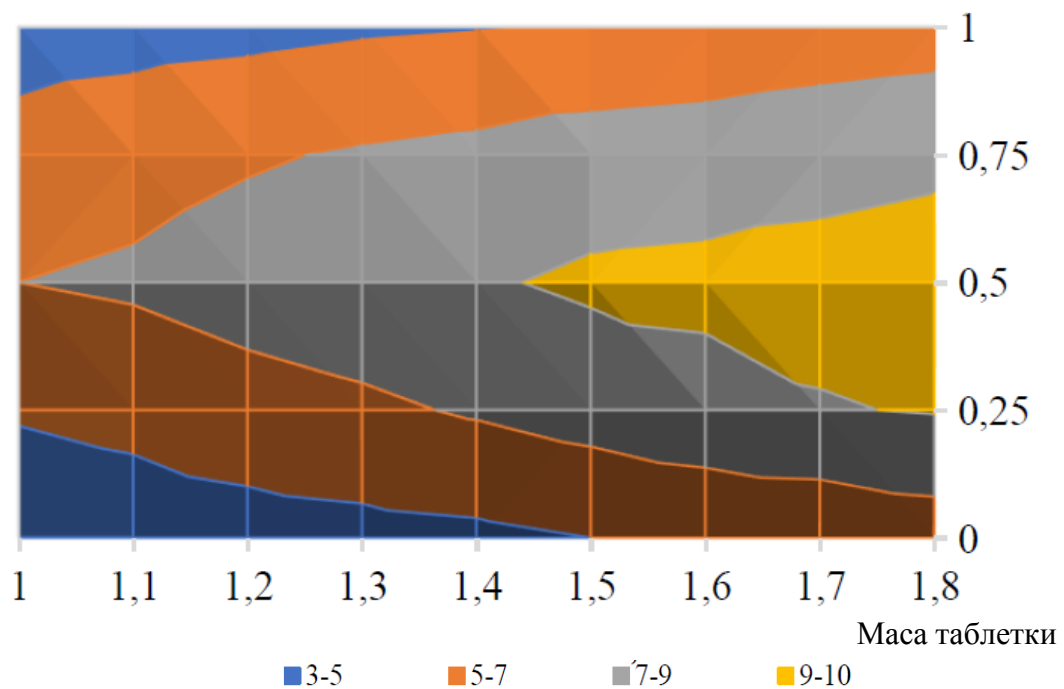


Рисунок 3.3. Результати органолептичного аналізу пігулок з різним змістом ізомальту і ефірної олії лайма

Отримані результати дозволили вибрати оптимальне вміст наповнювача (ізомальт) і ефірної олії лайма, і обґрунтувати склад і загальну масу пігулки ($1,500 \pm 0,075$) г (таблиця 3.5).

Таблиця 3.5 Склад інгредієнтів на 1 таблетку

Компонент	маса, г
Рослинний екстракт (по сухому залишку)	0,25 (0,025)
МКЦ (Ph. Eur., USP - NF)	0,140
Ізомальт (Ph. Eur., BP, USP - NF)	1,304
Кремнію діоксид колоїдний (Ph. Eur., USP - NF, JPE)	0,008
Ефірна олія лайма	0,008
<u>Кальцію стеарат (Ph. Eur., USP - NF)</u>	<u>0,015</u>
Загальна маса	1,500

Отримані світло-коричневий з коричневими вкрапленнями двоопуклі пігулки з рисою, специфічним запахом і смаком, мають круглу форму, гладку поверхню діаметр - ($15,0 \pm 0,0$) мм, висоту ($8,0 \pm 0,1$) мм. Загальна маса пігулки ($1,500 \pm 0,075$) г.

Проведено аналіз напрацьованих таблеток на якість відповідно до методики стандартизації (Таблиця 3.6).

