

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
Факультет фармацевтичних технологій та менеджменту  
Кафедра технологій фармацевтичних препаратів**

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

**на тему: «РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ЛЬОДЯНИКІВ  
НА ОСНОВІ ІЗОМАЛЬТУ»**

**Виконала:** здобувачка вищої освіти ТФПМ19(4,10д)-01  
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація  
освітньої програми Технології фармацевтичних препаратів

**Ірина ФУРМАН**

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

**Ірина САЙКО**

**Рецензент:** доцент закладу вищої освіти кафедри  
біотехнології, к.фарм.н., с.н.с.

**Наталія ДВІНСЬКИХ**

## **АНОТАЦІЯ**

У кваліфікаційній роботі наведені результати проведених досліджень щодо вибору оптимального складу та технології промислового виробництва льодяників на основі ізомальту з ефірними оліями для профілактики гострих респіраторних захворювань верхніх дихальних шляхів. Обрано раціональну лікарську форму, склад та технологію одержання формованих льодяників. Розроблена дієтична добавка може бути рекомендована для профілактики і лікування неускладнених форм гострих респіраторних захворювань верхніх дихальних шляхів.

Робота складається з наступних частин: вступ, огляд літератури, об'єкти і методи дослідження, експериментальна частина, висновки, перелік використаних літературних джерел, додатки. Загальний обсяг роботи містить 55 сторінок, 6 таблиць, 15 рисунків, 35 джерела літератури.

Ключові слова: гострі респіраторні захворювання, льодяники формовані, ізомальт, ефірні олії, дієтична добавка.

## **ABSTRACT**

The qualification paper presents the results of the conducted research on the selection of the optimal composition and technology of industrial production of lollipops based on isomalt with essential oils for the prevention of acute respiratory diseases of the upper respiratory tract. A rational dosage form, composition and technology for obtaining molded lollipops were chosen. The developed dietary supplement can be recommended for the prevention and treatment of uncomplicated forms of acute respiratory diseases of the upper respiratory tract.

The work consists of the following parts: introduction, literature review, research objects and methods, experimental part, conclusions, list of used literary sources, appendices. The total volume of work contains 55 pages, 6 tables, 15 figures, 35 sources of literature.

Key words: acute respiratory diseases, molded lollipops, isomalt, essential oils, dietary, supplement.

## ЗМІСТ

|                                                                                                        |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ВСТУП.....                                                                                             | 5  |
| РОЗДІЛ 1. АНАЛІЗ ПРОБЛЕМИ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ<br>ЗАХВОРЮВАНЬ ВЕРХНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ.....           | 7  |
| 1.1. Сучасний стан захворюваності на гострі респіраторні<br>захворювання верхніх дихальних шляхів..... | 7  |
| 1.2. Дослідження ринку лікарських засобів для профілактики<br>і лікування респіраторних інфекцій.....  | 10 |
| Висновки до розділу 1.....                                                                             | 15 |
| РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....                                                            | 16 |
| 2.1. Об'єкти дослідження.....                                                                          | 16 |
| 2.1.1. Характеристика і властивості ізомальту.....                                                     | 16 |
| 2.1.2. Характеристика ефірних олій.....                                                                | 20 |
| 2.2. Методи дослідження.....                                                                           | 25 |
| Висновки до розділу 2.....                                                                             | 27 |
| РОЗДІЛ 3. РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ЛЬОДЯНИКІВ<br>НА ОСНОВІ ІЗОМАЛЬТУ І ЕФІРНИХ ОЛІЙ.....           | 28 |
| 3.1. Теоретичне обґрунтування лікарської форми та<br>комбінації складових дієтичної добавки.....       | 28 |
| 3.2. Розробка складу формованих льодяників.....                                                        | 30 |
| 3.3. Розробка технології виготовлення льодяників.....                                                  | 33 |
| 3.3.1. Одержання формованих льодяників у лабораторних умовах....                                       | 33 |
| 3.3.2. Опис технології виробництва льодяників<br>у промислових умовах.....                             | 36 |
| 3.4. Вивчення стабільності льодяників у процесі зберігання.....                                        | 39 |
| Висновки до розділу 3.....                                                                             | 42 |
| ВИСНОВКИ.....                                                                                          | 43 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....                                                                    | 45 |
| ДОДАТКИ.....                                                                                           | 49 |

