

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

**Фармацевтичний факультет  
кафедра заводської технології ліків**

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

на тему: **«ВПЛИВ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН НА  
ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТАБЛЕТКОВИХ МАС З  
ЕКСТРАКТОМ КОНЮШИНИ»**

**Виконала:** здобувачка вищої освіти групи Фм19( 4,10д)-04  
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація  
освітньої програми «Фармація»

Аліна ОКОМАШЕНКО

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

Галина СЛІПЧЕНКО

**Рецензент:** професор закладу вищої освіти кафедри аптечної  
технології ліків, д. фарм.н., професор

Світлана ЗУЙКІНА

**Харків - 2024**

## АНОТАЦІЯ

Дана робота присвячена дослідженню впливу допоміжних речовин на фармакотехнологічні властивості таблеткових мас з екстрактом конюшини сухим. Аналіз фармацевтичного ринку України обґрунтував доцільність створення лікарських форм на основі цієї рослини. Серед твердих лікарських форм обрано таблетки.

Було вивчено фармакотехнологічні та фізико-хімічні властивості діючої речовини, обраних допоміжних речовин. На основі проведених досліджень обґрунтовано склад таблеток та технологію їх виготовлення. Досліджено якісні показники отриманих таблеток.

*Ключові слова:* лікарська рослинна сировина, екстракт конюшини, таблетки.

## ANNOTATION

This work is devoted to the study of the influence of excipients on the pharmacotechnological properties of tablet masses with clover extract. Analysis of the pharmaceutical market of Ukraine substantiated the feasibility of creating medicinal forms based on this plant. Tablets are chosen among solid dosage forms.

The pharmacotechnological and physicochemical properties of the active substance and selected auxiliary substances were studied. The composition of the tablets and the technology of their production are justified based on the conducted research. The quality indicators of the obtained tablets were studied.

*Key words:* medicinal plant raw materials, clover extract, tablets.

## Зміст

<b>ВСТУП</b> .....	5
<b>РОЗДІЛ 1</b> .....	7
<b>СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ КЛІМАКТЕРИЧНИХ СИМПТОМІВ</b> .....	7
1.1 Конюшина - перспективна сировина для виготовлення препаратів .....	8
1.1.1. Різновиди та рослинні аналоги конюшини.....	9
1.1.2 Асортимент препаратів на основі конюшини та їх використання.....	10
1.2 Актуальність розробки твердих лікарських форм .....	18
<b>ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1</b> .....	19
<b>ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА</b> .....	200
<b>РОЗДІЛ 2</b> .....	20
<b>ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ</b> .....	20
2.1. Об'єкти дослідження.....	20
2.2. Вплив допоміжних речовин на показники якості ліків .....	23
2.3.Методи дослідження .....	29
2.4 Контроль якості таблеток.....	32
<b>ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2</b> .....	34
<b>РОЗДІЛ 3</b> .....	35
<b>ОБГРУНТУВАННЯ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ПРИ РОЗРОБЦІ ТАБЛЕТКОВИХ МАС</b> .....	35
3.1 Вивчення фізико-хімічних і фармакотехнологічних властивостей конюшини лугової екстракту сухого.....	35
3.2 Технологічний процес виготовлення таблеток.....	45
3.2.1 Технологія отримання таблеток .....	45
3.2.2.Дослідження показників якості таблеток.....	47
<b>ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3</b> .....	48
<b>ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ</b> .....	49
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ</b> .....	50
<b>ДОДАТКИ</b> .....	54

## **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

ЛЗ - лікарський засіб

ЛРС - лікарська рослинна сировина

ЛФ - лікарська форма

ВМС - високомолекулярні сполуки

ПАР - поверхнево-активні речовини

ДФУ- Державна Фармакопея України

## ВСТУП

**Актуальність.** Виготовлення препаратів на основі лікарської рослинної сировини пов'язано з широкою фармакологічною дією, тобто комплексним органопротекторним ефектом. Ці лікарські засоби всебічно діють на організм людини. Багато людей в Україні, а також за кордоном високо оцінюють ефективність рослинних засобів, оскільки у них відсутня токсичність та їх можливо застосовувати тривалий час, а також завдяки економічній вартості. Крім того, рослинні препарати виготовляють з сировини природного походження, що знижує ймовірність появи побічних ефектів.

Методи переробки рослинної сировини для отримання фітопрепаратів спрямовані на збереження всього комплексу діючих речовин. Зокрема, багато рослин містять певні хімічні речовини, які діють проти різних патологічних процесів. Тому лікарську рослину можна використовувати для лікування захворювань багатьох органів і систем, як первинних, так і супутніх. Зважаючи на специфіку дії, рослинні препарати використовуються для лікування певних категорій людей. Ці властивості рослинних зборів дозволяють їх довгостроково використовувати, особливо при лікуванні хронічних захворювань.

**Мета дослідження.** Дослідження впливу допоміжних речовин на фармакотехнологічні властивості таблеткових мас з екстрактом конюшини.

**Завдання дослідження.** Для досягнення поставленої мети необхідно вирішити наступні завдання:

- проаналізувати літературу щодо хімічного складу конюшини та розглянути фармакологічні засоби лікування на її основі;
- дослідити фізико-хімічні та фармакотехнологічні властивості діючої речовини;
- обґрунтувати вибір допоміжних речовин з метою створення таблеток та дослідити їх вплив на фармакологічні властивості препарату.

**Об'єкти дослідження.** Рослинна сировина: екстракт конюшини червоної, допоміжні речовини, суміш інгредієнтів, проміжні продукти і готові таблетки.

**Предмет дослідження.** Підбір складу таблеткових мас з обраною АФІ. Вивчення їх технологічних властивостей та допоміжних речовин.

**Апробація результатів дослідження і публікації.** Дослідження відображені в матеріалах ХХХ Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених та студентів: «Актуальні питання створення нових лікарських засобів».

**Структура та обсяг кваліфікаційної роботи.** Кваліфікаційна робота складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків, списку використаної літератури та доповнень. Зміст роботи викладено на 49 сторінках основного тексту і містить 8 таблиць і 11 рисунків.

## РОЗДІЛ 1

### СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ КЛІМАКТЕРИЧНИХ СИМПТОМІВ

На жаль, погана екологічна ситуація і життя в постійному стресі негативно впливають на жіноче здоров'я, особливо на початку менопаузи, внаслідок природних змін гормонів. У лікуванні цього, широкого використання набули препарати, які містять у своєму складі речовини синтетичного походження. Але в таких препаратах чисельні побічні ефекти та протипоказання, тому не всі категорії жінок можуть їх приймати. На відміну від сучасної медикаментозної терапії, рослинна не використовує синтетичні субстанції, барвники, ароматизатори, штучні консерванти або продукти генної інженерії, тому і в теперішній час існує великий інтерес до рослинних препаратів, що містять оптимальні пропорції БАР з мінімальними побічними ефектами, навіть при тривалому застосуванні.

Розглянемо рослини, які використовуються для полегшення симптомів клімаксу:

- Соя - є джерелом рослинних естрогенів, тому допомагає зменшити симптоми менопаузи такі як гарячі припливи, неврологічні зміни та сухість слизових оболонок, а також сприяє покращенню травлення. Однак результати досліджень не є однозначними, і ефективність сої у кожного може бути різною.

- Циміцифуга китецеподібна - має специфічні фітогормональні властивості, проявляє антиестрогенну дію, за рахунок якої допомагає зменшити частоту та інтенсивність гарячих припливів, покращити настрій та зменшити розлади сну, що часто спостерігаються у жінок під час менопаузи.

- Червона конюшина - часто використовується для лікування клімактеричних розладів, особливо гарячих припливів, інсомнії та розладів настрою, пов'язаних з періодом менопаузи; зменшує запальні процеси і має

антиоксидантні властивості, які сприяють захисту клітини організму від ушкоджень; допомагає зберігати кісткову масу, що знижує ризик розвитку остеопорозу, який часто збільшується під час менопаузи. Містить багато речовин, які мають естрогеноподібні властивості і можуть взаємодіяти з рецепторами естрогенів у жіночому організмі,

- Гадючник в'язолистий- містить сполуки, які проявляють фітогормональні властивості і імітують дію естрогенів у жіночому організмі. Тому він допомагає компенсувати знижений рівень природних естрогенів під час менопаузи та зменшити симптомів, такі як гарячі припливи, нервова збудливість та розлади сну. Проявляє протизапальні та заспокійливі властивості, допомагає регулювати баланс гормонів, включаючи естрогени, прогестерон і фолікулостимулюючий гормон, що сприяє полегшенню симптомів менопаузи.

- Кропива дводомна не так часто застосовується у лікуванні клімактеричних захворювань, але допомагає зняти нервову збудливість та виводить надлишок рідини з організму.

Розглянувши рослини які застосовуються для полегшення симптомів при клімаксі, можна зробити висновок, що конюшина відноситься до лікарських рослин, які ідеально підходять для лікування та профілактики клімактеричних симптомів.

### **1.1 Конюшина - перспективна сировина для виготовлення препаратів**

Конюшина – багаторічна трав'яниста рослина із прямим стеблом та дрібними квітками темно-червоного кольору, які зібрані в округлі голівки. У медицині застосовується у вигляді добавок при різних захворюваннях. До складу конюшини входять кумарини, ізофлавоноїди, ефірна олія, алкалоїди, флавоноїди та їх глікозиди (ізотрифолін та трифолін), фітостерини, фітоестрогени, пігменти, каротин, кислота аскорбінова, кумаринова та саліцилова кислоти, вітаміни групи В та Е [18].



Вміст аскорбінової кислоти, солей кальцію і фосфору різко підвищується під час цвітіння. У суцвіттях рослини міститься кверцетин, кемпферол, пратолетін, генистеїн і формонетин. Лікувальні властивості проявляють як квітки конюшини червоної, так і стебла з листям [28].

### 1.1.1. Різновиди та рослинні аналоги конюшини

У фармації та медицині найбільш широко використовується Конюшина лугова (червона) (*Trifolium Rubens*) - місцеві назви - червона конюшина, червоний горішок, івасик, в'язіль, дятловина, троян, трой-зілля, козине око. Багато жінок відчувають фізичні та психологічні симптоми менопаузи, які іноді можуть бути досить важкими [22, 29].

Фітоестрогени – це рослинні сполуки зі структурою, подібно до структури естрогену, що виробляються у жіночому організмі. Споживання трав та інших продуктів, що містять фітоестрогени, може допомогти зменшити симптоми менопаузи, такі як приливи, дратівливість і порушення сну. До рослин з подібними властивостями, що застосовуються для лікування та профілактики менопаузи, включених до Державного формуляра лікарських засобів відносяться однокомпонентні та комбіновані препарати на основі клопогіню, Dong Quai, соя, люцерна.

Групу лікарських рослин з протиклімактеричним ефектом можна класифікувати на підгрупи в залежності від високого вмісту таких біологічно активних речовин: ізофлаваноїди (є природними фітоестрогенами і можуть мати естрогеноподібну активність, полегшуючи симптоми менопаузи).