Пігулки для розсмоктування трьох серій заклали на зберігання за нормальних умов в полімерні банки круглого перерізу з натягнутою кришкою полімерної (ГОСТ 17768-90) і блістер упаковку. У кожній серії, з інтервалами часу відповідно до НД «Термінів придатності лікарських засобів» визначали відповідно до Специфікації.

Отримані результати свідчить про стабільність і незмінності усіх показників якості, закладених в Специфікацію на пігулки в усіх видах упаковки впродовж усього експериментального терміну зберігання - 24 місяців.

Таблиця 3.6 СПЕЦИФІКАЦІЯ напрацьованих пігулок для розсмоктування

Показник	Метод	Норма
Опис	Органолептичний	Пігулки двоопуклої форми з рискою, яскраво-коричневого кольору з коричневими краплями, з специфічним запахом і смаком
Достовірність	Якісні реакції	До випробовуваного розчину додають пил магнію чи цинку і кислоту соляну концентровану, при нагріванні повинно з'явитися рожево-червоне забарвлення (флавоноїди)
Не розчинні допоміжні речовини	АНД	Не більше 1,5 %
Однорідність озування	ДФУ 2.9.40. Однорідність дозованих одиниць	Для забезпечення однорідності дозованих одиниць (ОДО) вміст діючої речовини в кожній дозованій одиниці в серії має знаходитися у вузьких межах від номінального вмісту (тобто зазначеного в розділі «Склад»). У кожній із 10 відібраних одиниць визначають кількісний вміст діючої речовини, використовуючи метод прямого визначення.
Однорідність маси	ДФУ	Середня маса пігулки (1,500 ± 0,075) г
Стираність	ДФУ	Не більше 1%
Міцність пігулок на роздавлювання		не Менше 250 Н
Час розпадання		не Менше 15 хв
Кількісне визначення	СФМ	Вміст суми флавоноїдів в перерахунку на СО лютеолін не менше 275 мкг в 1 пігулці
Упаковка		Відповідно до НД
Маркування		Відповідно до НД
Термін придатності		2 роки
Умови зберігання		В захищеному від світла і не доступному для дітей місці

На підставі отриманих результатів розроблена технологічна схема виробництва пігулок для розсмоктування (Рисунок 3.4).