## **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

АТ — Акціонерне товариство

АФІ — активний(і) фармацевтичний(і) інгредієнт(и)

БАР — біологічно активна(і) речовина(и)

ВООЗ — Всесвітня організація охорони здоров'я

г — грам(и)

год. — година(и)

ГРВІ — гострі респіраторно-вірусні інфекції

ГРЗ — гострі респіраторні захворювання

ДД — дієтична(і) добавка(и)

ДФУ — Державна фармакопея України

ЛЗ — лікарський(і) засіб(и)

ЛП — лікарський(і) препарат(и)

ЛФ — лікарська(і) форма(и)

пак. — пакування(і)

рН — водневий показник

ТОВ — Товариство з обмеженою відповідальністю

ФАО — Продовольча та сільськогосподарська організація

хв. — хвилина(и)

ШКТ — шлунково-кишковий тракт

ФСХ — Кодекс харчової хімії (Food Chemical Codex)

ЖЕСФА — об'єднаний експертний комітет з питань продовольства

ФАО/ВООЗ з харчових добавок

## ВСТУП

Актуальність проблеми гострих респіраторних захворювань (ГРЗ) різної етіології визначається їх широким розповсюдженням, високою захворюваністю усіх шарів населення та значними соціально-економічними наслідками. Гострі респіраторно-вірусні інфекції (ГРВІ) належать до числа найпоширеніших інфекційних захворювань у світі [28].

Лікарський засіб, призначений для запобігання і профілактики гострих респіраторних інфекцій верхніх дихальних шляхів, має відповідати таким критеріям: мати високу активність до основних збудників захворювання; володіти протизапальною дією; бути придатним до педіатричної і геріатричної практики; доступним для людей, хворих на цукровий діабет [27].

Лікарська форма – це один з найважливіших елементів виготовлення лікарських препаратів (ЛП) і дієтичних добавок, що дозволяє максимально проявляти лікувальну або профілактичну дію та мінімізувати побічний ефект. Вона повинна бути зручною для застосування, вигідною і раціональною не тільки з економічної та естетичної сторін, але й з точки зору ефективності [13]. Усі разом визначили мету нашої науково-дослідної роботи.

**Метою роботи** є розробка складу і технології льодяників на основі ізомальту з комбінацією ефірних олій, ефективних для запобігання або лікування неускладнених форм ГРВІ.

Для досягнення мети дослідницької роботи необхідно вирішити наступні завдання:

- провести аналіз літературних джерел за темою кваліфікаційної роботи;
- дослідити фармацевтичний ринок лікарських засобів для профілактики і лікування неускладнених форм гострих респіраторних інфекцій верхніх дихальних шляхів;
- визначити оптимальну лікарську форму;
- теоретично та експериментально обґрунтувати склад льодяників на основі ізомальту і комбінації ефірних олій.

- експериментально обґрунтувати та розробити раціональну технологію ДД на основі ізомальту, скласти технологічну схему виробництва.
- дослідити стабільність льодяників упродовж одного року зберігання.

**Об'єктами дослідження** було обрано ізомальт, як перспективного цукрозамінника та ефірні олії в якості природних АФІ.

**Предметом дослідження** є розробка складу і технології льодяників для запобігання гострих респіраторних захворювань верхніх дихальних шляхів.

При виконанні роботи використовувались маркетингові, фізико-хімічні, технологічні методи досліджень, що забезпечують отримання достовірних і відтворювальних даних.

Результати проведених наукових досліджень були представлені в усній доповіді на XXX Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених та студентів (17-19 квітня 2024 р.), яка одержала диплом 1-го ступеня у секційному засіданні студентського наукового товариства кафедри технологій фармацевтичних препаратів, також опубліковані тези на іншій науковій конференції [21]. Диплом і сертифікати участі надані у додатках кваліфікаційної роботи.

## РОЗДІЛ 1. АНАЛІЗ ПРОБЛЕМИ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ВЕРХНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ

### 1.1. Сучасний стан захворюваності на гострі респіраторні захворювання верхніх дихальних шляхів

Гострі респіраторні захворювання верхніх дихальних шляхів – це проблема усіх шарів населення будь-якої країни особливо в осіннє-зимовий період. Вона є найбільш поширеною інфекційною хворобою у світі та основною причиною відвідування пацієнтами лікаря [25, 28].