Рослини багаті на вміст ізофлаваноїдів:

- соя - вміст ізофлаваноїдів 2–3%: генистеїн, даидзеїн гліцитін,
- червоний клевер: вміст ізофлаваноїдів 0,1–1,5%, біоханін, формонетін
- люцерна: вміст ізофлаваноїдів 0,1-1,0%, формонетін і біоханін

Формонетін-7-О-глюкозид

- кінська груша – вміст ізофлаваноїдів 1,5-5%, пуерарін, дайдзін флаваноїди (мають антиоксидантні властивості та можуть допомагати зменшити ризик розвитку захворювань, пов'язаних з менопаузою)
- хвощ звичайний- гіперозид, рутин, гіперіцин, гіперфорин
- кропива дводомна- флавоноїди (кверцетин, кемпферол і рамнетин) тритерпенові сапоніни.
- циміцифуга китицеподібна- містить такі флаваноїди: формонетин та кверцетин.
- родіола рожева - містить флавоноїди: родіолін, родіонін, кемпферол, гіперозид, кверцетин, ізокверцетин, родіозин, ацетилпродалгін, трицин.
- різні види глоду – містять флаваноїди: кемпферол, вітексин, ізовітексин, апігенін, лютеолін, гіперозид, спіреозид, кверцитрин, кверцетин, рутинорієнтин, лейкоантоціанідини, катехін, фітостероли (проявляють естрогенну активність, оскільки є рослинними стероїдами та впливають на рівень жіночих гормонів).
- льон звичайний - містить фітостероли, які включають кампестерол, стігмастерол та бетаситостерол [7].

### **1.1.2 Асортимент препаратів на основі конюшини та їх використання**

Як ЛРС у медицині та фармації використовують листя, квіти, стебла та насіння конюшини.

У фармацевтичній промисловості лікарську рослинну сировину можуть застосовувати у вигляді екстрактів, що використовуються як фітозасіб для полегшення симптомів менопаузи, регуляції менструального цикла, зниження рівня холестерину у крові та для поліпшення роботи шлунково-кишкового тракту [30].

Чай з конюшини має багатий склад і проявляє фунгіцидну, протизапальну та антисептичну дію.

Цінність конюшини визначається наявністю у всіх частинах рослини великого вмісту ізофлавонів-фітоестрогенів, які за складом близькі до естрогену-жіночого гормону. Відвари, настої та екстракти на основі конюшини застосовуються, як джерело природних естрогенів для жінок у період менопаузи, клімактеричний період, а також після видалення яєчників. Молоді дівчата можуть застосовувати такі препарати при рясних і болісних менструаціях. Фітоестрогени, які містяться в конюшині, відновлюють нестачу жіночих гормонів, що виникає у період клімаксу та менопаузи. Також фіточай з конюшини підвищує міцність кісток, перешкоджає розвитку остеопорозу і зберігає молодий вигляд шкіри [21, 25].

Препарати на основі конюшини регулюють метаболізм, покращують виведення сечової кислоти з організму, покращують апетит та стимулюють роботу ШКТ.

Настої рослини застосовуються в дерматології для зняття алергічних реакцій, лікуванні фурункульозів, а також при екземі й псоріазі.

Конюшину лугову використовують при бронхіальній астмі, хронічному кашлі, задишках. Також препарати рослини проявляють в'язучий ефект, тому можуть застосовуватись при маткових кровотечах.

Відвари суцвіть використовують при лікуванні хвороб сечового міхура.

У народній медицині конюшину використовують для боротьби з анемією, гемороєм, запаленням легенів та придатків, використовуючи всі її корисні властивості. Конюшина червона відома своїми онкопротекторними властивостями, що дозволяють використовувати її для запобігання онкологічних захворювань грудей, яєчників та лімфатичної системи. Крім того, ця рослина корисна при рахіті. Червона лугова конюшина є ефективним засобом при отруєннях та проносі, діючи як в'язучий агент, що сприяє виведенню токсинів [12].

Препарат ГіноКлін - нормалізує менструальний цикл, попереджає та полегшує симптоми передменструального синдрому, включаючи менорею, альгодисменорею, зменшує прояви симптомів клімаксу.

Равісол настойка та Равісол у капсулах застосовується для лікування атеросклерозу, вегето-судинної дистонії у комплексній терапії. Також вживається при головних болях, запамороченнях, сприяє підвищенню концентрації уваги та покращує пам'ять, використовується як препарат для загального покращення стану і працездатності людей похилого віку.

Нейроклін та КардіоКлін є комплексними засобами, що застосовується після наслідків ураження судин головного мозку, у тому числі при постінсультних станах, дистонії, а також застосовується як джерело біологічно активних речовин при ішемічній хворобі серця та недостатності мозкового кровообігу.

Препарати, до складу яких входить конюшина дуже широко застосовуються населенням, оскільки мають невелику кількість побічних проявів і протипоказань.

Основними протипоказаннями є:

- індивідуальна непереносимість (поява алергічних реакцій)
- Гіпотонія, оскільки критичне зниження АТ може призвести до втрати свідомості.
- Вагітність та період годування груддю
- Діти до 14 років

На Українському фармацевтичному ринку препарати конюшини представлені у чистому вигляді у формі фіточаїв, а також у комплексі з рослинною сировиною інших рослин з подібним хімічним складом та дією у формі капсул, таблеток, настоек, гелей [3].

Під час аналізу ситуації на фармацевтичному ринку України, ми дослідили асортимент лікарських засобів на основі конюшини, використовуючи дані з Державного реєстру лікарських засобів. У таблиці 1 наведено інформацію щодо доступних на ринку ЛЗ, виробників, торгових назв та склад діючих речовин.

В основному на фармацевтичному ринку представлені комплексні рослинні дієтичні добавки для зменшення симптомів в період менопаузи,

менопаузи та постменопаузи (такі як приливи жару, нічна пітливість, підвищена тривожність, безсоння) Фемевіта таблетки по 500 мг №30 у блістерах, Меномедін капсули №30, Клімаксин у таблетках 500 мг №60, ГіноКлін капсули, які сприяють нормалізації менструального циклу, полегшує симптоми передменструального синдрому, а також сприяє зменшенню симптомів при клімаксі по 400 мг 6 блістерів по 10 таблеток.

Доменорм профілактичний гель для інтимної гігієни, який чинить протизапальну, ранозагоювальну, антисептичну дію, має пом'якшуючий та зволожуючий ефект у своєму складі містить: фосфоліпіди конюшини червоної, ромашки екстракт, мальви екстракт, календули екстракт, гіалуронову кислоту, фосфоліпіди сої, вітамін Е, пропіленгліколь, лецитин, карбомер, ніпазол, діетиламін, ніпагін, ЕДТА [8].

Що стосується імпортованих препаратів, їх асортимент доволі великий і представлений в основному дієтичними добавками у вигляді капсул та таблеток .

У таблиці 1.1 наведено асортимент Українських та імпортованих препаратів до складу яких входить конюшина.

Асортимент препаратів, що містять у своєму складі ЛРС конюшини

Таблиця 1.1

№	Виробник	Назва/ лікарська форма	Склад діючих речовин
1	2	3	4
1	Фітобіотехнології, НВО, ТОВ Україна	Фіточай Клевер луговий	Подрібнені частини конюшини (100%)- 50г

1	2	3	4
2	Голден-Фарм , ТОВ Україна	Фіточай Golden Pharm Клевер трава по 1,5 г №20 в фільтр-пакетах	конюшина червона: 100%
3	ТОВ "НУТРИМЕД" Україна	Меномедін капсули №30 (10x3)	1 капсула містить: екстракт червоної конюшини- 150 мг екстракт шавлії-100 мг екстракт звіробою -60мг екстракт дуднику - 45 мг екстракт циміцифуги – 25мг
4	Georg BioSystems Україна	Фемевіта таблетки по 500 мг №30 у бліст	1 таблетка 500 мг містить: екстракту червоної конюшини – 120 мг, екстракту материнки – 30 мг, екстракту циміцифуги – 25 мг, екстракту буркуну – 20 мг, екстракту в'юнка – 10 мг
5	Рослина Карпат Україна	Клімаксин Рослина Карпат таблетки по 500 мг №60	Трава матки борової - 50 мг. Льону насіння - 50 мг. Цвіт материнки - 50 мг. Шавлії трава - 50 мг. Хмелю шишки- 50 мг. Конюшини червоної трава -50 мг. Плоди глоду - 30 мг. Корінь елеутерокку - 15мг
6.	ПАТ Хімфармзавод «Червона зірка», Україна	Равісол настойка по 100 мл у флак.	настойка (1:10) із суміші лікарської рослинної сировини «Равісол»: пагони та листя омели білої– 1,5 г; польового хвощу трава– 1 г; плоди софори японської -1,5г; каштану кінського насіння– 1,5 г; глоду плоди – 2 г; квітки конюшини – 1 г; трава барвінку малого – 1,5 г; (екстрагент - етанол 40 %)

1	2	3	4
7.	ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка»  Україна	Равісол капсули №30	Плоди каштана кінського - 0,03 мг, плоди глоду колючого - 0,076 мг, плоди софори японської - 0,058 мг, квіти конюшини - 0,038 мг, кукурудзяні рильця - 0,03 мг, коріння оману високого - 0,03 мг, трава хвоща польового - 0,038 мг
8.	ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка»  Україна	Доменорм гель профілактичний для інтимної гігієни по 30 г у туб з вагін. аплік.	До складу входить: Екстракт ромашки, екстракт мальви гліколевий, фосфоліпіди червоної конюшини, екстракт календули, гіалуронова кислота, фосфоліпіди сої, вітамін Е, пропіленгліколь, лецитін, карбомер, діетиламін, ніпагін, ЕДТА, ніпазол
9.	ТОВ Елемент Здоров'я  Україна	Нейроклін капсули по 400 мг №60	Екстракт листя гінкго білоби -120 мг Екстракт меліси лікарської - 60 мг Екстракт конюшини лучної - 60 мг Екстракт плодів та кісточок винограду -60 мг Екстракт суцвіть барвінку малого -50 мг Екстракт коренів та кореневищ оману -50 мг

1	2	3	4
10.	ТОВ Елемент Здоров'я Україна	КардіоКлін капсули по 400 мг №60 (10x6)	Листя гінкго білоби екстракт сухий -100 мг коренів оману екстракт сухий -80 мг квітів і листя конюшини лучної екстракт сухий- 60 мг квіток та плодів глоду екстракт сухий -60 мг плодів та кісточок винограду екстракт сухий-50 мг; барвінка екстракт сухий-50 мг
11.	ТОВ Елемент Здоров'я Україна	ГіноКлін капсули по 400 мг №60 (10x6)	конюшини лучної трави екстракт сухий-120 мг хмілью звичайного шишок екстракт сухий-120 мг цимцифуги даурської коренів екстракт сухий -60 мг прутняку звичайного плодів екстракт сухий-50 мг звіробою звичайного трави екстракт сухий-50 мг
12.	Now Foods США	Червона конюшина NOW Red Clover 375 мг, 100 капсул	Склад в одній порції – 2 вегетаріанські капсули: Червона конюшина ( <i>Trifolium pratense</i> ) (квіткові верхівки) - 750 мг
13.	Bad Dizenbach Німеччина	Ізофлаволи Червоної конюшини Sanct Bernhard Rotklee- Isoflavon 200 мг, 90 капсул	конюшина (клевер червоний): 200мг
14.	Puritan`s Pride США	Червона конюшина Puritan's Pride Red Clover Blossoms 430 мг, 100 капсул	В 1 капсулі міститься: конюшина (клевер червоний): 430мг