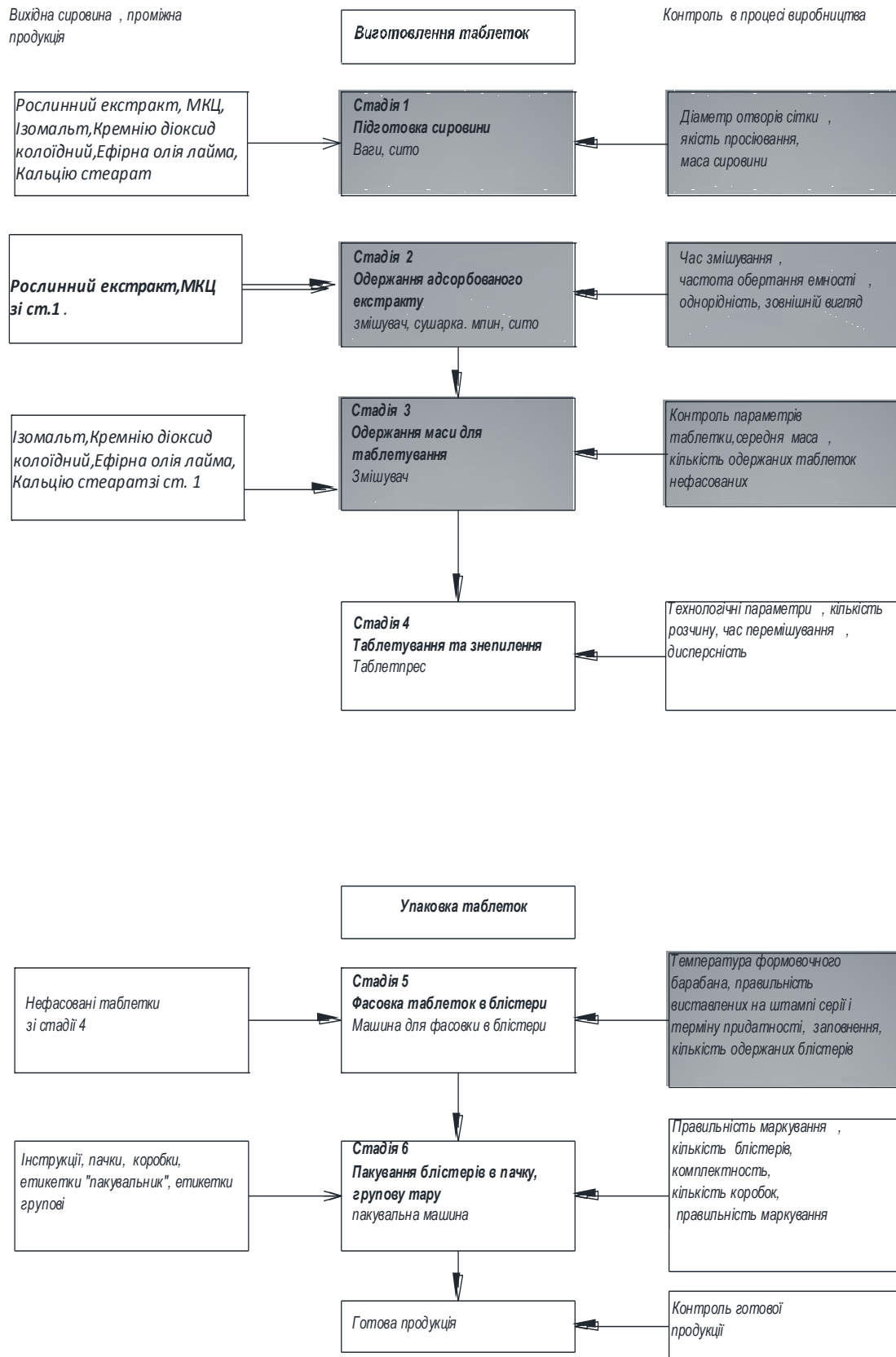


Рисунок 3.4. Технологічна схема виробництва таблеток .

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Розроблений склад і технологія пігулок для розсмоктування масою 1,500 г, з використанням процесів адсорбції і прямого пресування, з рідким рослинним екстрактом квіток ромашки квіток календули, трави деревію для лікування запальних захворювань порожнини рота.

2. Встановлена відповідність отриманих пігулок вимогам ДФУ за показниками: міцність на стискання - (450 ± 50) Н міцність на стирання - $(99,86 \pm 0,01)$ %, час розпадання - $(21,9 \pm 2,4)$ хв.

3. Розроблена технологічна схема виробництва таблеток методом прямого пресування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Arnal J./ Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Aciclovir// *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2016. – Vol. 97, №12. – P. 5061-5073.
2. Azwanida N. N. A review on the extraction methods use in medicinal plants, principle, strength and limitation. *Med aromat plants*. 2015. Vol. 4, № 3. P. 6. URL: <https://www.omicsonline.org/open-access/a-review-on-the-extraction-methodsuse-in-medicinal-plants-principle-strength-and-limitation-2167-0412-1000196.php?aid=58448> (Date of access: 30.04.2024).
3. Becker C. / Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Rifampicin // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2016. – Vol. 98, №7. – P. 2268-2281.
4. BPh <http://nbscience.com/british-pharmacopoeia-2014>
5. European Pharmacopoeia. - 7-ed. - Electronic version. - 3357 p.
6. Medicinal herb extraction strategy– a solvent selection and extraction method study / Yan Xun et al. URL: <https://pdfs.semanticscholar.org/c049/60879a0795db0c462ba25506c6eb999533> (Date of access: 30.04.2024).
7. Sharifi N., Mahernia Sh., Amanlou M. Comparison of different methods in quercetin extraction from leaves of *Raphanus sativus* L. *Pharmaceutical Sciences*. 2017. № 23. P. 59–65.
8. Tabletki.ua [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://tabletki.ua>.
9. Біофармація : підруч. для студентів фармацевт. заклад. вищ. освіти / О. І. Тихонов та ін. 2–ге вид., перероб. та допов. Харків : НФаУ, 2019. 224 с.
10. Бобрицька Л. О. Науково-практичне обґрунтування технології твердих лікарських форм антимікробної та противірусної дії: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора фарм. наук / Л. О. Бобрицька. – Харків, 2014. – 43 с.
11. Гойко І. Ю. Перспективи розроблення фітоекстрактів з лікарської рослинної сировини антиоксидантної дії. *Лікарське рослинництво: від*

