

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

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

на тему: **«ВИБІР ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ПРИ РОЗРОБЦІ СКЛАДУ  
ТА ТЕХНОЛОГІЇ ОРОДИСПЕРСНИХ ТАБЛЕТОК СЕДАТИВНОЇ ДІЇ»**

**Виконала:** здобувачка вищої освіти групи Фм20(4,10д)-3  
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація  
освітньої програми Фармація

Ірина РИБИТВА

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

Ірина КРИКЛИВА

**Рецензент:** доцент закладу вищої освіти кафедри  
технологій фармацевтичних препаратів, доцент

Антоніна СІЧКАР

**Харків – 2024 рік**

## АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота містить 40 сторінок, 16 рисунків, 6 таблиць, список використаних джерел 41 найменування.

З метою розробки складу ородисперсних таблеток в якості активних фармацевтичних інгредієнтів було обрано субстанції рослинного походження – сухі екстракти валеріани лікарської, родіоли рожевої та лимонника китайського. В якості наповнювача нами обрано – Baretab ODT – 50M, як лубрикант – LubriSanaq®, в якості коригент смаку – Compri O. Обґрунтовано технологію одержання ородисперсних таблеток седативної дії.

*Ключові слова:* сухі екстракти валеріани, родіоли та лимонника, Baretab ODT – 50M, LubriSanaq®, Compri O, склад, технологія.

## ANNOTATION

Qualification work contains 40 pages, 16 figures, 6 tables, a list of references of 41 titles.

In order to develop the composition of orodispersible tablets, substances of plant origin were selected as active pharmaceutical ingredients - dry extracts of valerian, rhodiola and lemongrass. We chose Baretab ODT - 50M as a filler, LubriSanaq® as a lubricant, and Compri O as a flavor corrector. The technology of obtaining orodispersible tablets with a sedative effect is substantiated.

*Key words:* dry extracts of Valeriana officinalis, Rhodiola rosea and Schizandra chinensis, Baretab ODT – 50M, LubriSanaq®, Compri O, composition, technology.

## ЗМІСТ

|  |    |
|--|----|
| Вступ .....  | 5  |
| Розділ 1 Огляд літератури.....   | 7  |
| 1.1. Етіологія та патогенез панічної атаки .....   | 7  |
| 1.2. Визначення ОДТ. Їх переваги та недоліки, як лікарської форми.....   | 11 |
| Висновки до розділу 1.....   | 13 |
| Розділ 2 Об'єкти та методи досліджень.....   | 14 |
| 2. 1. Характеристика об'єктів досліджень.....  | 14 |
| 2. 2. Характеристика методів досліджень.....   | 20 |
| Висновки до розділу 2.....   | 27 |
| Розділ 3 Експериментальна частина.....   | 28 |
| Вибір допоміжних речовин при обґрунтування складу та технології швидкорозчинних (ородисперсних) таблеток седативної дії.....   | 28 |
| 3.1. Дослідження ринку фармацевтичних препаратів седативної дії.....   | 28 |
| 3.2. Вивчення технологічних властивостей сухих екстрактів валеріани лікарської, родіоли рожевої та лимонника китайського ..... | 31 |
| 3.3. Підбір допоміжних речовин у складі ородисперсних таблеток седативної дії.....   | 32 |
| 3.4. Розробка раціональної технології виробництва швидкорозчинних (ородисперсних) таблеток.....                                | 36 |
| Висновки до розділу 3.....   | 39 |
| Висновки.....  | 40 |
| Список використаних джерел.....  | 41 |
| Додатки.....   | 45 |

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт;

БАР – біологічно активна речовина;

ВЛ – валеріана лікарська;

ГАМК – гамма- аміномасляна кислота;

ДФУ – Державна фармакопея України;

ЛЗ – лікарський засіб;

ЛК – лимонник китайський;

ЛРС – лікарська рослинна сировина;

ЛФ – лікарська форма;

НД – нормативна документація;

ОДТ – ородисперсні таблетки;

ПА – панічна атака;

ПТСР –постравматичний розлад;

РР – родіола рожева;

СЕ –сухий екстракт;

ССЕ – суміш сухих екстрактів;

ВР – Британська фармакопея;

Ph Eur – Європейська фармакопея;

USP – Американська фармакопея.

## ВСТУП

### **Актуальність теми.**

Психологічні розлади є серйозною проблемою у мирний час і особливо під час війни, яка негативно впливає як на військових так і на цивільних. В цей непростий час створюються екстремальні умови, які можуть призвести до розвитку різних форм психічних розладів [14].

Панічні атаки (ПА) - це дуже поширене явище, воно вражає до 11 % населення та у подальшому у більшості людей може розвинути панічний розлад. Дана патологія спостерігається у 2 - 3 % населення (жінок вражає частіше, ніж чоловіків) земної кулі та як правило починається в пізньому підлітковому або ранньому дорослому віці [29].

Одним із шляхів досягнення швидкого фармакотерапевтичного ефекту при лікуванні даної патології є застосування швидкорозчинних (ородисперсних) таблеток (ОДТ), які відрізняються від класичних таблетованих препаратів тим, що поєднують в собі як практичність так і зручність застосування. Біологічна доступність ОДТ посилюється завдяки всмоктуванню АФІ вже в ротовій порожнині - при всмоктуванні сліни, що містить препарат, ще до попадання в ШКТ [10].

**Мета і завдання дослідження.** Розробка оптимальної технології ОДТ на основі лікарської рослинної сировини (сухі екстракти валеріани лікарської, родіоли рожевої та лимоннику китайського седативної дії [12].

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- ✓ Розглянути етіопатогенез панічних атак;
- ✓ Охарактеризувати ОДТ, та навести їх переваги та недоліки;
- ✓ Провести аналіз фармацевтичного ринку препаратів седативної дії;
- ✓ Розробити склад і технологію одержання ОДТ з сухими екстрактами валеріани лікарської, родіоли рожевої та лимонника китайського;

- ✓ Скласти технологічну схему виробництва ородисперсних таблеток.

**Об'єкт дослідження.** Ородисперсні таблетки, активні фармацевтичні інгредієнти: сухі екстракти валеріани лікарської, родіоли рожевої та лимонника китайського; допоміжні речовини: Varetab ODT – 50M, LubriSanaq® , Comprī O.

**Предмет дослідження.** Теоретичне та експериментальне обґрунтування оптимального складу і розробка раціональної технології вітчизняного лікарського засобу у формі ОДТ з сухими екстрактами валеріани лікарської, родіоли рожевої та лимонника китайського для лікування панічних атак.

**Методи дослідження.** Розробка складу і технології ОДТ основані на використанні різноманітних фізико-хімічних, фармако-технологічних та математичних результатів досліджень, які дозволяють об'єктивно оцінювати показники якості дослідних зразків та обирати найбільш раціональний склад і технологію лікарського засобу, що розробляється.

**Апробація результатів дослідження і публікації.** В збірнику наукових праць «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології», була опубліковані тези «Розробка складу та технології ородисперсних таблеток седативної дії».

**Структура та обсяг кваліфікаційної роботи.** Робота представлена на 40 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, трьох розділів, висновків до кожного розділу, висновків, списку використаних джерел та додатків. Бібліографія включає 41 джерело літератури. Робота ілюстрована 6 таблицями та 16 рисунками.

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

#### 1.1. Етіологія та патогенез панічної атаки

**Панічні атаки** (ПА) – напади сильного страху, що супроводжуються симптомами вегетативних та психічних розладів, які розвиваються швидко, а тривалість може коливатися від кількох до тридцяти хвилин [29].