1	2	3	4
15.	PharmaSuisse Laboratories S.r.l. Італія	Променсіл Менопауз Дабл Стренч таблетки №30	Кожна таблетка містить:  Ізофлавіони червоної конюшини-80 мг
16.	PharmaSuisse Laboratories S.r.l. Італія	Променсіл Менопауз таблетки №30	Кожна таблетка містить:  Ізофлавіони червоної конюшини-40 мг
17.	“Квайссер Фарма ГмбХ і Ко. КГ Німеччина	Доппельгерц актив Менолайф капсули №30 (10x3)	Кожна капсула містить: Олія примули вечірньої- 300,0 мг Червоної конюшини концентрат, що містить ізофлавіони-250,0 мг, 50 мг Магній-60,0 мг Вітамін Е-10,0 мг Цинк-5,0 мг Вітамін В6-2,0 мг Пантотенова кислота-2,0 мг Вітамін В1-1,4 мг Біотин-300 µg (мкг) Фолієва кислота-200 µg (мкг)
18.	ZeinPharma Germany GmbH Німеччина	Червона конюшина (MenoVital Plus) ZeinPharma капсули №120	Кожна капсула містить:  конюшина (клевер червоний): 74мг
19.	НАТУР ПРОДУКТ ФАРМА СП. З О.О. Польща	Феміност Менопауза таблетки №56	До 1 таблетки (День) входить: екстракт насіння сої – 125 мг, екстракт червоної конюшини - 75 мг, фруктоолігосахариди – 75 мг, магній - 57мг, вітамін В6 - 2 мг

1	2	3	4
20.	Ядран Хорватія	Клеверол капс. №30	1 капсула містить 100 мг сухого екстракту червоного клеверу
21	ERBA VITA S.P.A Італія	ЛедіВіста Дует день і ніч таблетки №60	1 таблетка (День) містить: кальцій (кораловий) – 69,3 мг, сухий екстракт насіння сої– 100 мг сухий екстракт кореневища діоскореї– 100 мг сухий екстракт кореневища циміцифуги – 50 мг сухий екстракт квіток червоної конюшини – 50 мг, сухий екстракт кореня маки– 50 мг сухий екстракт надземної частини хвоща польового – 14 мг, вітамін К2 – 30 мкг (µg) вітамін Д3 – 5 мкг (µg) вітамін В6 – 1,4 мг
22.	<u>Nature's Way</u> США	Red Clover Nature's Way 400 мг 100 вегетаріанських капсул	1 капсула містить: Конюшини червоної 400 мг
23.	ZeinPharma, Німеччина.	Червона конюшина Zein Pharma, 460 мг, 120 капсул	екстракт червоної конюшини (ізофлавонони, носій: мальтодекстрин)

## 1.2 Актуальність розробки твердих лікарських форм

Розробка твердих лікарських форм (ТЛФ) залишається актуальною в фармацевтичній промисловості. Тверді лікарські форми, такі як таблетки, капсули є одними з найпоширеніших форм лікарських препаратів через їхню

зручність в застосуванні, стабільність, довгий термін придатності та інші переваги.[16]

Переваги твердих лікарських форм:

- Дана лікарська форма зручніше в застосуванні та зберіганні у порівнянні з рідкими. Вони легше дозуються, забезпечують довготривалу стабільність лікарського засобу та зберігають ефективність.
- Таблетки та капсули зазвичай мають довший термін придатності порівняно з рідкими формами, що робить їх більш придатними для довготривалого зберігання та транспортування.
- Розробники постійно працюють над вдосконаленням технологій виробництва ТЛФ, таких як технології нанофармацевтики.
  - Розробка нових ТЛФ дозволяє фармацевтичним компаніям розширювати свій асортимент продукції та конкурувати на ринку.

Таким чином, розробка твердих лікарських форм залишається важливою галуззю фармацевтичної промисловості, оскільки вона відповідає на потреби ринку, покращує якість лікування та сприяє інноваціям у галузі.

## **ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1**

1. Розглянуто поширеність клімактеричних розладів та рослини, які застосовуються для лікування. Проведено аналіз літературних джерел щодо лікарської рослинної сировини конюшини лугової, її хімічного складу та фармакологічної дії.

2. Проведено аналіз препаратів на основі конюшини лугової, сфера їх застосування та підходи до фармакотерапії.

3. Вивчено асортимент вітчизняних та зарубіжних фармацевтичних препаратів, які містять у своєму складі конюшину лугову.

4. Розглянуті питання актуальності розробки лікарських засобів у формі таблеток та капсул.

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

### РОЗДІЛ 2

### ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Найважливішим етапом життєвого циклу лікарського засобу є його розробка, яка відповідно до сучасних нормативних документів, прийнятих в країнах з розвинутою фармацевтичною промисловістю, покликана реалізовувати принципи запланованої якості. Розробка нових лікарських препаратів повинна бути проведена на основі інформаційно-пошукових досліджень.

#### 2.1. Об'єкти дослідження

Об'єктом дослідження було обрано лікарську рослинну сировину лугової конюшини. Під час розробки таблеткових мас на основі конюшини використовували такі допоміжні речовини такі як дикальцій фосфат, мікрокристалічна целюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, титану діоксид, оксиди заліза, поліетиленгліколь, кремній діоксид, магній стеарат, перехресна натрій карбоксиметилцелюлоза [19].

Цей ЛЗ був розроблений для жінок, так як протягом репродуктивного періоду життя жіночий організм захищають активні естрогени, які впливають на тканини, системи та різні органи, взаємодіючи зі специфічними естрогеновими рецепторами. Ці рецептори присутні в матці, молочних залозах, сечостатевої системі, мозку, серці, артеріях і шкірі. Крім того, естрогени відіграють важливу роль у підтримці міцності кісток та електролітного балансу в шкірному покриві. Тому будь-яке порушення або зменшення вироблення естрогену впливає на стан кісток, шкіри, настрою і фертильність жінки [17].

Фітотерапія використовує натуральні інгредієнти, що містять терапевтичні рівні естрогену, без побічних ефектів, симптомів відміни або

звикання, і має на меті допомогти жінкам пережити цей перехідний період безболісно [26].

Конюшина дуже добре підходить для лікування та профілактики симптомів менопаузи. Рослинні препарати, що містять конюшину, мають високу концентрацію фітоестрогенів і позитивно впливають на різні типи тканин і клітин.

Головною відмінністю конюшини, у порівнянні з іншими естрогеновмісними рослинами, такими як соя і циміцифуга, є наявність чотирьох видів ізофлавонів: генестеїн, формонетин, дайдзеїн, біоканін А - і є найпоширенішим, їх єдиним джерелом [27].

Перевага ізофлавонів, які містяться у конюшині полягає в тому, що у них наявна структура, подібна до естрадіолу. Вони зв'язуються з рецептором естрогену і позитивно впливають на рівень гормонів, слизових оболонок, стан шкіри, кісток і роботу серцево-судинної системи.

Такий механізм дії забезпечується препаратом, який є селективним модулятором, що діє на рецептори естрогену. З чотирьох досліджених ізофлавонів конюшини червоної, генестеїн проявляє найвищу естрогену активність [23].

На сьогоднішній день розробка твердих лікарських форм на основі ЛРС є актуальним питанням у фармації. Особлива увага приділяється таблеткам.

Вибір оптимального технологічного процесу виробництва залежить від фізико-хімічних і технічних властивостей лікарської речовини, її кількості в таблетці та стійкості до впливу факторів навколишнього середовища.

На сьогоднішній день існує два основних методи виробництва таблеток: пряме пресування речовин та гранулювання.

Технологічні стадії виробництва таблеток наведено на рис. 2.1



Рисунок 2.1 Технологічні стадії виробництва таблеток

## 2.2. Вплив допоміжних речовин на показники якості ліків

Допоміжні речовини найчастіше входять до складу практично всіх лікарських препаратів, причому іноді їх вміст доходить до 90% і більше, обумовлюючи їх властивості. Тому у виробництві ЛЗ застосовують ті допоміжні речовини, які дозволені до використання МКЯ, ДФУ або Постановою з якості «Допоміжні речовини».

При розробці ЛЗ вибираються кращі допоміжні речовини, вивчається їх вплив на головні показники якості таблеток (однорідність маси, зовнішній вигляд, ефективність, стійкість до роздавлювання, час розпадання, стиранисть) (рис.2.2).

Ці речовини використовуються безпосередньо у виробничому процесі для досягнення конкретних технічних цілей. У більшості випадків допоміжні речовини залишаються в лікарському засобі під час використання



Рисунок 2.2. Вплив допоміжних речовин на якісні показники ліків

(наприклад, в мазях, гелях, кремах, таблетках, капсулах і рідинах) [4].

При виготовленні таблеток, допоміжні речовини необхідні для надання їм певних технологічних властивостей, а саме механічної міцності, точності дозування та стабільності при зберіганні.

Функції ,які виконують допоміжні речовини:

- технологічна, бо є таблетковими формоутворювачами, які легко дозувати і пресувати;
- каталітична - регулюють швидкість вивільнення лікарських речовин з таблеток;
- терапевтична, оскільки серед біофармацевтичних препаратів вони служать носіями і стабілізаторами структурної біологічної інформації..

До груп допоміжних речовин можна віднести стабілізатори , консерванти, регулятори кислотності (рН), антиоксиданти, захисні газы, барвники, регулятори консистенції (емульгатори, загусники, плівкоутворювачі, диспергатори, піноутворювачі, антизлежувачі, розпушувачі, солубілізатори, змащувальні ковзні.

**Стабілізатори** - це велика група ВМС з різними властивостями , деякі з яких мають властивості ПАР (емульгатори, зволожувачі, солубілізатори, піноутворювачі, а деякі не мають цих властивостей (гелеутворювачі, загусники, інгібітори процесів гідролізу та ін.). Основні стабілізуювальні допоміжні речовини вказано на малюнку 2.3. І вони відіграють важливу роль при виробництві ЛЗ. Стабілізатори обумовлюють консистенцію різних видів дисперсних фармацевтичних систем та їх стійкість до мікробної контамінації, подовжують термін придатності лікарських препаратів. Стабілізація означає здатність фармацевтичної продукції зберігати властивості, які характеризують якість ЛЗ відповідно до вимог науково-технічної документації. Стабілізація також забезпечує технологічний процес, який направлений на здатність зберігання сталого стану лікарського препарату, незважаючи на фізичні (сублімація, плавлення, випаровування тощо), хімічні



(окислення, відновлення, гідроліз) або біологічні (мікробна контамінація) та технічні процеси [10,13].