За даними ВООЗ дорослі зазвичай хворіють на гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) від двох до п'яти разів на рік; діти і люди похилого віку через знижений імунітет – від шести до десяти разів упродовж року [28].

За визначенням ГРЗ – це група захворювань переважно інфекційного характеру, які мають спільні ознаки і симптоми, але відрізняються етіологією. Вони характеризуються ураженням слизової оболонки дихальних шляхів та інтоксикаційним синдромом. Підчас застуди патологічні інфекції проникають і осідають у верхніх дихальних шляхах, розмножуються і виділяють токсини, які розносяться з кров'ю по організму, викликаючи його інтоксикацію [3].



Причинами ГРЗ можуть бути бактерії, віруси, мікоплазми або будь-який мікроорганізм, який вражає носоглотку і органи дихальної системи. Нині з'ясовано, що кількість збудників ГРІ налічується понад 200, тому лікарі розрізняють чотири виду ГРЗ залежно від типу збудника [19].

Гострі респіраторні захворювання починаються дуже швидко і супроводжуються слабкістю, нежиттю, головною і м'язовою білью, потім інтенсивно нарастають інші симптоми: підвищення температури тіла, біль в горлі і закладення носа через запалення слизових оболонок, ускладнення дихання і кашель, з'являються ознаки інтоксикації тощо [3].

Респіраторні захворювання можуть супроводжуватися запальними ускладненнями, до яких відносять: риніт (ураження слизової оболонки носа), синусит (ураження слизової оболонок придаткових пазух носа), аденоїдит і тонзиліт (запалення в тканині аденоїдів носа або мигдаликів у горлі), ангіну (гострий запальний процес мигдаликів і лімфатичного глоткового кільця), ларингіт (запалення слизових оболонок гортані) і фарингіт (запалення слизової оболонки та лімфоїдної тканини глотки). Незважаючи на те, що ГРЗ характеризуються невеликим рівнем смертності і не мають дуже серйозних ускладнень, але ці хвороби обумовлюють тимчасову втрату працездатності, дискомфорт у житті і медичні витрати [3, 12].

Найбільш схильні до різних форм ГРЗ діти, люди похилого віку, з різними хронічними захворюваннями і слабким імунітетом, вагітні жінки та особи з високими стадіями ожиріння. На рис. 1.1 наведена інформація розподілу хворих на ГРЗ за віком, що надана Центром медичної статистики МОЗ України за 2023-2024 роки [22].

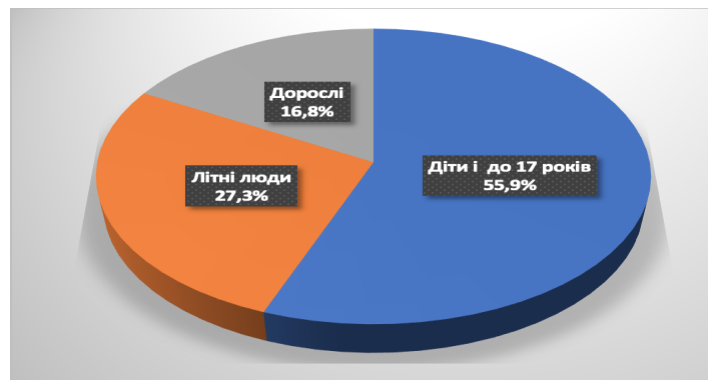


Рис. 1.1. Відсотковий розподіл хворих на ГРЗ і України за віком

Респіраторні інфекції дуже швидко передаються між людей, переважно повітряно-крапельним шляхом. Мікрофлора носоглотки хворих на гострі інфекції верхніх дихальних шляхів представлена найчастіше такими мікроорганізмами: *Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* та *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria spp.*, *St. epidermidis*, *St. saprophiticus* і *S. sanguis*, *S. oralis*, *S. intermedius*, *S. viridans*, *S. haemoliticus*, *S. hominis*, *S. Pyogenes*, *Candida albicans* та інші [12, 22, 28].