Від 3 до 11% населення страждає на таку патологію, як панічні атаки. Близько 20% людей хоча б раз в житті мали таку патологію. Цей стан частіше спостерігається у жінок. Зазвичай ПА, як правило починаються під час статевого дозрівання. З наукової літератури відомо, що є тісний зв'язок вегетосудинної дистонії (ВГД) та панічної атаки (ПА), а ПА є найбільш яскравим проявом ВГД [14].

Панічна атака починається з відчуття неконтрольованого панічного жаху без якихось вагомих на то причин. Ці інтенсивні, хоча і не тривалі епізоди страху лякають людину і можуть змусити думати її, що вона помирає просто зараз [39].

Такі напади зазвичай виникають швидко, без будь-якого попередження і як правило це відбувається вночі [29].

#### Етіологія ПА

Панічна атака провокується біологічними та психогенними факторами. Найчастіше її поява спричиняється одночасно декількома факторами [29].

*До психогенних факторів ПА відносять:*

- події в житті людини, які травмують психіку: хвороба або смерть близької людини, розлучення, втрата роботи, страх захворюванням на COVID-19), військові дії;
- конфлікти;
- фактори, які негативно впливають на психіку людини - зміст книг, телефільмів і телепередач;

- тривожні розлади;
- іпохондрія;
- фобії [15].

*До біологічних факторів можна віднести:*

- дисбаланс гормональній;
- прийомом гормональних препаратів;
- менопауза;
- аборт ;
- вагітність;
- пологи;
- порушеннями менструального циклу [29].

Тривожність, може виникати на тлі новоутворень, гіпо- або гіперфункції щитовидної залози, патології серця, депресії та постравматичного розладу (ПТСР) [14].

*Фізіогенні причини ПА:*

- розлади сну;
- атмосферні явища;
- надлишкова інсоляція;
- алкогольне отруєння;
- фізичне перенапруження;
- зміна кліматичного поясу;
- залежність від психостимуляторів;
- прийом глюкокортикоїдів,
- препаратів для інструментальних обстежень органів шлунково-кишкового тракту [29].

### **Патогенез ПА**

Механізм запуску й розвитку панічних розладів зумовлений викидом адреналіну та виникненням цілого ряду реакцій організму людини, які



характерні для стану перебування в небезпеці [29]. Активізація всіх необхідних для самозахисту систем організму проявляється:

- гіпервентиляцією;
- потовиділенням;
- тахікардією;
- задишкою [15].

Частіше перша атака розвивається в метро, громадському місці, літаку, під час керування автомобілем тощо. Після закінчення нападу у людини виникає страх і йому може здаватися, що подібне буде повторюватися в аналогічних ситуаціях або певних місцях. Людина починає концентруватися на негативних думках, що спричиняє нагнітання страху і, відповідно, може привести до рецидивів [39].

### ***Класифікація панічних атак***

Залежно від проявів ПА буває:

- ❖ типовою (вегетативною);
- ❖ афективною;
- ❖ гіпервентиляційною;
- ❖ сенестопатичною;
- ❖ конверсійною;
- ❖ деперсоналізаційно-дереалізаційною;
- ❖ фобічною [29].

### **Основні типи ПА:**

- спонтанна;
- без агорафобії;
- ситуаційна з агорафобією;
- спровокована специфічним страхом [39].

### *Ускладнення ПА*

У разі відсутності лікування ПА, це може призвести до зниження якості життя та обмеження соціальної активності. До наслідків ПА відносять:

- Фобії;
- Депресію;
- Тривожний розлад;
- Уникнення соціальних контактів;
- Надлишкові переживання про своє здоров'я;
- Зловживання спиртним і наркотиками;
- Схильність до суїциду [14].

### *Профілактика ПА*

Профілактика панічних атак полягає в усуненні факторів, які призводять до негативних наслідків. Для цього рекомендується:

- ✓ стреси звести до мінімуму;
- ✓ не зловживати кофеїном, алкоголем, психостимуляторами;
- ✓ регулярні прогулянки на свіжому повітрі;
- ✓ дотримуватися режиму дня;
- ✓ мати здоровий сон і висипатися [24].

## 1.2. Визначення ОДТ. Їх переваги та недоліки, як лікарської форми

Ородисперсні таблетки (ОДТ) – це таблетки, які розпадаються або розчиняються в ротовій порожнині протягом 3 хвилин, без запивання водою [10,27,28]. Переваги та недоліки ОДТ представлені в таблиці 1.1

Таблиця 1.1

### Переваги та недоліки ОДТ

| Переваги   | Недоліки  |
|--|---|
| ❖ застосування без води, і це дає можливість прийому будь де і будь коли [10,28]   | ➤ недостатня механічна міцність деяких ОДТ, вимагає акуратності при застосуванні (потрібно дуже обережно вскривати блистер і виймати таблетку, так як вона може зруйнуватися)[27,28]                  |
| ❖ можливість застосування для дітей віком до 3 років, людям похилого віку, пацієнтам, у яких є певні труднощі з проковтуванням ТЛФ [10,28] | ➤ інколи, при прийомі ОДТ в роті може залишатися неприємний присмак гіркоти. Це відбувається, коли при розробці ОДТ так і не вдалося повністю відкорегувати неприємний смак використаних АФІ [27,28]. |
| ❖ можливість застосування при таких патологіях - морська   |   |

|  |  |
|--|--|
| <p>хвороба, алергія, кашель, мігрень, клімактеричні розлади, коли є потреба в миттєвій дії препарату [10,28]</p>     |  |
| <p>❖ висока біодоступність, за рахунок швидкої дезінтеграції або розчинення таблеток [10,28]</p>                     |  |
| <p>❖ за рахунок гарного смаку, ОДТ приємно застосовувати, а особливо дітям [10,28]</p>                               |  |
| <p>❖ безпека прийому ОДТ (усунення ризику вдавнитися та перхнутися під час застосування традиційних ТЛФ) [10,28]</p> |  |
| <p>❖ тривалий термін зберігання, за рахунок ТЛФ [10,28]</p>  |  |

## **ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1**

1. Проведено аналіз літератури, щодо етіології та патогенезу панічних атак. Встановлено, що створення нового вітчизняного препарату в формі ОДТ для лікування ПА на сьогодні є актуальним завданням фармації.
2. Охарактеризовані ОДТ, та наведені їх переваги та недоліки.

## РОЗДІЛ 2

### ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### 2.1. Характеристика об'єктів дослідження

Об'єктами досліджень нами були обрані наступні активні субстанції: сухі екстракти валеріани лікарської, родіоли рожевої та лимонника китайського [1,23].

*Активні фармацевтичні інгредієнтами*

#### **Валеріана лікарська**



Рисунок 2.1. Валеріана лікарська



Рисунок 2. 2. Сухий екстракт ВЛ

**Склад:** сировина містять ефірну олію - 0,5-2%, дубильні речовини, алкалоїди, цукри, органічні кислоти. В склад ефірної олії входить ефір борнеолу та ізовалеріанова кислоти. [1,23].

### **Родіола рожева**



Рисунок 2.3 Родіола рожева



Рисунок 2.4. Сухий екстракт РР

**Склад:** сировина містить флавоноїди, глікозиди родіолізид і салідрозид, тирозол, ефірну олію (до 5 %), дубильні речовини (15,6 %),

антраглікозиди, щавлеву, галову, бурштинову, лимонну і яблучні кислоти, фітостерини, жири, воски, смоли, білки, крохмаль та інші [1,23].