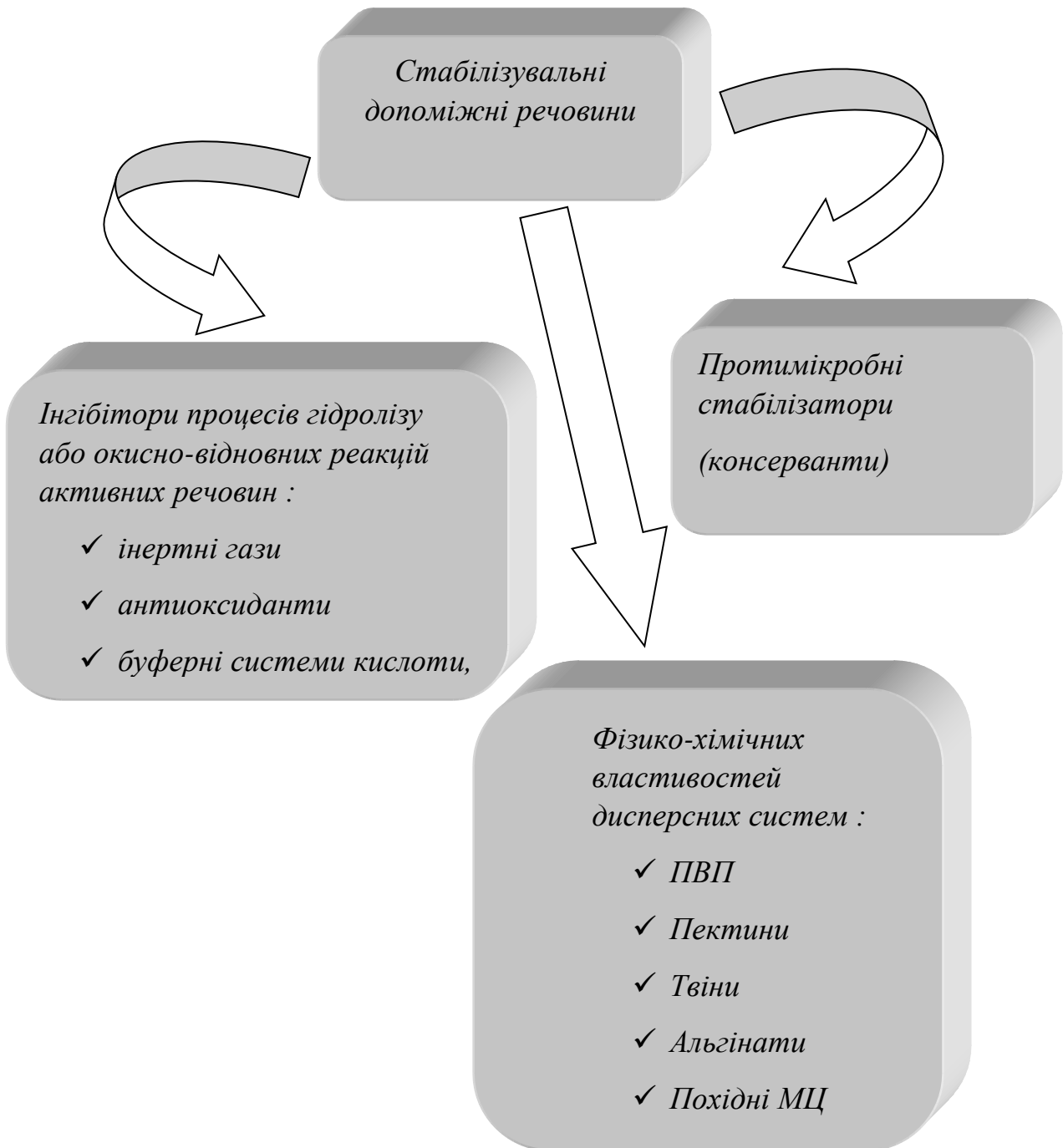


Рисунок 2.3. Класифікація стабілізуючих допоміжних речовин

**Розріджувачі** додаються до таблеткової суміші, що містять невелику кількість активної речовини, для досягнення необхідної маси таблетки (зазвичай 0,01-0,001г). До допоміжних речовин цієї групи належать буряковий цукор, лактоза, натрію хлорид, модифікований крохмаль і натрій гідрокарбонат, кальцію фосфат двозаміщений, кальцію окис, сорбіт, сечовина

та інші. За допомогою наповнювачів визначаються технічні властивості та фізико-хімічні властивості готових таблеток. Наприклад, грануляція таблеткової маси є недостатньою при використанні водних розчинів ксиліту. Суміші поліетиленгліколю 6000 і ксиліту (1:1), оброблені 5% розчином желатину або абсолютним спиртом, легко гранулюється. Численні дослідження продемонстрували можливість використання похідних целюлози, особливо мікрокристалічної целюлози, як наповнювачів таблеток. Тому порівняльна оцінка придатності ряду допоміжних речовин, що використовуються для цієї мети, дозволила виділити оптимальні наповнювачі для прямого пресування таблеток, що містять саліциламід, натрій саліцилат і тетрацикліну гідрохлорид, а саме мікрокристалічна целюлоза. Для виробництва таблеток фторазину в якості розріджувача був запропонований фосфат кальцію двозаміщений, бо інші розріджувачі знижують біодоступність ЛЗ. При виробництві таблеток використовують модифіковані крохмалі, оброблені кислотами і окислювачами, технічною обробкою, термообробкою, ультразвуковою обробкою і гамма-опроміненням. Типовими гідролізованими крохмальми є целюлоза і карбоксиметилкрохмаль, до яких додають 1% стеарату магнію і використовують безпосередньо у таблетуванні. Наприклад, карбоксиметилкрохмаль, як наповнювач таблеток кетофенілбутазону, значно збільшує час його розпаду, що подовжує терапевтичну дію речовини [13].

**Розпушувачі** - це сполуки, які забезпечують механічне розщеплення таблеток у шлунку або кишківнику при контакті з травним соком. Їх додають до таблеток для забезпечення швидкого вивільнення діючої речовини. Відомо, що терапевтичний ефект таблеток, що були введені в організм, залежить від характеру та часу їх розпаду. Розчинники поділяються на три групи :

- ті, що адсорбують воду і розривають таблетки шляхом набухання (крохмаль та його похідні, агар, похідні целюлози, поліметакрилати, амілопектин тощо)

- ті, що розривають таблетку внаслідок газоутворення (суміш бікарбонату натрію з лимонною або винною кислотою). В основному використовується у виробництві шипучих таблеток. Коли вода або травні соки проникають в масу таблеток, що містять суміш вищевказаних речовин, компоненти суміші вступають в реакцію, виділяється вуглекислий газ і таблетка руйнується.

- ті, що покращують змочуваність і водопроникність таблеток (поверхнево-активні речовини-спен, твін-80, натрій лаурилсульфат). ПАР використовуються у співвідношенні одна десята від активної речовини, наприклад, у поєднанні з крохмалем, як капіляроутворювачем і розпушувальною речовиною, що набухає у воді. Належний ефект розпадання таблеток, що містять гідрофобні речовини, забезпечується складом допоміжних речовин.

**Барвники** додають у таблетки переважно для того, щоб надати їм товарного вигляду і позначити терапевтичну групу активних речовин. Барвники - є дрібнодисперсними кольоровими допоміжними речовинами, які рівномірно розподіляються по поверхні лікарських засобів, забезпечуючи рівномірне забарвлення.

Барвники додають у фармацевтичній системі з різною метою. Для того, щоб уникнути можливих помилок при введенні схожих, але різних фармакотерапевтичних агентів в одній лікарській формі, а також для маскування неприємних кольорів деяких лікарських препаратів. Є барвники, які являються стабілізаторами світлочутливих діючих речовин.

**Зволожувачі**, також відомі як склеювачі, є речовинами, які сприяють збільшенню взаємного зчеплення окремих частинок таблеткової маси, підвищуючи тим самим міцність гранул, а також таблеток. Вони визначають технологічні властивості цих продуктів, такі як поведінка при пресуванні та характеристики готових таблеток, такі як зовнішній вигляд, міцність і розпадання.

Щоб запобігти розшаруванню порошоків під час роботи таблеткової машини і уникнути отримання таблеток з різним вмістом певних інгредієнтів, використовуються склеювальні речовини, які відіграють особливу роль у пресуванні складних порошоків. Щоб правильно обрати склеювальні речовини та їх кількість, необхідно визначити фізико-хімічні показники речовин, які підлягають пресуванню.

Властивості зволожувальних компонентів можуть виконувати різні речовини, такі як вода, етиловий спирт, цукровий сироп, крохмальний клейстер, розчини високомолекулярних сполук (ВМС), таких як желатин, полівініловий спирт, полівінілпіролідон, метилцелюлоза, оксипропілметилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза, натрію альгінат і інші. Наприклад, коли звичайне зволоження забезпечує необхідне гранулювання порошкоподібної маси, використовується вода, а для проведення гранулювання порошоків з гігроскопічною властивістю застосовують спирт [14].

Ковзні і змащувальні речовини додаються у таблеткову масу для забезпечення необхідної міцності та полегшення процесу таблетування. Ці речовини допомагають уникнути проблем, таких як прилипання гранул до стінок матриці та забезпечують необхідну плинність грануляту. Різні зволожувачі мають певний вплив на розчинність і вивільнення активних компонентів з таблеток. Наприклад, при використанні полівінілпіролідону (ПВП) спостерігається оптимальна розчинність та вивільнення цефалексину моногідрату. Таблетки, до складу яких входять інші активні речовини, такі як аскорбінова кислота, левоміцетин, тетрацикліну гідрохлорид, а також вітаміни групи В належно розпадаються та розчиняються при додаванні зволожувача поліетиленгліколю 6000.

Парацетамолу таблетки виготовляють за допомогою методу вологої грануляції, завдяки якій легше вивільняється активна речовина та покращуються фармацевтичні параметри таблеток, такі як маса та твердість,

при застосуванні 4% натрію альгінату порівняно з карбоксиметилцелюлозою, крохмалем, желатином та аравійською камеддю [5].

Однією з проблем, що виникає під час виробництва таблеток є отримання задовільної плинності гранул в пристроях, таких як воронки та бункери. В результаті гранули та порошки мають шорстку поверхню, чим ускладнюється їх надходження до гнізд матриці. Щоб уникнути цих проблем використовуються антифрикційні речовини, що розділяються на три групи: засоби, які покращують сипкість грануляту (ковзні речовини), змащувальні речовини (адгезивні), речовини змішаного типу ( кальцій, алюміній та магній стеарат). Використовуються ковзні речовини, такі як тальк, висушений крохмаль картопляний, каолін, аеросил, целюлоза мікрокристалічна, для полегшення плинності.

Змащувальні речовини, такі як жири, жирні кислоти та їх солі, вуглеводні, деякі ВМС, допомагають знижувати тертя між частинками та полегшують деформацію унаслідок адсорбційного зменшення міцності. Таке використання змащувальних та ковзних компонентів сприяє кращому ковзанню часток, створюючи тонку плівку на поверхні внутрішніх стінок матриці, а також зменшує силу тиску, що необхідна для міцності таблеток.

### **2.3.Методи дослідження**

Для того, щоб обрати метод для отримання препаратів у формі таблеток, а також вірно підібрати необхідні допоміжні речовини, необхідно визначити фізико-хімічні та технологічні властивості субстанції, тобто: сипкість, текучість, форму та розмір частинок, насипну масу, змочуваність [1].