Але основною причиною гострого респіраторного запалення найчастіше є віруси (ГРВІ), проти яких антибіотики є неефективними. Тому місцева антибактеріальна терапія є профілактикою можливого розвитку вторинної бактеріальної інфекції на фоні запалення, що викликають віруси [3, 20, 25]. Наведені обставини свідчать, що попередження респіраторних захворювань не менш важливо, ніж лікування, особливо тяжких випадків з ускладненнями.

В Україні захворюваність на ГРВІ значно погіршилася в останній час, що пов'язано з військовою ситуацією, коли значна частина населення перебуває в незадовільних санітарно-гігієнічних умовах, інколи без світла і тепла, часто не використовує засоби індивідуального захисту. Згідно з даними МОЗ України впродовж 2021-2022 років на інфекційні захворювання хворіли 8351622 чоловік, більшість з яких (98%) мали діагноз: гострі інфекції верхніх дихальних шляхів різних локалізацій [3, 12, 22].

Центр громадського здоров'я України надає порівняльні статистичні дані про захворюваність на грип і ГРВІ за останні 4 роки [22].

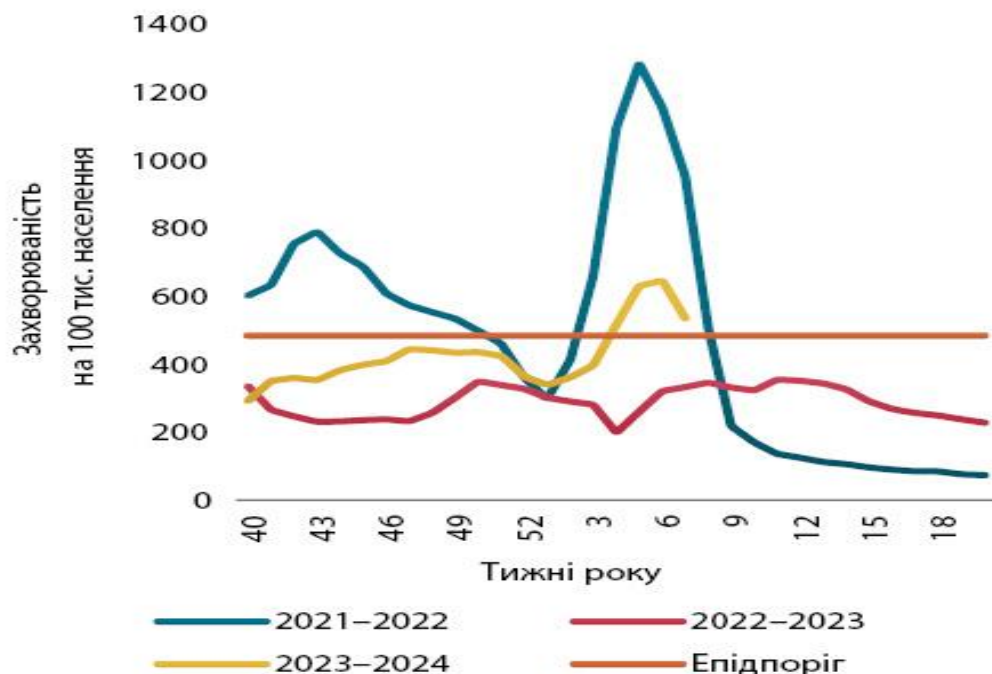


Рис. 1.2. Графік захворюваності на ГРЗ за 2021-2023 і початок 2024 р.

Як можна побачити з представлених даних максимальна захворюваність на ГРЗ була відмічена у 2022 році, але в той час було багато

хворих і на COVID-19. У кінці 2022 і протягом 2023 року рівень був задовільний, але на початку 2024 року з'явилася тенденція на збільшення захворюваності на ГРВІ та грип, тому для попередження та лікування респіраторних інфекцій простими, недорогими, вітчизняними, але ефективними ліками, є дуже актуальним завданням сьогодення.

## 1.2. Дослідження ринку лікарських засобів для профілактики і лікування респіраторних інфекцій

На фармацевтичному ринку представлено багато ЛЗ для лікування та профілактики гострих респіраторних захворювань. Пацієнт може обрати будь-яку лікарську форму залежно від власних вподобань: сиропи, спреї, обполіскувачі для горла, таблетки для розсмоктування тощо. Кожна ЛФ має свої переваги і недоліки [13, 19]. На рис. 1.1 зображений розподіл у відсотках засобів за лікарською формою, що застосовуються при ГРЗ і ГРВІ [2, 7, 22].