### **Лимонник китайський**



Рисунок 2.5. Лимонник китайський



Рисунок 2.6. Сухий екстракт ЛК

**Склад:** сировина містять лимонну, яблучну, винну кислоти, антрахінони флавоноїди, сапоніни, цукри, вітамін С, лігніни дибензоциклооктадієнового ряду та ефірну олію. [1,23].



В якості допоміжних речовин були обрані - BARETab® ODT – 50 М, LubriSanaq® та Comprі O, Comprі S, Comprі M3.

### *Допоміжні речовини*

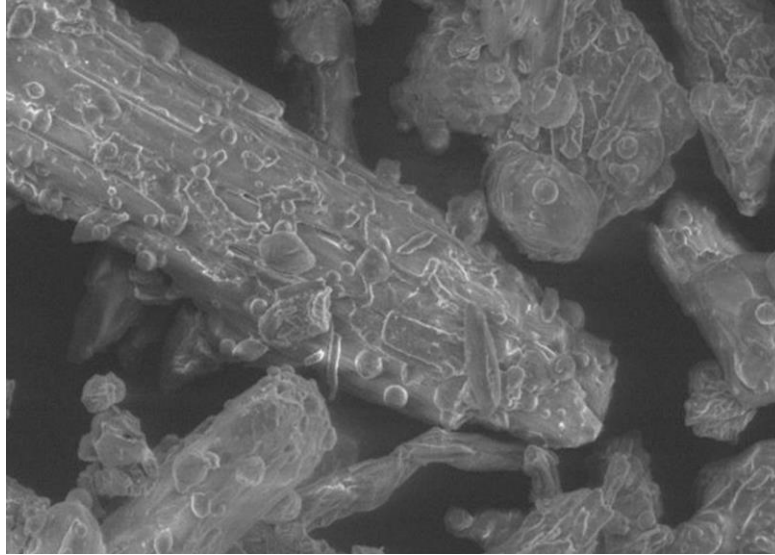


Рисунок 2.7. Фотографія Baretab ODT - 50M

#### ***Baretab ODT - 50M***

Склад - МКЦ, Кроскармеллоза натрію, Манітол. Забезпечує функціональні параметри, необхідні для сучасних ОДТ складів, та забезпечує гладку, кремоподібну текстуру та приємне відчуття у роті. BARETab® - це інноваційний багатофункціональний ко-процесний наповнювач на основі МКЦ, готовий до використання для таблетування [33].

#### *Переваги наповнювачів BARETab®:*

- Чудові зв'язувальні властивості;
- Відмінна сипкість та пресування;
- Підвищена ефективність мастила;
- Велика площа поверхні;
- Знижує пилоутворення;
- Найкраща твердість;
- Рівномірний розподіл АФІ;

- Збільшена виробнича потужність за рахунок однорідного продукту [34].



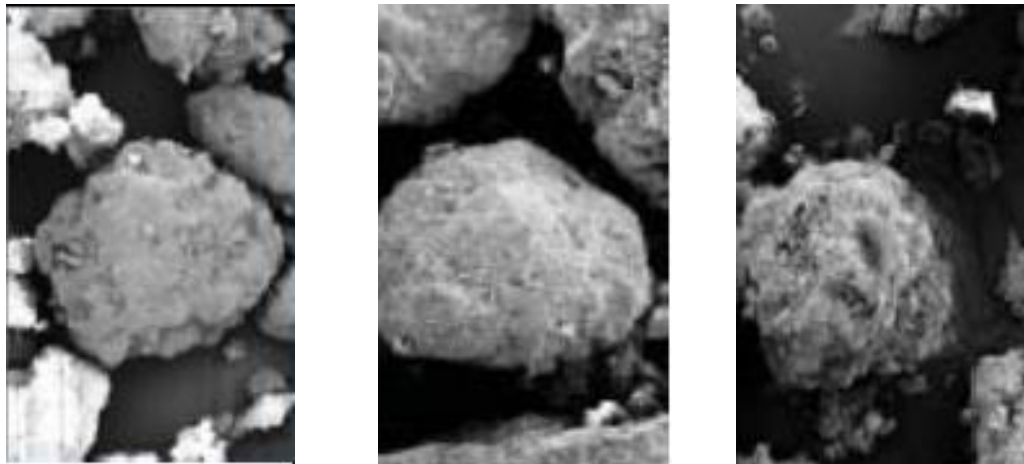
Рисунок 2.8. Фотографія LubriSanaq®

**LubriSanaq®** - натрію стеарил фумарат виробництва компанії Pharmatrans Sanaq AG (Швейцарія) повністю відповідає фармакопеям EP та USP-NF. LubriSanaq® є інертний гідрофільний лубрикант для таблеток.

LubriSanaq® є відмінною альтернативою для астосування сеарінової кислоти та кальцію та магнію стеаратів і забезпечує:

- стабільність маси;
- твердість готової таблетки;
- швидкість дезінтеграції та розчинення;
- однорідність таблетованої маси;

LubriSanaq® використовується як лубрикант при виробництві капсул і таблеток [7,30].



А

Б

В

Рисунок 2. 9 Фотографія Compri O (А), Compri S (Б), Compri M3 (В)

### ***Compri O, Compri S, Compri M3***

Агломерована структура часток забезпечує високу площу поверхні та пористість, що сприяє оптимальній адсорбції та приданню гарних зв'язуючих властивостей цукрози Compri. Гіркота та інші небажані властивості субстанції можуть бути замасковані солодкістю цукрози Compri, що робить її ідеальною допоміжною речовиною для багатьох активних фармацевтичних інгредієнтів. Низка гігроскопічності Compri також забезпечує оптимальну стабільність готового продукту протягом тривалого часу [7,30].

## 2.2. Характеристика методів дослідження

Проведення фармако-технологічних досліджень АФІ, допоміжних речовин та таблетованих сумішей відбувалося згідно вимог ДФУ [5]. Назва методів дослідження та їх характеристика наведена в таблиці 2.1

Таблиця 2.1

### Методи досліджень та їх характеристика

| Назва методу                 | Опис/ Характеристика   |
|------------------------------|--|
| <i>Мікроскопічний аналіз</i> | <i>Форму та поверхню частинок сухих екстрактів, а також розмір вивчали за допомогою мікрофотозйомки з використанням мікроскопу при збільшенні в 160 разів [5].</i>   |
| <i>Визначення текучесті</i>  | <i>Визначення текучесті субстанцій в лабораторних умовах проводили на приладі ВП - 12А. На вагах зважували 50,0 г порошку, з точністю до 0,001 г. У воронку приладу з закритою заслінкою засипали наважку порошку і вмикали прилад. Час для утруски порошку складав 20 с. Після спливання часу, відкривали заслінку і засікали час витікання порошку із воронки. Текучість розраховували за формулою: <math display="block">V_c = \frac{m}{t - 20},</math> де <math>V_c</math> – текучість, г/с;</i> |

|   |  |
|---|--|
|   | <p><math>m</math> – маса наважки, г;<br/> <math>t</math> – повний час досліду, с;<br/> <math>20</math> – час утриски, с [].</p>  |
| <i>Визначення кута природного укусу</i> | <p><i>Кут природного укусу</i> визначають на лабораторному приладі ВП-12А. Після витікання порошку (після дослідження текучесті) підводять транспортер і визначають кут природного укусу по шкалі [5].</p>   |
| <i>Вміст вологи</i>                     | <p><i>Вміст вологи</i> (в%) на експрес-вологомірі ВТ-500 за відомою методикою. Вміст вологи (X) обчислюють по формулі :</p> $X = \frac{(m - m_1) \times 100}{m},$ <p>(2.6)</p> <p>де <math>m</math> – маса порошку до висушування, г;<br/> <math>m_1</math> – маса порошку після висушування, г.</p> <p>Для визначення вологопоглинання порошку, його поміщають у випарювальну чашку над водою в ексикаторі, в якому піддержується температура 20° С, постійна вологість повітря: 45%,</p> |