- досвіду минулого до новітніх технологій* : матеріали III Міжнар. наук.–практ. інтернет–конф., м. Полтава, 15–16 трав. 2014 р. Полтава, 2014. С. 102–105.
12. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Харків, 2015. Т. 1. 1128 с.
 13. Державна Фармакопея України. - [1-е вид.] - Х. : РІРЕГ, - 2001. - 556 с.
 14. Державна Фармакопея України. Доповнення 2. - Х. : РІРЕГ, 2008. - 603 с.
 15. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. URL: <http://www.drlz.kiev.ua/>
 16. Дизайн експерименту при проведенні досліджень із створення таблетованих лікарських засобів / Т. А. Грошовий та ін. *Фармацевтичний часопис*. 2020. № 2. С. 101–110. DOI: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2020.2.11204> (дата звернення: 30.04.2024).
 17. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студентів вищ. фармацевт. навч. закл. / О. А. Рубан та ін. Харків : Золоті сторінки, 2016. 720 с.
 18. Єзерська О. І. Обґрунтування складу, технології та дослідження таблеток з екстрактом цикорію і кукурудзи: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармац. наук / О. І. Єзерська. – Львів, 2014. – 23 с.
 19. Компендиум online. URL: <http://www.compendium.com.ua/atc/>. (дата звернення: 13.03.2023).
 20. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : Настанова СТ–Н МОЗУ 42-4.0:2016 / Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2016. 335 с.
 21. Луцак І. В., Степанова С. І., Штриголь С. Ю. Фітоадаптогени: біологічно активні речовини та механізми дії. *Фітотерапія. Часопис*. 2015. № 4. С. 7–18.
 22. Остапенко А. А., Мовчанюк О. М. Допоміжні хімічні речовини : навч. посіб. для студентів спец. 161 «Хімічні технології та інженерія». Київ : КПІ ім. Ігоря Сікорського, 2022. 113 с.