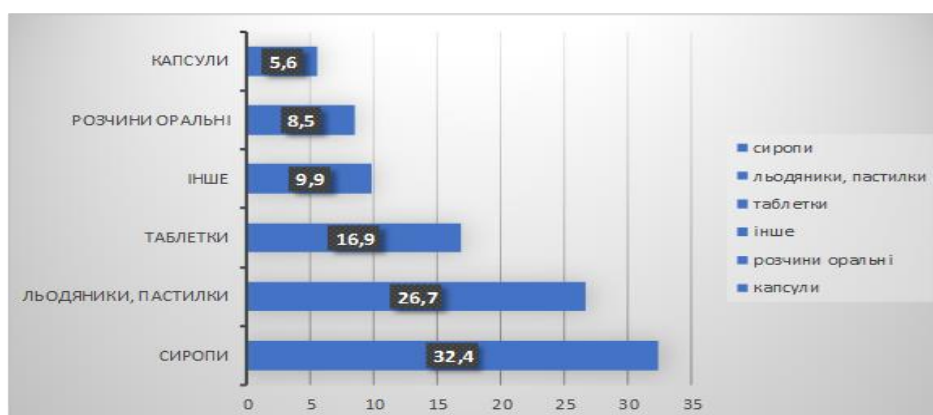


Рис. 1.3. Відсотковий розподіл ЛЗ за лікарськими формами, що використовуються при симптоматичній терапії ГРЗ

Останнім часом на фармацевтичному ринку України з'явилася значна кількість ЛЗ і дієтичних добавок (ДД) у вигляді так званих кондитерських ЛФ.

Кондитерські лікарські форми – це тверді ЛФ з великим вмістом цукру або його замінників, призначені найчастіше для орального (розсмоктування в ротовій порожнині), інколи перорального шляху введення. Їхні переваги: можливість об'єднання декількох ЛР в одній ЛФ, пролонгація дії,

регулювання значення рН ротової порожнини, маскування неприємного смаку та ін. Найчастіше в аптеках купують ледьяники і карамель [13].

Карамель – тверда дозована ЛФ для розсмоктування з високим вмістом інвертного цукру. Являє собою застиглий сироп з начинкою діючої речовини, призначений для розсмоктування. Недоліком є складність отримання, введення незначної кількості АФІ, неможливість для використання людьми з діабетом або низькокалорійною дієтою [13, 19].

Ледьяники – тверда однодозова ЛФ, зручна у використанні порівняно з сиропами, обполіскувачами для горла, спреями і препаратами, що знаходяться під тиском в аерозольному пакуванні. Вони не потребують додаткових засобів для дозування, зберігається мікробіологічна чистота окремих дозованих одиниць ЛЗ. Ледьяники мають пролонговану терапевтичну дію завдяки повільному розчиненню у ротовій порожнині при розсмоктуванні. Діюча речовина рівномірно розподілена у ледьянику. При застосуванні цієї ЛФ спостерігається позитивна психоемоційна дія у пацієнтів різного віку (що є дуже важливо у педіатричній і геріатричній практиці), через що вони набувають все більшої популярності. Зазвичай їх виготовляють з антибактеріальними, відхаркувальними, знеболюючими речовинами. Технологія їх отримання значно простіше, ніж карамелі.

До недоліків ледьяників відносяться: можливість безконтрольного вживання дітьми, тому на пакуванні має бути попереджувальний напис: «берегти від дітей» або «зберігати у недоступному для дітей місці» [13, 16].

Першою ланкою потрапляння інфекції до організму є ротова порожнина, тому у подальшому ми розглядали ЛЗ або ДД, як б: довго контактували із слизовими ротової порожнини і горла, максимально вивільняли АФІ природного походження, без цукру, містили одну дозу діючих речовин, мали тривалий термін зберігання та негативно не впливали на зуби (викликали карієс) при застосуванні.