|  |  |
|--|--|
|  | <p>75%, 100%. Відносна вологість створюється насиченими водними розчинами солей карбонату калію, натрія хлориду, і водою. Додаткову вологість контролювали за допомогою психрометра Асмана. Через певні інтервали часу відбирали проби зразків, які досліджували і визначали в їх складі вологу на експрес – волого вимірювачі ВТ- 500 на основі торсійних вагів [5].</p>  |
| <p><i>Насипна щільність</i></p>          | <p><i>Насипну щільність</i> субстанцій у лабораторних умовах визначали на приладі АК-3. На електронних вагах зважували наважку масою 10,0 г з точністю до 0,001 г. і поміщали її в градуйований циліндр. Циліндр встановлювали на станіні приладу і фіксували об'єм порошку (<math>V_0</math>). Далі вмикали прилад і визначали такі об'єми - <math>V_{10}</math>, <math>V_{500}</math>, <math>V_{1250}</math> при 10, 500 и 1250 зіскоках циліндра. Розраховують насипну щільність в грамах на мілілітр, використовуючі формулу <math>m/V_f</math> (де <math>V_f</math> - кінцевий об'єм після усадки) [5].</p> |
| <p><i>Визначення спресовуваності</i></p> | <p>Для визначенні спресовуваності порошку брали наважку масою 0,3 г і пресували за</p>   |

|  |   |
|--|---|
|  | <p>допомогою прес - інструменту на таблетковій машині таблетки діаметром 8 мм, з застосуванням тиску 120 МПа. Спресовану таблетку зважували на електронних вагах, вимірюють її висоту штангельциркулем і коефіцієнт спресовуваності <math>K_{\text{спрес}}</math>, г/мм, визначають за формулою :</p> $\hat{E}_{\text{спрес}} = \frac{m}{H},$ <p>де <math>m</math>- маса таблетки, г;<br/> <math>H</math> - висота таблетки, мм.</p> <p>Спресовуваність можна оцінити за стійкістю таблетки до роздавлювання. Стійкість визначають на приладах (типу ТВН фірм «Ервека» і «Фарма-тест»), що дозволяють вимірювати силу, необхідну для руйнування таблеток, яка вимірюється у Ньютонах [5].</p> |
| <p><i>Сила виштовхування таблеток із матриці</i></p> | <p>З метою визначення сили виштовхування таблетки з матриці, потрібно було наважку масою 0,3 г спресувати в матриці з діаметром відповідно 8 мм на таблетковій машині з тиском 120 МПа. При виштовхуванні нижнім пуансоном готової таблетки на манометрі</p>  |

|   |   |
|---|---|
|   | таблеткової машини фіксують відповідні показники [5].   |
| Фармако-технологічні показники таблеток оцінювали згідно вимогам ДФУ: |   |
| <i>Середня маса таблетки</i>  | Для дослідження беруть 20 таблеток та проводять зважування кожної окремої таблетки з точністю до 0,001 г і розраховують середню масу. Відхилення не повинне перевищувати ( $\pm 5\%$ ) [5].   |
| <i>Однорідність маси</i>  | <p>Даний показник якості застосовується для таблеток без оболонки і таблеток, покритих плівковою оболонкою. Фармакопея цитує: «Визначають середню масу таблетки, і препарат витримує випробування, якщо маса не більше двох таблеток відхиляється від середньої маси на величину, яка перевищує відповідне значення:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> для таблеток масою 80 мг і менше - <math>\pm 10\%</math>;</li> <li><input type="checkbox"/> масою понад 80 мг, але менше 250 мг - <math>\pm 7,5\%</math>;</li> <li><input type="checkbox"/> масою 250 мг і більше - <math>\pm 5\%</math> від середньої маси таблеток.</li> </ul> <p>При дослідженні, маса жодної таблетки не може відхилитися від середньої маси на величину, що</p> |



|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
|                                   | перевищує в два рази значення, вказане вище [5].  |
| <i>Стійкість до роздавлювання</i> | Стійкість таблеток до роздавлювання визначають на приладах фірми «Ервека» та «Фарма-тест» (Німеччина) та інших вимірюванням сили, необхідної для руйнування таблеток. Прилади калібрують з точністю до 1 Н. Визначення проводять для 10 таблеток. Фармакопея цитує: «таблетку поміщають між затискачами, до них ребром, враховуючи форму таблетки, розділову риску і напис. Для всіх визначень таблетка повинна бути однаково орієнтована щодо напрямку сили, яка прикладається в Ньютонах [5]. |
| <i>Стираність</i>                 | Механічна міцність характеризується також ступеню стираності таблеток. Стираність визначають на приладі на приладі барабанного типу – фріабилляторі. Прилади для визначення стираності таблеток складаються з барабана з внутрішнім діаметром (287±4) мм і глибиною (38±2) мм, виготовленого з прозорого синтетичного полімеру,   |

|   |   |
|---|---|
|   | <p>із знімною кришкою, механізму і електроустаткування, що забезпечує обертання барабана з швидкістю <math>(25 \pm 1)</math> об/хв. Усередині барабана, між його центром і зовнішньою стінкою, розташована зігнута лопать.</p> <p><i>Фармакопея цитує:</i> «для проведення випробування беруть 10 таблеток (при масі таблетки понад 0,65 г) або таку кількість таблеток, щоб їх загальна маса була близько 6,5 г (при масі таблетки 0,65 г або менше). Таблетки знепилюють і зважують з точністю до 0,001 г, поміщають у барабан, закривають кришкою і вмикають прилад на 4 хв, що відповідає 100 обертам барабана. Коли барабан обертається, таблетки труться одна об одну та о лопать приладу або ковзаючи, на стінку барабана чи одна на одну. По закінченні встановленого часу таблетки знепилюють і, якщо на них немає відколів і тріщин, визначають їх масу з точністю до 0,001 г. Втрата в масі <math>&gt; 1\%</math> [5].</p> |
| <p><i>Статистична обробка результатів</i></p> | <p>Статистичну обробку результатів досліджень проводили згідно ДФУ [5]</p>  |

## ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. В якості АФІ нами були запропоновані сухі екстракти валеріани лікарської, родіоли рожевої та лимоника китайського, як допоміжні речовини: Varetab ODT - 50M, LubriSanaq® та Comprі O, Comprі S, Comprі M3.

2. З метою об'єктивної оцінки якості АФІ, допоміжних речовин, таблеткових мас, таблеток, які були розроблені та виготовлені, застосовані сучасні фармако - технологічні методи досліджень.

## РОЗДІЛ 3

### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

#### ВИБІР ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ПРИ ОБГРУНТУВАННІ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ШВИДКОРОЗЧИННИХ (ОРОДИСПЕРСНИХ) ТАБЛЕТОК СЕДАТИВНОЇ ДІЇ

##### 3.1. Дослідження ринку фармацевтичних препаратів седативної дії

Дослідження ринку проводили відповідно даних Державного реєстру ЛЗ України станом на жовтень 2023 року [6,11].