Технологічні властивості субстанції та допоміжних речовин визначаємо за допомогою основних методик, які прийнято застосовувати у фармацевтичній практиці. Основні фармакотехнологічні методики наведено у табл. 2.1

## Основні фармакотехнологічні методики

Назва методики	Суть методу
Ситовий аналіз	Проводиться просіювання зразків порошкового матеріалу за допомогою набору сит, які мають отвори діаметром 3,0, 1,0, 0,5 та 0,2 мм. Наважку матеріалу поміщають на сито, яке розташовано зверху та струшують весь набір сит упродовж 5 хв, а після знаходять вагу кожної фракції та її вміст у процентах (відповідно до ДФУ, вид. 2, п. 2.9.12).
Визначення насипної маси	Визначення об'єму насипної маси проводилося за допомогою градуйованого циліндра. Певну кількість речовини, достатню для випробування, просіювали через сито з отвором не менше 1,0 мм, щоб розірвати можливі агломерати, сформовані під час зберігання. До сухого градуйованого циліндра ємкістю 250 мл додавали наближено 100 г досліджуваного зразка з точністю до 0,1%. Зразок, за необхідності, рівномірно розподіляли, уникнувши ущільнення. Об'єм неуцільненого випробуваного зразка визначали за найближчим поділом градуйованого циліндра.
Визначення насипної густини та густини після усадки	Згідно з методикою ДФУ, вид. 2, п. 2.9.34, насипну густину та густину після усадки вимірювали за допомогою тестера утруски. Після отримання даних щодо насипних об'ємів, проводили розрахунок індексу Карра та коефіцієнта Гауснера. Високий коефіцієнт Гауснера може свідчити про низьку якість порошку. У випадку високого

	<p>коефіцієнта порошок може бути складнішим для змішування та утворювати компакти, що може вимагати внесення змін у процес обробки.</p>
Визначення текучості	<p>Вимірювання проводилося відповідно до методик ДФУ вид. 2, пункт 2.9.36 з використанням спеціального приладу ВП-12А за методом стаціонарної лійки, а також за методом лійки з вібропристроєм. Для оцінки результатів використовували показники стисливості (%) (Пс) та коефіцієнт Гауснера.</p>
Визначення кута природного укосу	<p>Визначення проводилося за допомогою методу стаціонарної лійки. Порошок або таблеткову масу пропускали через лійку, що була зафіксована на постійній висоті, для отримання симетричного конусу висипаного матеріалу. Після висипання матеріалу вимірювалася величина кута природного нахилу за допомогою кутоміра. Для матеріалів з високою текучістю кут природного нахилу знаходиться в межах від 25 до 30°, а для матеріалів з низькою текучістю цей кут становить від 60 до 70° [20].</p>
Визначення фракційного складу	<p>Проведення аналізу полягало у просіюванні зразків порошку через набір стандартних сит з різним діаметром отворів для поділу сировини на фракції.</p> <p>Для цього взято певну масу (100 г) порошоків, які просіювали через набір сит з різним діаметром отворів. Спочатку порошок навантажували у</p>

	<p>найбільше сито, а потім весь комплект сит струшували протягом 5 хвилин. Після цього сита знімали по черзі, кожне струшували окремо над чистим аркушем паперу. Процес просіювання закінчується тоді, коли кількість матеріалу, що пропускався через сито при струшуванні протягом 1 хвилини, за масою становила менше 1% від того, що залишився на ситі. Матеріал, що був пропущений через сито, зважили. Склад фракцій різного розміру було виражено у відсотках від маси зразка.</p>
<p>Визначення спресованості</p>	<p>Для визначення спресованості порошків використовували метод встановлення стійкості таблетки до роздавлювання, діаметром 10 мм, яка була стиснута на лабораторному таблетковому пресі з використанням досліджуваного порошку масою 0,35 г при тиску пресування 120 МПа.</p>

## 2.4 Контроль якості таблеток

Оцінка якості таблеток розпочинається з вивчення їх зовнішнього вигляду, що відбувається відповідно до фармакопейних вимог, зокрема статті "Таблетки", а також окремих статей, шляхом візуального огляду 20 таблеток. Під час цього огляду перевіряється відсутність наступних дефектів у розмірі, кольорі, покритті, шрифті, розділовій рисці, а також виявлення виступів, заглиблень, бруду, пилу, мармуровості, відколів, злипання, крошіння, деформації, подряпин і дефектів покриття [6].

Якість перевіряється за фізичними параметрами, такі як: маса таблетки, відхилення від встановленої маси, показник міцності, пористості.



Механічну міцність таблеток визначають за допомогою різних приладів, деякі з яких дозволяють оцінити міцність шляхом стиску (розколу), а інші - шляхом стирання. Отримати об'єктивну оцінку механічних властивостей таблеток можна, використовуючи обидва ці методи дослідження.

Для визначення стійкості таблеток до роздавлювання використовується прилад, який складається з двох затискачів, розташованих один проти одного, з можливістю руху одного в напрямку до іншого. Поверхні цих затискачів, що здавлюють таблетку, розташовані перпендикулярно до напрямку руху і мають бути плоскими, перевищуючи за розміром зону контакту з таблеткою. Прилад калібрується за допомогою системи, яка гарантує точність 1 Н (Ньютон), і автоматично припиняє здавлювання у разі пошкодження таблетки.

Щоб визначити стираність таблеток, що не вкриті оболонкою, використовується спеціальний барабан, виготовлений з прозорого синтетичного полімеру. При кожному обертанні барабана таблетки рухаються за допомогою зігнутої лопаті, розташованої між центром барабана і його зовнішньою стінкою. Барабан закріплений на горизонтальній осі пристрою, що забезпечує швидкість обертання приблизно 25 обертів на хвилину. Таким чином, при кожному обертанні барабана таблетки падають з висоти приблизно 130 мм на стінку барабана, перевертаючись або ковзаючи.

Для випробування таблеток на розпаданні використовується обладнання, яке складається з жорсткого кошика з сітчастим дном-підставкою на якій розташовано 6 скляних трубочок у формі циліндра. Кошик прикріплений до механічного пристрою, який плавно та з постійною частотою опускає й піднімає його. Кошик занурюється у скляну посудину у розчин температурою 35-39 градусів. Препарат успішно пройшов випробування, коли спостерігається наступне: відсутність залишку на сітці, наявність м'якої маси без відчутного твердого ядра, яке не вбирається; наявність лише фрагментів покриття (таблеток, капсул) або оболонки на сітці.

## **ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2**

1. У даному розділі коротко описано об'єкт дослідження: лікарську рослинну сировину - конюшину лугову.
2. Розглянуто характеристики допоміжних речовин та їх вплив на якість ліків.
3. Наведено фармакотехнологічні методи дослідження лікарської сировини та контроль якості таблеток.

## РОЗДІЛ 3

### ОБГРУНТУВАННЯ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ПРИ РОЗРОБЦІ ТАБЛЕТКОВИХ МАС

Вибір оптимальної допоміжної речовини при виробництві таблеток є одним з найважливіших факторів, що визначають максимальний терапевтичний ефект, і повинен здійснюватися з урахуванням фармакотехнологічних властивостей грануляту, стабільності діючої речовини і її впливу на біофармацевтику готового лікарського засобу. Також важливо враховувати можливі взаємодії, які можуть виникнути між активною речовиною та допоміжними речовинами (не лише під час виробництва, але й під час зберігання)[11,16].

Проведений аналіз літературних джерел дозволив встановити актуальність розробки нових твердих лікарських форм з активним фармацевтичним інгредієнтом (АФІ) - конюшини лугової екстрактом сухим.

#### **3.1 Вивчення фізико-хімічних і фармакотехнологічних властивостей конюшини лугової екстракту сухого**

Вивчення форми та розміру порошку АФІ проводили за допомогою мікроскопії. Для цього наважку порошку наносили на предметне скло та досліджували під мікроскопом (рис.3.1).

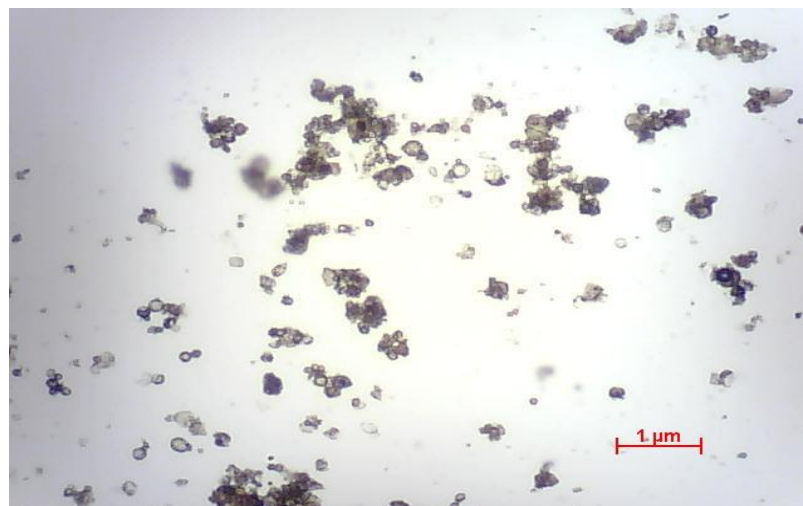


Рисунок 3.1 Мікрофотознімок порошку конюшини екстракту сухого

Отримані дані свідчать про те, що порошок сухого екстракту має часточки жовтого кольору, які являють собою полідисперсну кристалічну систему анізодіаметричного типу. Екстракт можна віднести до групи тонкодисперсних порошоків, які мають гладку поверхню і нерівномірні краї. При проведенні аналізу неможливо було виокремити початковий геометричний розмір частинок, що дає змогу віднести його до полідисперсних. Наступним етапом наших досліджень було вивчення фракційного методом ситового аналізу, методика якого наведена в розд. 2. Результати наведено на рис. 3.2

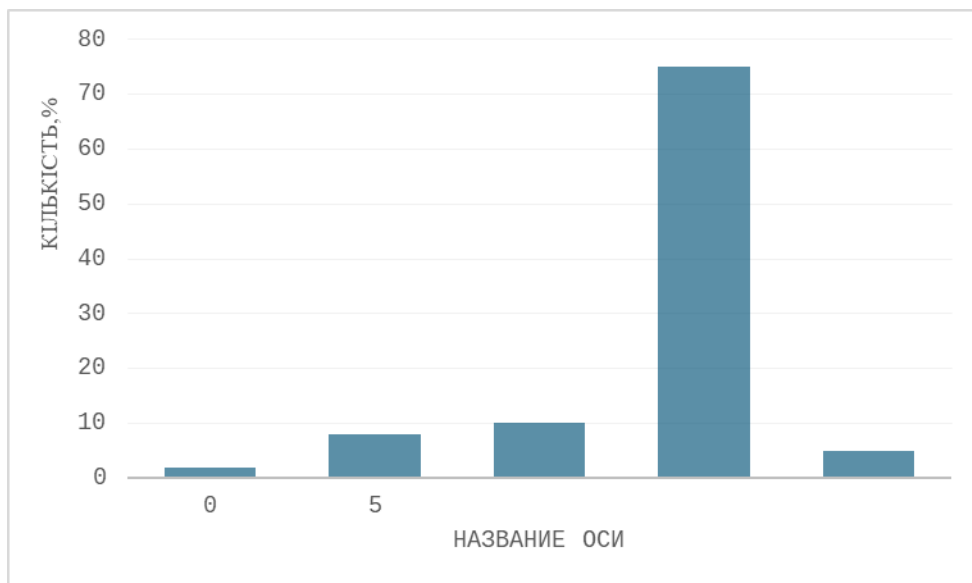


Рисунок 3.2 Фракційний склад порошку екстракту конюшини

З рис.3.2 видно, що основна фракція конюшини екстракту сухого складається із часток розміром 0,05 мм. Тобто цей порошок є досить однорідним та мілким.

Це може вказувати на незадовільну текучість порошку і передбачати введення допоміжних речовин із групи наповнювачів та лубрикантів [9]. Важливим показником є гігроскопічність. Ми вивчали гігроскопічність фітосубстанції з використанням наступних розчинів: води (вологість 100%) і натрію хлориду (вологість 75,5%). Результати дослідження представлені на рис. 3.3.