При аналізі ринку було з'ясовано, що ЛФ, яка відповідає поставленим вимогам є ледьяники. Основними компонентами більшості ледьяників є

сахароза, глюкоза, фруктоза – натуральні високо вуглеводні підсолоджувачі, насиченого смаку. Ця обставина звужує коло використання, бо їх не можна призначати хворим на цукровий діабет, а також особам, які перебувають на низькокалорійній дієті. Крім того, цукор погано впливає на зубну емаль [27].

Для усунення цієї проблеми деякі виробники використовують ізомальт – синтетичний підсолоджувач нового покоління, менш інтенсивного смаку, але він в організмі людини засвоюється повільно та ферментується, головним чином, у товстому кишечнику, а також не є живильним середовищем для більшості бактерій ротової порожнини [6, 23, 24].

У таблиці 1.1 представлені ЛП і ДД, які найчастіше купують для профілактики або лікування начальних етапів ГРЗ і ГРВІ [2, 7, 35].

Таблиця 1.1

**Порівняльна характеристика існуючих на ринку ледяників  
у вигляді дієтичних добавок і лікарських засобів**

| №  | Назва ЛЗ або ДД                             | Форма випуску                   | Склад                                                                                                                                                                        | Виробник, країна                                        | Ціна   |
|----|---------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------|
| 1  | 2                                           | 3                               | 4                                                                                                                                                                            | 5                                                       | 6      |
| 1. | ДД «Льодас для горла»                       | Льодяники, по 2,5 г № 24 у пак. | Ефірна олія імбиру, екстракт прополісу, ментол, ефірна олія м'яти, <b>цукор</b> , мед, ароматизатори, барвник, стабілізатор                                                  | МЕКСМАР, Туреччина, за замовленням АТ «Фармак», Україна | 78,80  |
| 2. | ДД «Пропопки з алое, імбиром і вітаміном С» | Льодяники по 3,5 г № 16 у пак.  | Екстракт прополісу, вітамін С, екстракт алое, екстракт імбиру, <b>цукор</b> , крохмальний сироп, ментол, ароматизатори, стабілізатор                                         | ТОВ «SANOFI-Авентіс Україна», Україна                   | 52,97  |
| 3. | ДД «Гамма льодяники рослинні» в асортименті | Льодяники по 2,5 г № 24 у пак.  | Екстракт плодів перцю довгого, кореня солодки голої, кореневища альпінії галангу, кореневища імбиру лікарського, <b>цукор</b> , глюкоза, стабілізатор, барвник, ароматизатор | «Ананта Медікер» Індія, Україна                         | 147,70 |
| 4. | ЛП «Фарингосепт»                            | Льодяники пресовані № 20 у пак. | Амбазону моногідрат, <b>цукроза</b> , лактоза, какао, повідон, кислота стеаринова, ароматизатор                                                                              | КК Терапія АТ, Румунія                                  | 128,80 |

## Продовження таблиці 1.1

| 1  | 2                     | 3                              | 4                                                                                                                                                 | 5                         | 6      |
|----|-----------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------|
| 5. | ДД «GORGE-LARYNX»     | Льодяники по 2,5 г № 24 у пак. | Екстракти шавлії, чебрецю, сухоребрика, мальви, прополіс, ефірні олії евкаліпта кулястого, м'яти перцевої, лимона, мед із мануки, <b>цукор</b>    | OLIOSEPTIL, Франція       | 433,00 |
| 6. | ЛП «СЕПТОЛЕТЕ® TOTAL» | Льодяники, по 3 г № 16 у пак.  | Бензидаміну гідрохлорид, цетилпіридинію хлорид; ефірна олія евкаліпту, левоментол, сукралоза, кислота лимонна безводна, <b>ізомальт</b> , барвник | КРКА, Словенія            | 170,00 |
| 7. | ЛП «Нео-Ангін»        | Льодяники по 2,5 г № 24 у пак. | Ефірна олія м'яти перцевої, ефірна олія шавлії, спирт 2,4-дихлорбензиловий, амільметакрезол, <b>ізомальт</b> , левоментол, кислота винна, барвник | Дивафарма ГмбХ, Німеччина | 187,14 |
| 8. | ДД «Krugerol»         | Льодяники по 2,5 г № 15 у пак. | Ефірні олії м'яти, шавлії, гірської сосни, чебрецю, анісу, камфора, <b>ізомальт</b> , сукралоза, яблучний сік концентрований, вітамін С, ментол   | Krugerol, Німеччина       | 65,00  |