При дослідженні даної групи препаратів було встановлено, що препарати іноземного виробництва складають 52 %, а препарати вітчизняного виробництва складають 48 % [13,16]. Результати дослідження представлені на рисунку 3.1.

■ Закордонні виробники    ■ Вітчизняні виробники

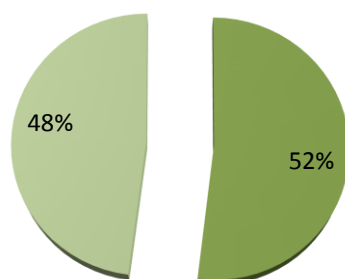


Рисунок 3.1. Співвідношення препаратів седативної дії в залежності від виробника.

На фармацевтичний ринок України дану групу препаратів імпортують із 19 країн світу. Основними країнами імпортерами є: Індія, Словенія, Німеччина, Польща, Туреччина та Угорщина [6,11,16].

Вітчизняні виробники, які представляють дану групу препаратів це: ТОВ «Харківське фармацевтичне підприємство «Здоров'я народу», ТОВ «Фарма Старт», ТОВ Фармацевтична компанія «Здоров'я», АТ Київський вітамінний завод», ПАТ «Фармак» та АТ «Київмедпрепарат» [6,11,13].

Лікарські засоби даної групи представлені у вигляді твердих лікарських форм, а саме таблеток – 70,4 % та капсул – 26,8 %, парентеральні препарати – 1,4 %, рідкі ЛЗ – 1,4% [11,16]. Результати представлені на рисунку 3.2

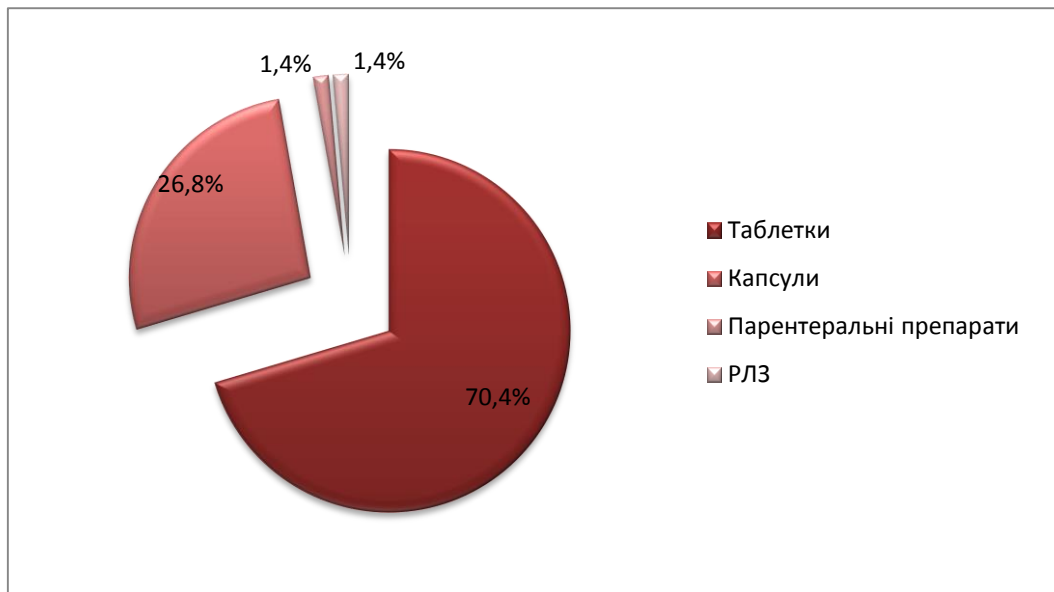


Рисунок 3.2 Розподіл лікарських препаратів за лікарською формою

При аналізі цієї групи препаратів було встановлено, що монопрепарата складають 90%, а відсоток комбінованих препаратів всього 10% [6,11]. Данні показані на рисунку 3.3

■ Монопрепарати    ■ Комбіновані препарати

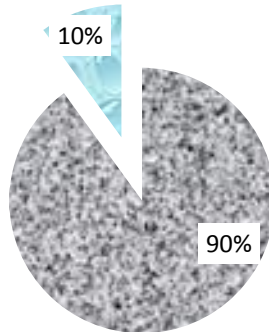


Рисунок 3.3 Розподіл препаратів за компонентністю

Також було встановлено, що більшу частку досліджуваної групи, складають лікарські препарати на основі синтетичних субстанцій – 96,6 %, в той час як препарати на основі ЛРС лише 3,4 % [6,11]. Результати на рисунку 3.4



Рисунок 3.4 Співвідношення лікарських препаратів на основі синтетичних субстанцій та препаратів на основі лікарської рослинної сировини

Дані рисунку 3.2. свідчать що на фармацевтичному ринку України немає ородисперсних таблеток седативної дії на основі лікарської рослини сировини. Тому, ми зробили такий висновок - розробка ЛП у вигляді ородисперсних таблеток з екстрактами валеріани лікарської, родіоли рожевої та лимонника китайського, які допоможуть покращити рівень ГАМК у мозку, знизити показники кортизолу та підвищити рівень серотоніну, тонізувати та і водночас знижувати рівень тривожності, є перспективним напрямком вітчизняної фармації [26,32,41].

### **3.2. Вивчення технологічних характеристик сухих екстрактів валеріани лікарської, родіоли рожевої та лимонника китайського**

На наступному етапі наших досліджень були вивчені технологічні характеристики сухих екстрактів валеріани лікарської, родіоли рожевої та лимонника китайського. Результати вивчення технологічних характеристик сухих екстрактів наведені в таблиці 3.1.

Досліджені сухі екстракти представляють собою порошкподібні маси, які мають запах, притаманний рослинам, з яких вони були отримані.

Таблиця 3.1

#### **Технологічні властивості АФІ**

| Назва   | Значення            |                |                     |
|---|---------------------|----------------|---------------------|
|   | валеріана лікарська | родіола рожева | лимонник китайський |
| Плинність, с/100 г  | 157,00±0,11         | 161,00±0,50    | 163,00±0,22         |
| Кут природного укусу (метод лійки з вібропристрієм), Град | 59±0,40             | 60±0,20        | 61±0,55             |

|  |                     |                     |                     |
|--|---------------------|---------------------|---------------------|
| Насипна щільність до/після усадки ( $m/V_{1250}$ ) | 0,51±0,03/0,68±0,07 | 0,49±0,01/0,59±0,08 | 0,48±0,05/0,59±0,06 |
| Спресовуваність (через стійкість таблеток),Н       | 10,0±0,20           | 11,0±0,80           | 12,0±0,40           |
| Вологість,%  | 4,13±0,3            | 4,22±0,1            | 4,30±0,8            |
| Індекс стисливості                                 | 32                  | 30                  | 31                  |
| Індекс Hausner                                     | 1,49                | 1,48                | 1,50                |

При вивченні форми та розміру частинок СЕ (мікроскопічні дослідження), нами були встановлені наступні розміри частинок : 0,06 мкм – екстракт валеріани лікарської, 0,05 мкм – екстракт родіоли рожевої та 0,07 мкм – екстракт лимонника китайського. Експериментально встановлено, що сухі екстракти самостійно майже не висипаються з лійки пристною для визначення плинності і результати таких показників, як Індекс стисливості та Індекс Hausnera також вказують на погану сипкість СЕ [32].

### **3.3. Підбір допоміжних речовин у складі ородисперсних таблеток седативної дії**

Однією з вимог, які висуваються до ОДТ є гарний смак. Тому, при виборі коригентів смаку ми використовували такі допоміжні речовини - Comprі О, Comprі S, Comprі МЗ, які мають солодкий смак [29].