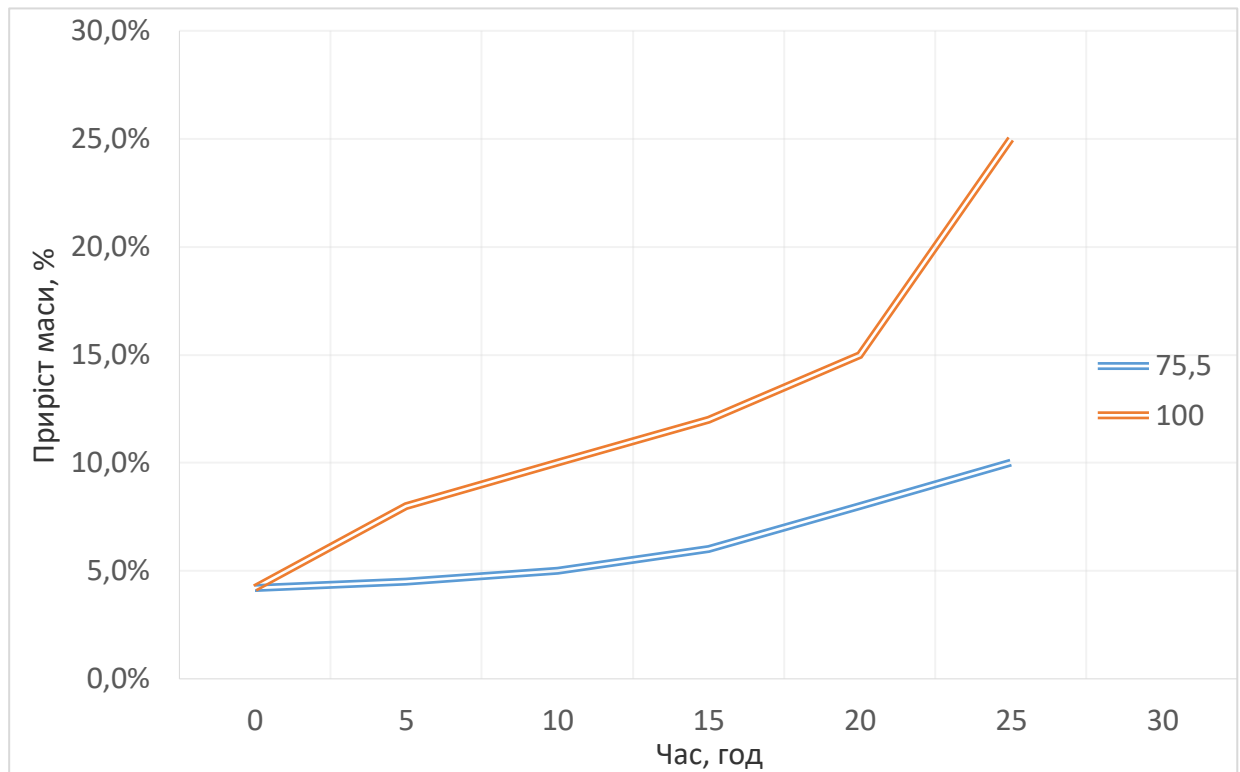


Рисунок 3.3. Приріст вологи в порошку екстракту конюшини.

Дослідження протягом доби показали, що інтенсивний приріст вологи відбувається, як при 75% - на 5 % , так і при 100% - на 15%.

Отже, обрана АФІ має високу гігроскопічність, що необхідно було враховувати при розробці лікарської форми.

Спочатку нами було проведене вивчення фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей (табл.3.1).

Таблиця 3.1

Технологічні показники властивостей екстракту конюшини

Найменування субстанції	Вологість, %	Насипна щільність г/мл	Текучість, с/100г	Стійкість до роздавлювання, Н
Порошок сухого екстракту конюшини	4,3 ± 0,38	0,65 ± 0,03	74,9 ± 0,05	7,5 ± 1,12

Із отриманих даних бачимо, що пресуємість і текучість незадовільна. Наведені показники вимагають введення до складу наповнювачів і зв'язуючих допоміжних речовин, які б забезпечать оптимальні показники текучості, достатню механічну міцність і оптимальний час розпадання. Для цього ми використовували речовини, які найпоширеніші в робочих прописах таблеток. Так, нами до складу, обрано мікрокристалічну целюлозу (для покращення плинності та механічної міцності таблеток), лактозу (формуотворювач), полівінілпіролідон (ПВП) (зв'язуюча речовина) та ковзні речовини – кальцію стеарат та тальк.

Нами до складу було введено наступні речовини та розглянуті їх технологічні властивості (табл.3.2).

Таблиця 3.2

## Технологічні властивості обраних допоміжних речовин

№	Допоміжні речовини	Насипна густина г/см <sup>3</sup>	Плинність, с/100г
1	Лактоза	0,845±0,18	43,59±0,09,
2	МКЦ 101	0,452±0,10	43,21±0,05,
3	AEROSIL® 300 Pharma	0,62±0,08	1,3±0,05,
4	Крохмаль гліколят	0,99± 0,02,	35,10±0,11,
5	Натрію кроскармелоза	0,82± 0,02,	29,11±0,01,

Ми вичали вплив кожного показника окремо на таблеткову масу. Спочатку ми дослідили вплив лактози та МКЦ на плинність (рис. 3.4 ).

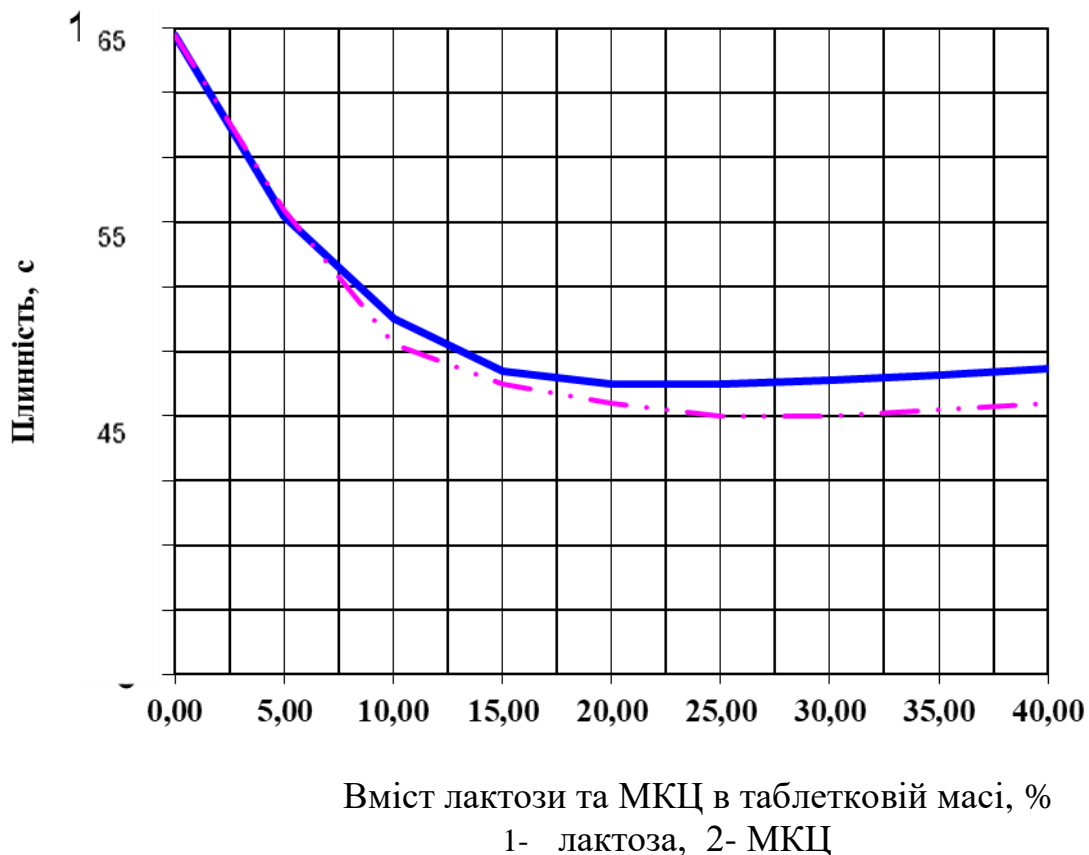


Рисунок 3.4. Результати досліджень залежності плинності таблеткової маси від співвідношення в них лактози та МКЦ

З рис. видно, що з підвищенням вмісту лактози та МКЦ у таблетковій масі, текучість повільно зростає. Оптимальні значення текучості знаходяться в межах 15-20 %.

В ході дослідження було виявлено, що таблетки розшаровувались та збільшувались у вазі, що може негативно вплинути на рівномірність розподілу діючої речовини. Щоб вирішити цю проблему запропоновано використати метод вологого гранулювання. До складу таблеток в якості допоміжних речовин входили лактоза моногідрат та МКЦ [15].

Для зволоження використовувалися розчини у концентраціях 3, 5, 10% - ПВП К-90 та крохмального клейстеру та 1%, 2% МЦ. Результати досліджень наведено у табл. 3.3

Використання зв'язуючих речовин, як свідчать отримані дані, значно поліпшило технологічні показники гранул. Виявлено закономірність щодо

збільшення концентрації зв'язучої речовини. Гранули, які були отримані за допомогою 1% та 2% розчинів МЦ та 3 % крохмального клейстеру мали меншу текучість, ніж з іншими зволожувачами.

Таблиця 3.3

Зволожувач	Параметри			
	Плинність, с/100 г	Насипний об'єм, мл	Кут скосу, град.	Вміст вологи, %
1	2	3	4	5
Крохмальний клейстер 3%	45±0,350	0,49±0,050	30±0,014	2,3±0,006
Крохмальний клейстер 5%	40±0,250	0,47±0,035	28±0,012	2,1±0,004
Крохмальний клейстер 10%	39±0,310	0,45±0,025	26±0,013	2,1±0,003
Розчин ПВП К-90 5%	38±0,250	0,45±0,015	25±0,011	2,2±0,005
Розчин ПВП К-90 10%	35±0,150	0,44±0,022	23±0,008	2,2±0,002
Розчин ПВП К-90 15%	36±0,220	0,46±0,021	22±0,005	2,2±0,001
Розчин МЦ 1%	35±0,280	0,48±0,015	25±0,003	2,1±0,023
Розчин МЦ 2%	32±0,210	0,47±0,027	24±0,004	2,1±0,014

Примітка: n=5, P=95%

Для раціонального вибору зволожувача було вивчено час розпадаємості гранул, які наведено в табл. 3.4.

З отриманих даних бачимо, що оптимальні показники розпадання мали таблетки, отримані з використання 3 % та 5 % розчину полівінілпіролідону.



Нами обрано 3% розчин ПВП К-90, так як окрім задовільного розпадання, гранули мали однорідний розподіл.

Залежність розпадання гранул від виду зволожувача

Таблиця 3.4

Зволожувач	Розпадання, хв.
1	2
Крохмальний клейстер 5%	11±1
Крохмальний клейстер 10%	10±2
Розчин ПВП К-90 3%	5±2
Розчин ПВП К-90 5%	6±1
Розчин ПВП К-90 10%	8±2

Примітка: n=5, P=95%

Наступним етапом вивчали стійкість таблеток до роздавлювання та стиранність таблеток обраного складу (табл. 3.5).

Показники якості отриманих таблеток

Таблиця 3.5

Зволожувач	Зовнішній вигляд	Стійкість до роздавлювання, Н	Стиранність, %
Розчин ПВП К- 25 5%	поверхня однорідна, гладка, спостерігається наявність затиру бокової поверхні таблетки	30-40	0,35

Примітка: n=5, P=95%

З даних табл.3.5, бачимо, що таблетки мають задовільний зовнішній вигляд, час розпадання у межах 5-6 хв. при максимально допустимому 15 хв., стійкість до роздавлювання потребує корегування.

Для того, щоб підвищити стійкість таблеток до роздавлювання до 50-60 Н, було збільшено кількість мікрокристалічної целюлози (МКЦ).