У складі більшості наведених засобів використовують природні рослинні сполуки. Знання про вплив рослин на здоров'я людини сягають корінням аж від розвитку людства. Не існує жодної цивілізації, яка не використовувала б рослини для лікування різноманітних захворювань. Незважаючи на величезні успіхи синтетичної хімії лікарських речовин, рослини є джерелом одержання багатьох БАР у тому вигляді, якими створила їх природа, і зараз завдяки розвитку фармакогнозії люди постійно відкривають для себе цілющі властивості рослин. На сьогоднішній день ЛП на основі БАР рослинного походження становлять до 30% від загальної номенклатури ЛЗ. Такий інтерес обумовлений значною мірою тим, що цілющі лікарські рослини та їх складові, при правильному дозуванні, практично нетоксичні, нешкідливі, не визивають алергічних реакцій, а також

відносно доступні, ефективні та легко переносяться організмом. Таким чином, фітопрепарати можна приймати досить тривало без небажаних наслідків. Такі природні компоненти можуть бути представлені: ефірними оліями, медом, екстрактами тощо [17, 20, 29].

Ефірні олії мають досить складний хімічний склад, вони часто містять два або три основних компоненти, переважно це терпени, терпеноїди та фенілпропаноїди. Основні компоненти ефірних олій складають приблизно 70% його складу, інші 30% – жирні кислоти, оксиди і похідні сірки тощо.

Сполуки, що входять до складу ефірних олій, синтезуються в цитоплазмі і пластидах рослинних клітин. Вони виробляються і зберігаються в складних секреторних структурах, таких як залози, секреторні порожнини і смоляні каналця і присутні у вигляді крапель рідини в листі, стеблах, квітках і фруктах, корі і корінні рослин [18].

Ефірні олії володіють такими фармакологічними ефектами як: протизапальний (25%), антибактеріальний та антисептичний (21%), знеболювальний (16%), спазмолітичних (10%), місцевоподразнюючий (8%) та седативний (5%) [17, 19, 20].

Ефірні олії рослин можуть використовуватися у вигляді інгаляцій або оромукозальних, орофарингальних і пероральних ЛФ. Найбільш часто ефірні олії застосовують при виготовленні мазей, кремів (35%), крапель (25%), таблеток (18%), а також аерозолів і сиропів (по 6%) [18].

При опитуванні покупців і фармацевтів аптек м. Харкова було з'ясовано, що попит на льодяники з ефірними оліями задовольняється не повністю. Одних покупців бентежить занадто висока ціна, особливо на імпорتنі препарати, інших – не значний вибір вітчизняних льодяників в аптеках за невисокою ціною. Ці обставини змусили нас до розробки формованих льодяників з ефірними оліями, що призначені для профілактики і лікування неускладнених форм ГРЗ і ГРВІ [22].

## ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1.

1. У розділі проведений аналіз літературних джерел показує, що для профілактики і запобігання гострих респіраторних захворювань верхніх дихальних шляхів використовуваний засіб повинен володіти антисептичною, протизапальною та антимікробною дією.
2. Розповсюдженою лікарською формою, зручною для вживання і ефективною при застосуванні є льодяники.
3. Дослідження вітчизняного фармацевтичного ринку дозволило встановити, що на ринку представлені льодяники на основі ізомальту з різноманітними АФІ, але зараз в більшості приваляють льодяники на цукровій основі.
4. Для подальшої експериментальної роботи були обрані ефірні олії, як АФІ, та ізомальт, як основа для одержання формованих льодяників.

## РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

### 2.1. Об'єкти дослідження

#### 2.1.1. Характеристика і властивості ізомальту

Значне зростання кількості людей, що хворіють на цукровий діабет у всьому світі зумовило дослідників замість цукру шукати і вводити у виробництво інші речовини, які називають цукрозамінниками. До таких речовин відноситься ізомальтит (палатинит, ізомальт).