За результатами вивчення технологічних показників Comprі О, Comprі S, Comprі МЗ нами були розраховані величини індексу Hausnera і пресованість, які представлені в таблиці 3.2.



Таблиця 3.2

**Оцінка технологічних характеристик допоміжних інгредієнтів  
(пресуємость та індекс Hausnera)**

| <b>Назва субстанції</b> | <b>Оцінка пресуємости</b> | <b>Індекс Hausnera</b> |
|-------------------------|---------------------------|------------------------|
| Compri O                | відмінна                  | 1,11±0,01              |
| Compri S                | середня                   | 1,18±0,02              |
| Compri M3               | середня                   | 1,16±0,05              |

За результатами досліджень, в якості коригенту смаку нами була обрана Compri O, яка мала відмінну пресуємость і забезпечувала найліпші органолептичні властивості розроблюваних ородисперсних таблеток [29].

До складу таблеток, в якості наповнювача ми ввели допоміжну речовину Baretab ODT - 50M. Він підходить для методу прямого пресування [33,34]. До складу таблеткової маси нами був введений сучасний лубрикант LubriSanaq®, з метою подолання сили тертя між спресованою таблеткою та стінкою матриці під час процесу таблетування [27,28]. ОДТ повинні відповідати нормативним вимогам, які висуваються до даного виду таблеток: час повної дезінтеграції – менше 30 с, гарний смак і твердість таблеток –40 – 50 Н [5].

Для метою визначення часу дезінтеграції в ротовій порожнині від твердісті ородисперсної таблетки нами були розроблені досліджуємі зразки з використанням сухих екстрактів валеріани лікарської, родіоли рожевої та лимонника китайського, Baretab ODT – 50M, та постійним вмістом LubriSanaq® та Compri O по 1%. Склад зразків та дані наведені в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

## Склади зразків

| Номер зразка | АФІ  | Baretab ODT – 50M | LubriSanaq® | Compri O |
|--------------|------|-------------------|-------------|----------|
| 1            | 10%  | 88%               | 1%          | 1%       |
| 2            | 20%  | 78%               | 1%          | 1%       |
| 3            | 30 % | 68%               | 1%          | 1%       |

На настольній таблетковій машині РТМ 24 Д були спресовані ОДТ, які мали масу 0,3г і діаметр - 8 мм. Отримані таблетки досліджувались на механічну міцність (стійкість до роздавлювання) та час повної дезінтеграції в ротовій порожнині [27,28].

Дані рисунка 3.5. свідчать, що раціональним співвідношенням активних фармацевтичних інгредієнтів і Baretab ODT – 50M у складі таблеткової маси є зразок № 1 (співвідношення 10/88), стійкість до роздавлювання становить - 45Н.

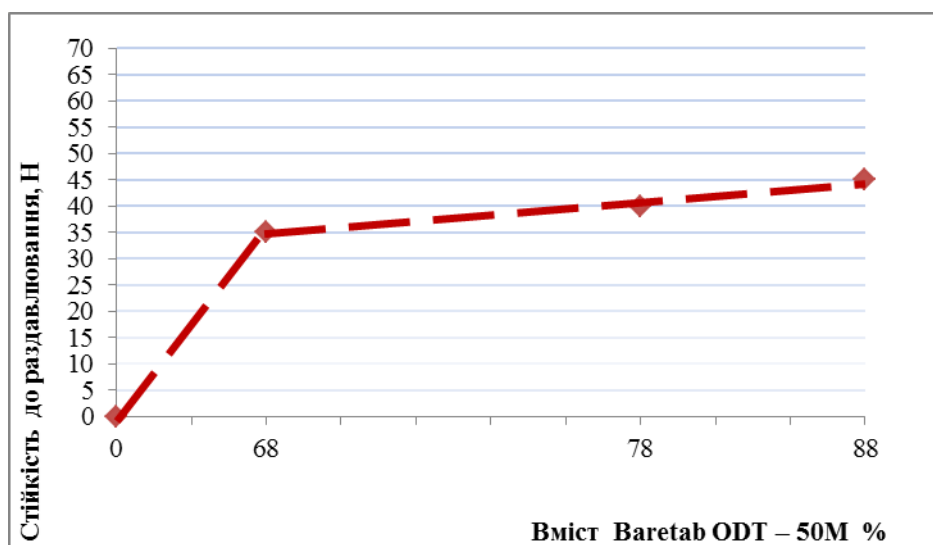


Рисунок 3.5. Залежність стійкості розроблених ородисперсних таблеток від кількості Baretab ODT – 50M у складі таблеткової маси

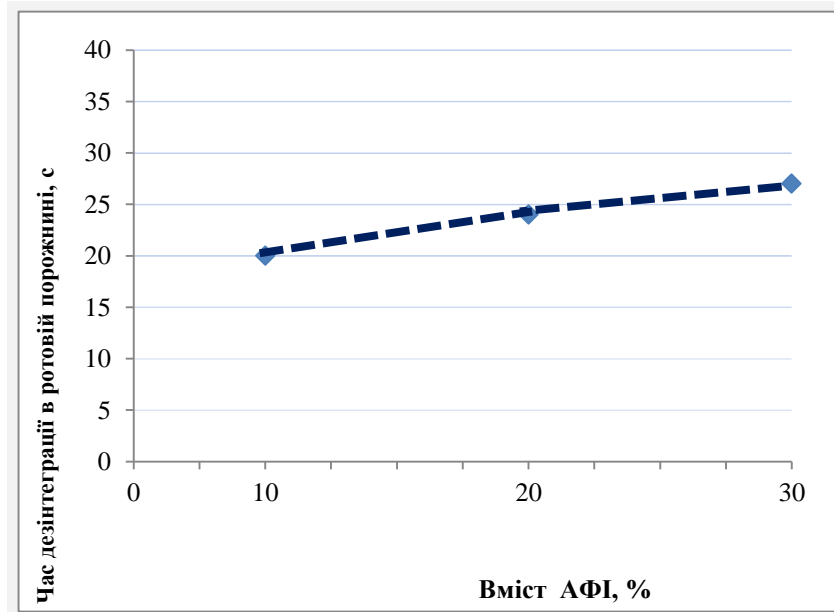


Рисунок 3.6. Залежність часу дезінтеграції ОДТ в ротовій порожнині від вмісту АФІ в таблетковій масі.

Дані рисунка 3.6 показують що, час дезінтеграції в ротовій порожнині склав 20 секунд при вмісті АФІ в таблетковій масі -10%. Також нами були вивчені фармако - технологічні характеристики маси для таблетування з експериментально обраною кількістю допоміжних речовин (таблиця 3.4).

Таблиця 3.4

#### Технологічні характеристики маси для таблетування

| Назва показників  | Значення            |
|---|---------------------|
| Плинність (метод лійки з вібропристрієм), с                         | 25,60 ±0,21         |
| Кут природного укошу (метод лійки з вібропристрієм), Градус         | 27±0,11             |
| Насипна щільність до/після ущільнення (m/ V <sub>1250</sub> ), г/мл | 0,55±0,01/0,60±0,02 |
| Вологовміст, %  | 3,7±0,1             |

Таким чином, проведені дослідження (таблиця 3.4) з вивчення фармако-технологічних властивостей маси для таблетування показали, що при введенні сучасних допоміжних речовин (Baretab ODT – 50M, LubriSanaq®, Comprі O) до складу таблеткової маси покращились такі показники - кут природнього укосу, насипна щільність та плинність [27,28].