23. Практикум з промислової технології лікарських засобів для студентів спеціальності «Фармація» / За ред. Рубан О.А. – Х.: НФаУ, 2015. – 374 с.
24. Про лікарські засоби : закон України від 28.07.2022 р. № 2469–IX. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/246920> (дата звернення: 09.01.2024).
25. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підруч. для студентів вищ. навч. фармацевт. закл. (фармацевт. ф-тів) / Є. В. Гладух та ін. Харків : НФаУ : Новий Світ–200, 2018. 526 с.
26. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підруч. для студентів вищ. навч. фармацевт. закл. (фармацевт. ф-тів) / Є. В. Гладух та ін. Харків : НФаУ : Оригінал, 2016. 632 с.
27. Промислове виробництво твердих лікарських форм : метод. рек. до лаборатор. занять. Харків : НФаУ, 2012. 78 с.
28. Розробка лікарських засобів : навч. посіб. для практик. занять аспірантів вищ. навч. закл. / І. Ю. Борисюк та ін. Одеса : ОНМедУ, 2021. 74 с.
29. Середа П. І., Максютіна Н. П., Давтян Л. Л. Фармакогнозія. Лікарська рослинна сировина та фітозасоби. Вінниця : Нова Книга, 2017. 352 с.
30. Сучасна фітотерапія : навч. посіб. / С. В. Гарна та ін. Харків : Друкарня Мадрид, 2016. 580 с.
31. Сучасні лікарські засоби для фітотерапії: погляд лікаря та фармацевта / І. А. Зупанець та ін. *Український медичний часопис*. 2023. № 6. С. 3–8. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.158.249269 (дата звернення: 30.04.2024).
32. Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії : матеріали IV Міжнар. наук.–практик. інтернет–конф., м. Харків, 14–15 листоп. 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. 248 с.
33. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : в 2–х ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2–ге вид., перероб. та допов. Харків : НФаУ : Оригінал, 2012. Ч. 1. 694 с.
34. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : в 2–х ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2–ге вид., перероб. та допов. Харків : НФаУ : Оригінал, 2013. Ч. 2. 638 с.

35. Фармацевтична енциклопедія / голова ред. ради та авт. передм. В. П. Черних. 3–те вид., допов. Київ : Моріон, 2016. 1952 с.
36. Фармацевтична опіка пацієнтів при симптоматичному лікуванні кашлю : метод. рек. / К. О. Зупанець та ін. Харків : Золоті сторінки, 2021. 52 с
37. Шалата В. Я., Сур С. В. Вивчення технологічних властивостей багатокomпонентної лікарської рослинної сировини. *Запорізький медичний журнал*. 2014. № 2. С. 111–115.
38. Шостак Т. А., Калинюк Т. Г., Гудзь Н. І. Особливості фармацевтичної розробки рослинних препаратів (Огляд літератури). *Фітотерапія. Часопис*. 2014. № 4. С. 77–82.

Додатки



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ДИПЛОМ III СТУПЕНЯ

нагороджується

Неліпа Богдан

у секційному засіданні студентського наукового товариства кафедри
технологій фармацевтичних препаратів

XXX Міжнародна науково-практична
конференція молодих вчених та студентів
**"Актуальні питання створення нових
лікарських засобів"**

В.о. ректора
Національного фармацевтичного
університету



Алла КОТВИЦЬКА

17-19 квітня 2024 р.
м. Харків





МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ



НАЦІОНАЛЬНИЙ
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

КАФЕДРА БІОТЕХНОЛОГІЇ

СЕРТИФІКАТ

учасника
№352

Цим засвідчується, що

Неліпа Б. В.

брав(ла) участь у роботі IV Міжнародної
науково-практичної інтернет-конференції

**«ПРОБЛЕМИ ТА ДОСЯГНЕННЯ
СУЧАСНОЇ БІОТЕХНОЛОГІЇ»**

(тривалість - 8 год)

22 березня 2024 р., м. Харків, Україна

В.о. ректора НФаУ,
д. фарм. н., проф.

Проректор з НПП
д. фарм. н., проф.

Завідувачка кафедри
біотехнології НФаУ,
д. фарм. н., проф.



Алла КОТВИЦЬКА

Інна ВЛАДИМИРОВА

Наталія ХОХЛЕНКОВА



IV Міжнародна науково-практична
інтернет-конференція

ПРОБЛЕМИ ТА ДОСЯГНЕННЯ СУЧАСНОЇ БІОТЕХНОЛОГІЇ

22 березня 2024 р.
м. Харків, Україна

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА БІОТЕХНОЛОГІЇ

MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE
NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY
DEPARTMENT OF BIOTECHNOLOGY