З цією метою досліджувались таблеткові маси із різним вмістом МКЦ. Результати наведені на рис.3.5 та рис.3.6

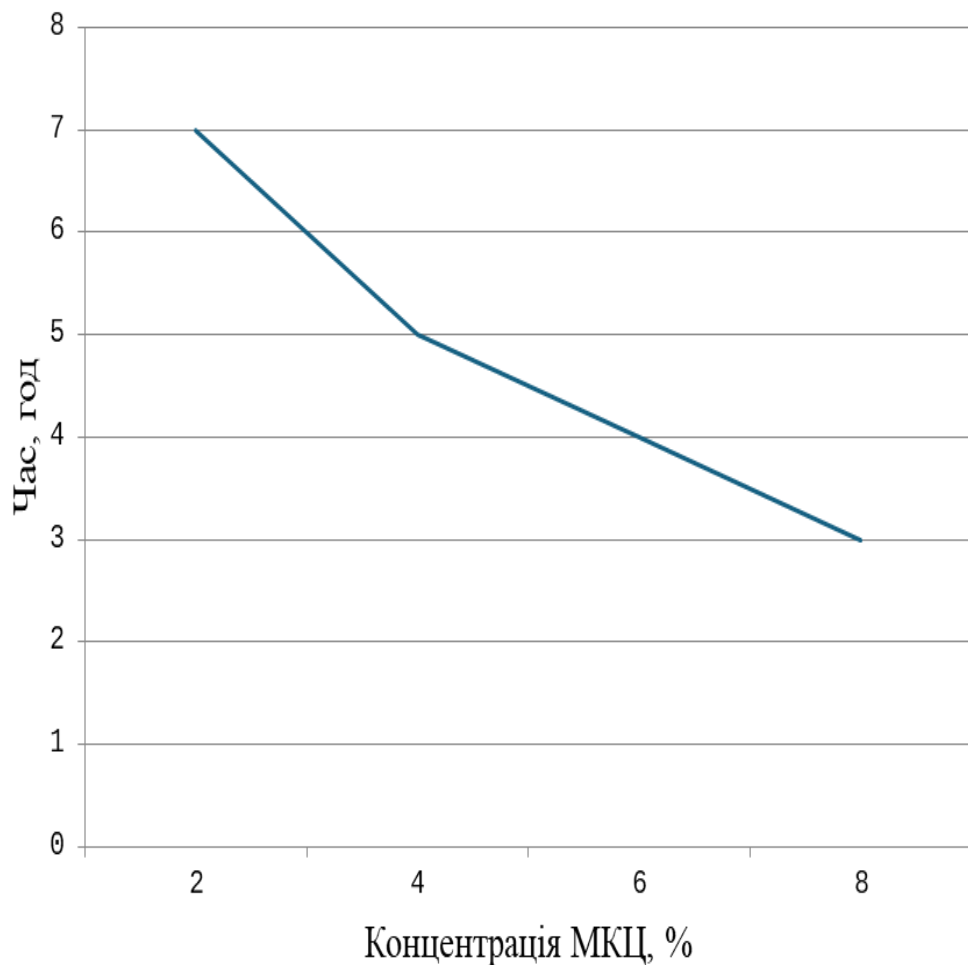


Рисунок 3.5. Залежність розпадання таблеток у воді від вмісту МКЦ

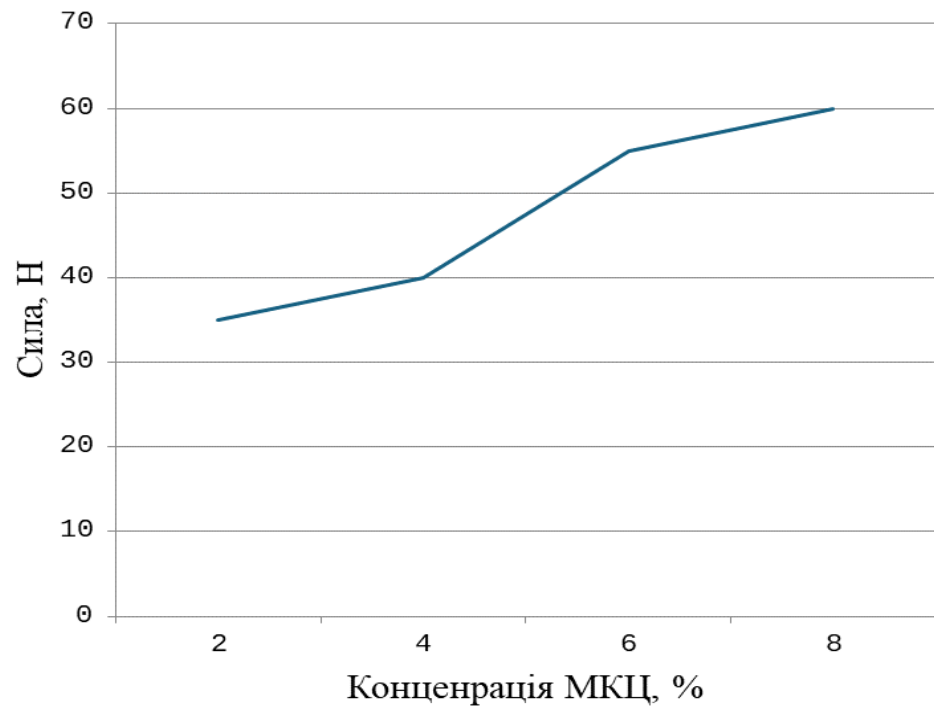


Рисунок 3.6. Залежність міцності таблеток від концентрації МКЦ

Із даних рис.3.6 видно, що з підвищенням вмісту МКЦ у таблетковій масі її стійкість до роздавлювання зростає. Оптимальною кількістю до складу таблеток було обрано 5% МКЦ. Збільшення кількості МКЦ покращує і розпадання таблеток, як свідчить дані рис.3.5.

Натрію кроскармелоза – полімерна речовина, яка використовується як стабілізатор, загусник, та розпушувач. У фармацевтичній промисловості вона часто додається до таблеток як в'язкувач, який допомагає утримувати активні речовини разом та забезпечує швидке розчинення таблеток у шлунку [19].

Вибір оптимальної кількості розпушуючої речовини проводили експериментальним шляхом, змінюючи концентрацію розпушувача, та оцінюючи час розпадання.

Експериментальні дані наведено на рис. 3.7.

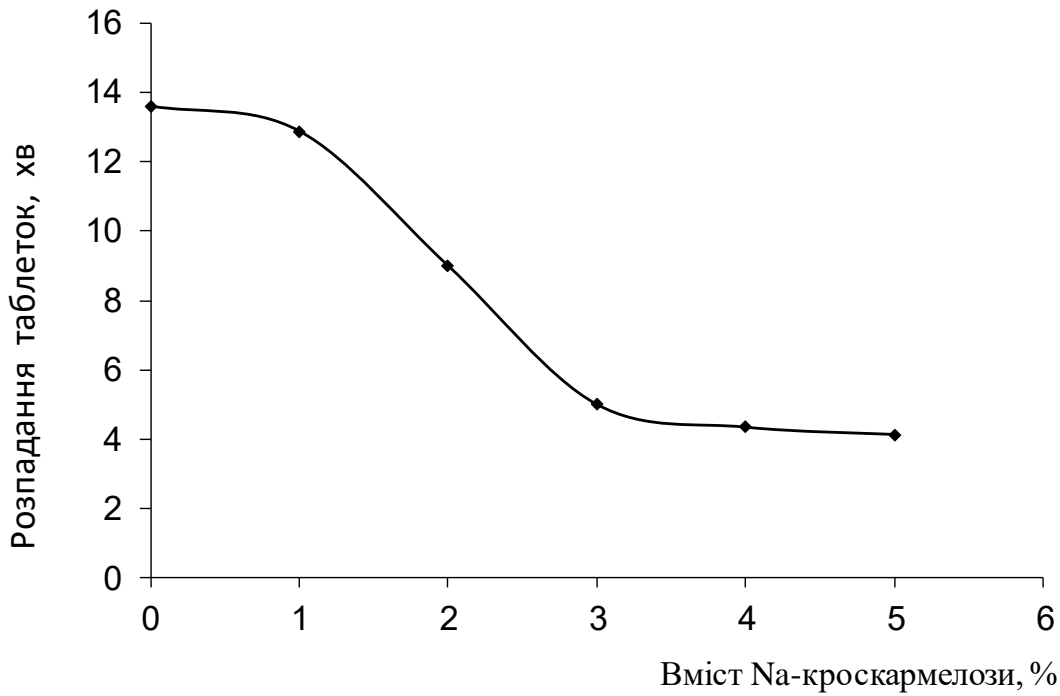


Рисунок 3.7. Залежність розпадання таблеток від кількості натрій кроскармелози

З рис. 3.7 видно, що вже з досяганням 3% натрій кроскармелози значно покращується розпадання таблеток, а саме до 4-5 хв.

Провівши всі необхідні дослідження нами було розроблено такий склад таблеток, який наведено у таблиці 3.6.

Таблиця 3.6

#### Склад таблеток

Речовина	Вміст, г
Екстракт конюшини лугової	0,0500
Розчин ПВП К-90	0,0110
МКЦ	0,0180
Натрій кроскармелози	0,0110
Кальцію стеарат	0,0035
Лактоза	0,2600
Загальна маса таблетки	0,3500

## **3.2 Технологічний процес виготовлення таблеток**

Технологічна схема виробництва таблеток з використанням методу вологої грануляції складається з семи послідовних стадій технологічного процесу та восьма стадія - пакування та маркування готової продукції [14].

Стадії виробництва наведено на рис. 3.8

### **3.2.1 Технологія отримання таблеток**

Підготуємо сировину та допоміжні речовини. Просіюємо фітосубстанцію через сито (сухий екстракт конюшини), контролюючи розмір часток, якість просіювання, кількість сировини. Після цього починаємо процес вологого гранулювання, до сировини конюшини додаємо зволожувач-5% ПВП К-90 та перемішуємо (10-15 хв.). Вологу суміш пропускаємо через сито. Отриманий гранулят розподіляємо по плоскій рівній посудині та ставимо сушитися у поличкову сушарку при температурі 60<sup>0</sup>С. Після просушування, проводимо сухе гранулювання, пропускаємо суміш через сито, аби прибрати можливо утворені грудочки. Додаємо до грануляту опудрюючу речовину (кальцію стеарат) [24].

Проводимо процес таблетування за допомогою таблеткового пресу (діаметр пуансону 10 мм) та знепилюємо таблетки у знепилювачі. Контролюємо зовнішній вигляд таблеток, геометричні параметри, середню масу та однорідність готових лікарських форм. Готові таблетки направляються на стадію фасування, пакування та маркування.

Фасування таблеток проводять у контурну чарункову упаковку (блістери), яке вироблено з полімерної плівки та фольги алюмінієвої за допомогою фасувального автомату. Проводиться контроль якості термосклеювання, перевіряється кількість таблеток в упаковці, а також правильність маркування.