В результаті проведених досліджень нами розроблено наступний склад ородисперсних таблеток:

**Склад ( на 1 таблетку):**

|                                      | %           |
|--------------------------------------|-------------|
| Сухий екстракт валеріани лікарської  | 4,00        |
| Сухий екстракт родіоли рожевої       | 4,00        |
| Сухий екстракт лимонника китайського | 2,00        |
| Comprі O                             | 1,00        |
| Baretab ODT – 50M                    | 88,00       |
| <u>LubriSanaq®</u>                   | <u>1,00</u> |
| Маса таблетки                        | 100,00      |

### **3.4. Розробка раціональної технології виробництва швидкорозчинних (ородисперсних) таблеток**

Схема технологічного процесу промислового виробництва таблеток з сухими екстрактами валеріани лікарської, родіоли рожевої та лимонника китайського прямим пресуванням, приведена на рисунку 3.7.

## Технологічна схема промислового виробництва ОДТ

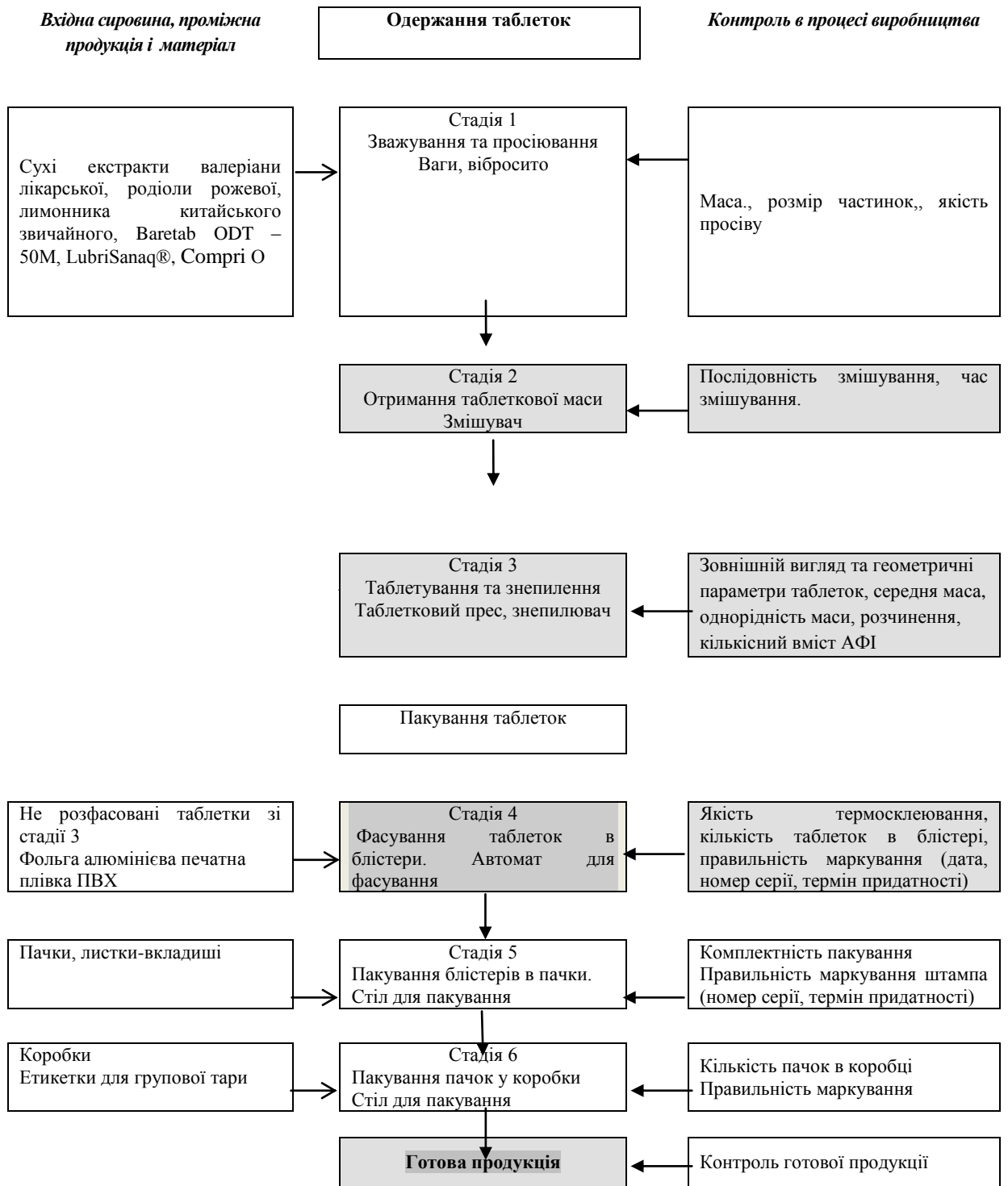


Рисунок 3.7 Технологічна схема виробництва ОДТ

Технологія одержання ОДТ методом прямого пресування складається з наступних стадій [19,20,21]:

**Стадія.1. Підготовка сировини**

На цій стадії відважують сировину, яка використовується при виробництві ородисперсних таблеток в збірниках. На вагах в збірниках відважують сухі екстракти валеріани лікарської, родіоли рожевої та лимонника китайського звичайного, Varetab ODT – 50M, LubriSanaq® і Comprі O просівають на віброситі. Перевіряють масу просіяних компонентів.

**Стадія.2. Приготування таблеткової маси**

В змішувач завантажують сухі екстракти, Varetab ODT – 50M, LubriSanaq® і Comprі O перемішують протягом 60 хв. Таблеткову масу завантажують в збірники і передають на стадію таблетування та знепилення.

**Стадія.3.Таблетування і знепилення**

Відважують одержану масу для таблетування в приймач таблет-пресу. Пресують таблетки та знепилюють. Таблетки із знепилювача самопливом поступають у збірник для кондиційних знепилених таблеток.

**Стадія.4.Фасування таблеток в блістери**

Таблетки на лінії для фасування і пакування фасують в блістери по 10 таблеток.

**Стадія. 5.Пакування блістерів в пачки**

По два блістера поміщають в картону пачку разом з інструкцією для застосування.

**Стадія 6.Пакування пачок в коробки.**

Пачки пакують в коробки, які поступають на карантинний склад, а потім на склад готової продукції.

### ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Теоретично та експериментально обґрунтована можливість одержання ородисперсних таблеток з сухими екстрактами валеріани лікарської, родіоли рожевої та лимонника китайського.

2. Встановлено, що застосування сучасних допоміжних речовин, таких як - Varetab ODT – 50M (напониювач), LubriSanaq®(лубрикант) та Comprі O (коригент смаку) дає можливість легко одержувати ородисперсні таблетки методом прямого пресування.

3. На підставі проведеного комплексу досліджень можна зробити висновок, що розроблена лікарська форма – ородисперсні таблетки з сухими екстрактами валеріани лікарської, родіоли рожевої та лимонника китайського за всіма показниками якості відповідають вимогам ДФУ 1 видання і доповнень до ДФУ.

## ВИСНОВКИ

1. Виходячи з аналізу фармацевтичного ринку України щодо пероральних препаратів седативної дії, відмічено, що дана група препаратів представлена в основному закордонними виробниками, що робить перспективною розробку вітчизняного препарату у формі ородисперсних таблеток на основі ЛРС.