**ПРОБЛЕМИ ТА ДОСЯГНЕННЯ
СУЧАСНОЇ БІОТЕХНОЛОГІЇ**

**PROBLEMS AND ACHIEVEMENTS
OF MODERN BIOTECHNOLOGY**

**Матеріали
IV міжнародної науково-практичної
Інтернет-конференції**

**Materials
of the IV International Scientific and Practical
Internet Conference**

**ХАРКІВ
KHARKIV
2024**

**Розробка технології таблеток для розсмоктування
з рослинним екстрактом**

Неліпа Б.В., Ніколайчук Н.О., Плугіна Т.В.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

tfr@nuph.edu.ua

Одним з важливих завдань, сучасні фармацевтичної технології являється вдосконалення лікарських форм, особливо спиртовмісних рослинних екстрактів, що розширює не лише асортимент, але і сфери застосування рослинних комплексів БАР.

Фармацевтичною промисловістю випускається комбінований рідкий рослинний екстракт квіток ромашки, квіток календули і трави деревію під торговим найменуванням «Ротокан», що використовується у вигляді полоскань, аплікацій, турунд, зарекомендував себе в ЛОР-практиці і стоматології, як ефективний і безпечний лікарський препарат рослинного походження з антимікробною і протизапальною активністю, який не викликає мікробної резистентності, названої Всесвітньою організацією охорона здоров'я одним з найважливіших викликів людства в XXI столітті.

Проте, незважаючи на цілий ряд його переваг, екстракт має і деякі недоліки: відсутність пролонгованої дії; неможливість використання в дорозі, складність точного дозування в домашніх умовах та ін.

Цей екстракт є водно-спиртовим і його застосування обмежене в дитячій практиці і для осіб з високою концентрацією уваги на робочому місці. Тому актуальною є розробка нової, точно дозованої, зручної для прийому твердої лікарської форми (таблетки) на основі комбінованого рідкого екстракту рослинного походження, яка може усунути вищеперелічені недоліки.

Вивчили вплив температурного режиму сушки на властивості екстракту. Сушку здійснювали за нормальних умов ((20±5) °С), а також у вакуум-сушильній шафі при температурах (50±1) °С, (80±1) °С і (105±1) °С до постійної маси.

При усіх режимах сушки, отримували клейку масу, що не має необхідних технологічних властивостей, що свідчать про недоцільність використання такого способу перевodu рідкого екстракту в сипку масу.

У зв'язку з чим, використаний інший підхід - адсорбція. Для вибору оптимального сорбенту вивчили їх технологічні характеристики до і після адсорбції екстракту. До сорбційно-активних допоміжних речовин (далі САДР) додавали екстракт до появи краплинної вологи. Отриману масу інтенсивно перемішували за нормальних умов до вологості не більше 5 %. Отримані зразки змізерніли до розміру часток <200 мкм. Враховували, що, якщо значення чинника менше 5, потрібно корекцію технологічних властивостей для пресування порошку.

Отримані результати свідчать про можливість використання МКЦ 112 для адсорбції екстракту при підготовці таблетмаси і її прямого пресування без додаткової корекції. Інші САДР вимагають модифікації технологічних характеристик.

Одним з найбільш значущих параметрів при розробці ЛФ є вивільнення з неї діючих речовин, для оцінки якого вивчили десорбцію суми флавоноїдів (як домінуючих біологічно активних компонентів екстракту) з різних адсорбентів. Десорбцію здійснювали в початковий екстрагент (спирт етиловий 40 %) і воду очищену.

На підставі проведених фармако-технологічних і фізико-хімічних досліджень як перспективні вибрані: аегорел 300 і МКЦ 112 для розробки складу і технології твердої лікарської форми - таблетки для розсмоктування.

Необхідна доза суми флавоноїдів міститься в 0,103 г адсорбованого на аегорел 300 екстракту або в 0,165 г адсорбованого на МКЦ екстракту.

Такі маси не забезпечують необхідний час розпадання таблеток для розсмоктування (не менше 15 хвилин), у зв'язку з чим виникає необхідність додаткового введення допоміжних речовин з групи «наповнювачі».