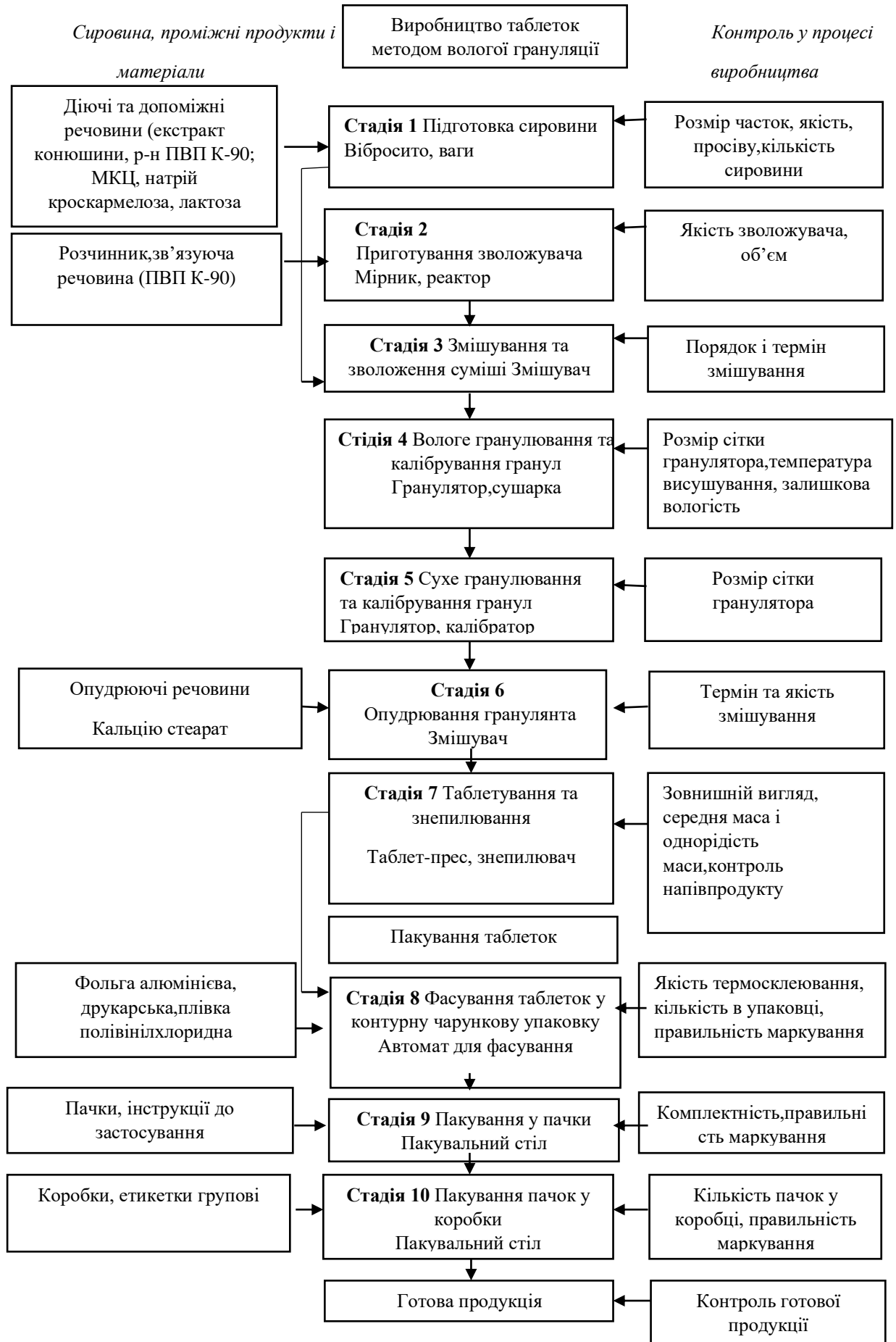


Рисунок 3.8 Технологічна схема виробництва таблеток з застосуванням вологої грануляції

### 3.2.2 Дослідження показників якості таблеток

Оцінку якості таблеток проводимо спираючись на вимоги ДФУ.

Контроль проводимо за такими показниками якості: зовнішній вигляд таблеток, однорідність маси, середня маса, стиранність, розчинність, розпадання [1, 2].

Після проведення контролю, були отримані такі дані:

*1.Зовнішній вигляд таблеток.* Досліджували відповідно до вимог ДФУ 2 Вид.,1 том с. 1121. На пробу було відібрано не менше 20 таблеток, які перевірялись на колір, рівномірність поверхні, відсутність механічних пошкоджень. Наші таблетки округлі, коричневого кольору з однорідною поверхнею. Поверхня гладка, без ушкоджень, видимих дефектів та без механічних включень. Отже, зовнішній вигляд таблетки відповідає вимогам ДФУ.

*2.Визначення середньої маси таблеток.* Визначалось відповідно до вимог ДФУ (2 вид.,1 Том, с.409-410). Проводилось зважування 20 таблеток та розраховувалась їх середня маса. Виходячи з отриманих даних дослідження, таблетки відповідають вимогам ДФУ.

*3.Визначення стиранності таблеток.* Дослідження проводиться відповідно до ДФУ 2.2 на спеціальних пристроях, щоб визначити стираність таблеток при швидкості 20 обертів у хвилину. За отриманими даними таблетки відповідають вимогам.

*4.Розчинення таблеток.* У розчин має перейти від 75 % до 115 % діючої речовини за 45 хв, відповідно до вимог ДФУ 2 вид. Таблетки відповідають вимогам.

### ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Було досліджено фармакотехнологічні та фізико-хімічні властивості фітосубстанції- екстракту конюшини лугової.

2. Експериментально визначено необхідні допоміжні речовини. Для покращення текучості запропоновано проведення вологого гранулювання.

3. В якості зволожувача обрано 3% розчин ПВП К-90, так як окрім задовільного розпадання, гранули цього складу мали однорідний розподіл.

4. Було визначено та розроблено оптимальний склад таблеток та проведено контроль якості таблеток. За результатами дослідження, таблетки відповідають усім вимогам ДФУ.



## ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Розглянуто поширеність клімактеричних розладів та рослини, які застосовуються для лікування. Проведено аналіз літературних джерел стосовно конюшини лугової, її хімічного складу та фармакологічної дії.

2. Вивчено асортимент вітчизняних та зарубіжних фармацевтичних препаратів, які містять у своєму складі конюшину лугову.

3. Проаналізовано препарати на основі конюшини лугової, сфера їх застосування та підходи до фармакотерапії.

4. Розглянуто характеристики допоміжних речовин та їх вплив на якість ліків. Обговорено фармакотехнологічні методи дослідження лікарської сировини.

6. На основі проведених досліджень було обрано необхідні допоміжні речовини та розроблено склад таблеток. Проведено контроль якості таблеток. За усіма показниками якості таблетки відповідають вимогам ДФУ.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2–ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
2. Державна фармакопея України. Доповнення 3 / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2–ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2009. 280 с.
3. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist> (дата звернення: 30.10.2023).
4. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студентів вищ. фармацев. навч. закл. / І. М. Перцев та ін. ; за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2010. 600 с.
5. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ.фармац. навч. закл. / О. А. Рубан та ін. ; за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2016. 720 с.
6. Законодавче забезпечення системи контролю якості лікарських засобів в Україні : збірка нормативно-правових актів / за ред. С. В. Гарної. Харків : НФаУ. 2010. 210 с.
7. Ковальов В. М., Павлій О. І., Ісакова Т. І. Фармакогнозія з основами біохімії рослин : підруч. для студентів вищ. фармацев. навч. закл. та фармацев-тів вищих мед. навч. закл. III—IV рівнів акред. 2-е вид. Харків : Вид-во НФаУ, МТК-книга. 2004. 704 с.
8. Компендіум. Лікарські препарати України. URL: <https://compendium.com.ua/uk/> (дата звернення: 10.10.2023).

9. Лікарські засоби. Допоміжні речовини : Настанова 42-3.6:2004 / М. Ляпунов та ін. Київ : Моріон, 2004. 32 с.
10. Лікарські засоби. Технологічний процес : Настанова 42-01:2003 / М. Ляпунов та ін. Київ : Моріон, 2003. 31 с.
11. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. Київ : МОЗ України, 2011. 13 с.
12. Ліктрави : URL: <https://liktravy.ua/herbs/konushina-lugova> (дата звернення 07.05.2024).
13. Обґрунтування вибору допоміжних речовин у промисловому виробництві таблетованих лікарських препаратів / А. М. Гой та ін. *Фізико-органічна хімія, фармакологія та фармацевтична технологія біологічно активних речовин* : зб. наук. праць / за ред. А. Ф. Попова. Київ : КНУТД, 2019. Вип. 2, Т. 1. С. 362-370.
14. Практикум з промислової технології лікарських засобів : навч. посіб. для здобувачів вищ. освіти денної та заочної форм навчання / О. А. Рубан та ін. ; за ред. О. А. Рубан. 2-ге вид., допов. та випр. Харків : НФаУ, 2019. 213 с.
15. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підруч. для студ. вищ. навч. закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух та ін. Харків : НФаУ : Оригінал, 2016. 632 с.
16. Сучасні фармацевтичні технології : навч. посіб. до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 “Фармація” / за ред. О. А. Рубан. Харків : Вид-во НФаУ, 2015. 249 с.
17. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «менопаузальні порушення та інші розлади в перименопаузальному періоді» : Наказ Міністерства охорони здоров'я України 17 червня 2022 року № 1039. URL: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-17062022--1039-pro-zatverdzhennja> (дата звернення: 07.05.2024).

18. Фармакогнозія : базовий підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. (фармац. ф-тів) IV рівня акредитації / В. С. Кисличенко та ін. ; за ред. В. С. Кисличенко. Харків : НФаУ : Золоті сторінки, 2015. 736 с.

19. Фармацевтична енциклопедія. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua> (дата звернення 07.05.2024).

20. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків : навч. посіб. / І. М. Перцев та ін. ; за ред. І. М. Перцева. 2-ге вид., перероб. та доп. Вінниця : Нова книга, 2007. 728 с.

21. Benefits of Red Clover Extract. URL: <http://cms.herbalgram.org/herbclip/pdfs/080590-172.pdf> (Date of access: 07.05.2014).

22. Dante G., Facchinetti F. Herbal treatments for alleviating premenstrual symptoms : A systematic review. *J. Psychosom. Obstet. Gynecol.* 2011. № 32. P. 42–51.

23. Effects of red clover (*Trifolium pratense*) isoflavones on the lipid profile of perimenopausal and postmenopausal women - A systematic review and meta-analysis / W. Kanadys et al. *Maturitas.* 2020. № 132. P. 7–16.

24. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology / ed. by J. Swarbrick. London : Informa Healthcare, 2007. 4128 p.

25. Evaluation of clinical meaningfulness of red clover (*Trifolium pratense L.*) extract to relieve hot flushes and menopausal symptoms in peri-and post-menopausal women : A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / W. Kanadys et al. *Nutrients.* 2021. № 13. P. 1258.

26. Handa S. S., Khanuja S. P., Longo G., Rakesh D. D. Extraction Technologies for Medicinal and Aromatic Plants, (1stedn). Italy : United Nations Industrial Development Organization and the International Centre for Science and High Technology. 2008. 66 p.

27. Kolodziejczyk-Czepas J. *Trifolium* species-derived substances and extracts –Biological activity and prospects for medicinal applications. *Journal of Ethnopharmacology.* 2012. № 143. P. 14-23.

28. Red clover (*Trifolium pratense* L.) isoflavones: determination of concentrations by plant stage, flower colour, plant part and cultivar / N. M. Saviranta et al. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2007. № 1. P. 125-132.

29. Red clover (*Trifolium pratense*) in conservation agriculture : A compelling case for increased adoption. Int. / P. McKenna et al. *J. Agric. Sustain.* 2018. № 16. P. 342–366.

30. The Chemical and Biological Profile of a Red Clover (*Trifolium pratense*) Phase II Clinical Extract / N. L. Booth et al. *J Altern Complement Med.* 2006. № 12(2). P. 133–139.

**ДОДАТКИ**



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

# ДИПЛОМ

## III СТУПЕНЯ

нагороджується

**Окомашенко Аліна**

у секційному засіданні студентського наукового товариства кафедри  
заводської технології ліків

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