2. При вивченні фармако-технологічних властивостей сухих екстрактів, а також маси для таблетування, встановлено, що застосування наповнювача Varetab ODT – 50M, лубриканта LubriSanaq® та коригента смаку Compril O дозволяє швидко отримувати однорідну суміш з АФІ та безпосередньо одержувати ородисперсні таблетки високої якості таблетки методом прямого пресування.

3. Доведено, що розроблені ородисперсні таблетки відповідають вимогам ДФУ за всіма показниками якості

4. Розроблена раціональна технологія одержання ородисперсних таблеток седативної дії та згідно технології складена технологічна схема промислового виробництва.



**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ:**

1. Аннамухаммедова О. О., Аннамухаммедов А. О. Лікарські рослини в таблицях та схемах : навч. посіб. Житомир : Вид-во ЖДУ ім. І. Франка, 2016. 187 с.
2. Використання оптимального носія в твердих дисперсних системах. *Фармацевтична галузь*. 2018. № 4. С. 106–108.
3. Вронська Л. В., Демчук М. Б., Гордієнко О. І., Грошовий Т. А. Сучасний стан дослідження таблетованих лікарських препаратів. *Фармацевтичний часопис*. 2014. № 3. С. 105-112.
4. Голубовська О. А. Постковідний синдром: патогенез та основні напрями реабілітації. *Здоров'я України*. 2021. № 2. С. 16–18.
5. Державна фармакопея України. 1-е вид. / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». Харків : РІРЕГ, 2001. 556 с.; Доп. 1. 2004. 494 с.; Доп. 2. 2008. 620 с.; Доп. 3. 2009. 280 с.; Доп. 4. 2011. 540 с.
6. Державний реєстр лікарських засобів України / МОЗ України, 2023. URL: <http://www.drlz.com.ua/> (дата обращения: 21.10.2023).
7. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студентів вищ. фармацевт. навч. закл. / авт. уклад.: І. М. Перцев та ін.; за ред. І.М. Перцева. Х: Золоті сторінки, 2010. 600 с.
8. Дроговоз С. М. Фармакологія. Харків : «СІМ», 2009. 232 с.
9. Клінічна фармакологія в 2 т. / І. А. Зупанець і ін. Харків : Вид-во НФаУ: Золоті сторінки, 2005. 400 с.
10. Козлова Ж. М. Швидкодиспергуємі оральні системи доставки. *Нова наука: від ідеї до результату* : сб. ст. Межнар. науч.-практ. конф. 2015. С. 75–77.
11. Компендіум. Лікарські препарати. URL: <http://compendium.com.ua>. (дата звернення: 21.10.2023).

12. Левашова І. Г. Належні практики в фармації : підручник. Київ : МОРІОН, 2006. 256 с.
13. Лікарські препарати України / А. Н. Беловол та ін. ; под ред. В. П. Черних і І. А. Зупанця. Харків : Вид-во НФаУ : Золоті сторінки, 2005. 512 с.
14. Макдонах Б. Виклик. Кінець тривожності і панічним атакам: Пер. с англ. Київ : Мультиметод, 2021. 232 с.
15. Марцинчук Л. П. Поведінка та саморегуляція дитини в умовах стресу. Львів, 2021. 260 с.
16. Мнушко З. Н. Менеджмент і маркетинг. Ч. II. Маркетинг в фармації: підручник. Харків : Вид-во НФаУ ; Золоті сторінки, 2008. 536 с.
17. Належна виробнича практика лікарських засобів. Активні фармацевтичні інгредієнти. Готові лікарські засоби. Руководство по якості / под ред. М. О. Ляпунова, В. А. Загорія, В. П. Георгієвського. Київ : Моріон, 2001. 472 с.
18. Про затвердження Переліків допоміжних речовин та барвників, що входять до складу лікарського засобу : Наказ від 19.06.2007 № 339 URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0339282-07#Text> (дата звернення: 22.10.2023).
19. Настанова 42-01-2003. Лікарські засоби. Технологічний процес. Документація. Київ : МОРІОН, 2003. 58 с.
20. Настанова 42-3.4:2004. Настанова з якості. Лікарські засоби. Виробництво готових лікарських засобів. Київ : МОЗ України, 2004. 27 с.
21. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. Київ : МОЗ України, 2011. 29 с.
22. Нормативна документація у виробництві лікарських засобів : Навчальний посібник / Є. В. Гладух та ін. Харків : НФаУ, 2012. 129 с.
23. Основи фармакогнозії і фітотерапії: навч. посіб. / Т. П. Гарник, та ін. Житомир : Рута, 2015. 456 с.

24. Пітерсон Т. «101 спосіб впоратися з тривогою, страхом і панічними атаками». Київ : Наш формат, 2021. 240 с.
25. Промислове виробництво твердих лікарських форм : метод. рек. до лабораторних занять / Є. В. Гладух та ін. Харків : НФаУ, 2012. 78 с.
26. Рибитва І. О., Криклива І. О., Манський О. А. Розробка складу та технології ородисперсних таблеток седативної дії. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : матеріали III Міжнар. наук-практ. конф., присвяч. 100-річчю з Дня народж. Д. П. Сала, м. Харків, 24 листоп. 2023 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2023. С. 438.
27. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. фармацев. навч. закл. і фармацев. ф-тів вищ. мед. навч. закл. III-IV рівнів акредитації / В. І. Чуєшов та ін. ; за ред. В. І. Чуєшова. Харків : Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2003. 720 с.
28. Технологія ліків промислового виробництва: підручник для студ. вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2-е вид., перероб. і доп. Харків : НФаУ : Оригінал, 2012. Ч. 1. 694 с.
29. Томчук С. М. Психологія тривоги, страху та агресії особистості в освітньому просторі : монографія. Вінниця : КВНЗ ВАНУ, 2018. 200 с.
30. Фармацевтична енциклопедія / гол. ред. ради та автор передмови В. П. Черних, 2-е вид. Київ : «МОРІОН», 2010. 1632 с.
31. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків / І. М. Перцев та ін. ; за ред. І. М. Перцева. Вінниця, 2007. 800 с.
32. Amsterdam J. D., Panossian A. G. *Rhodiola rosea* L. as a putative botanical antidepressant. *Phytomedicine*. 2016. Vol. 23. P. 770–783.
33. BARETab™ The beginning of end of single excipient usage. *Express pharma journal*. 2019. Vol. 16. P. 129.
34. BARETab®: A Ready to use premixed, Coprocessed ingredient for DC formulation, [www.sigachi.com](http://www.sigachi.com) Document no. WP/20/03/005.

35. Bhatt N., Baker M., Jain V. Anxiety Disorders. 2019. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/286227-overview>. (Date of access: 02.10.2023)
36. British Pharmacopeia. Vol. 1. 2. Strasbourg : Council of Europe, 2011. 2639 p.
37. European Pharmacopeia. 7 Edition. Strasbourg : Council of Europe, 2010. 2416 p.
38. European Pharmacopoeia, 9th edition. Strasbourg : Council of Europe, 2017.
39. Nardi A. E., Freire R. C. R. (2016) Panic disorder. Neurobiological and treatment aspects. *Springer International Publishing. Switzerland*. 2016. № 2 (11). P. 211-219
40. Steinberg M., Blecher L., Mercill A. From Inactive Ingredients to Pharmaceutical Excipients. *Pharm. Technol.* 2021. Vol. 25, № 7. P. 62-64.
41. Valeriana officinalis dry plant extract for direct compression: preparation and characterization / L. Gallo et al. *Sci. Pharm.* 2012. Vol. 80. P. 1013–1026.

**ДОДАТКИ**

**ДОДАТКИ**