Ізомальт — це поліол напівсинтетичного походження, який отримують із сахарози, має чисту солодкість, без побічних присмаків і післясмаку. Його коефіцієнт солодкості – 0,4 – 0,5. Ізомальт не бере участь у вуглеводному обміні, має низький глікемічний індекс, що дозволяє уникнути різких коливань цукру в крові. Він є представником низькокалорійних вуглеводів нового покоління, тому широко розповсюджений в харчовій (E953) і фармацевтичній промисловості [6, 24].

Відповідно до специфікації JECFA (об'єднаний експертний комітет з питань продовольства FAO/WHO з харчових добавок) харчові продукти з ізомальтом позначаються «без цукру», що відповідає європейським критеріям чистоти харчових добавок і вимогам інших стандартних документів, таких як FCC (Food Chemical Codex) та відповідних монографій по ізомальту у фармацевтичних виданнях в Європі, США або Японії [23, 26].

Ізомальт отримують із бурякового цукру шляхом його ензиматичної конвертації до ізомальтози із подальшою каталітичною гідрогенізацією глюкопіранозилальдиту. Ізомальт у невеликій кількості також зустрічається в природному середовищі: у цукровій тростині, цукрових буряках та меду.

Окрім цукрозамінних властивостей, ізомальт стимулює роботу ШКТ, він позитивно впливає на кишкову мікрофлору. Він здатний забезпечити рівномірне підживлення енергією організм і при регулярному вживанні позитивно впливає на стан імунітету людини в цілому [6].

Гідроліз ізомальту в організмі людини протікає в 4-5 разів повільніше ніж за сахарозу. Він погано всмоктується в кишковому тракті, тому рекомендується для вживання дітьми і діабетиками. Безпечними дозами є: до 50 г/день для дорослих і 25 г/день для дітей. Єдиним відомим обмеженням застосування ізомальту є те, що споживання його більше ніж 15-20 г на добу може викликати послаблюючу дію [26, 27].

До переваг ізомальту як компоненту основи у складі льодяників відноситься профілактика карієсу. Адже при тривалому застосуванні цукру в ротовій порожнині бактерії зброджують вуглеводи з утворенням кислот, які потім «роз'їдають» зубну емаль і у людини розвивається карієс. Оскільки більшість мікроорганізмів, що живуть у порожнині рота, не можуть «харчуватися» ізомальтом, рівень рН залишається вище критичного рівня. Крім того, ізомальт не може служити структурним компонентом зубного нальоту і знижує інтенсивність його утворення, бо збільшує вміст кальцію на поверхні зубу [6, 24].

При виконанні роботи були встановлені фізико-хімічні властивості ізомальту: рН 3–10; щільність (істинна) – 1,52 г/см<sup>3</sup>; насипна щільність (до усадки) – 0,43–0,85 г/см<sup>3</sup> (залежить від марки продукту); насипна щільність (після усадки) – 0,48–0,70 г/см<sup>3</sup> (залежить від марки продукту); кут природного відкосу – 37–38 °С. Хімічна назва: О- $\alpha$ -D-глюкопиранозил-D-манніт. Молекулярна маса, брутто- і структурна формула ізомальту представлені на рис. 2.1.

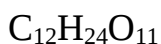
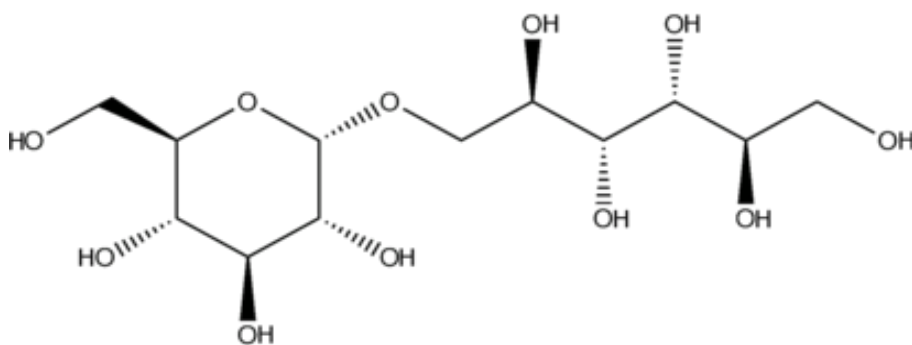


Рис. 2.1. Структурна формула ізомальту

Температура плавлення ізомальту близько 145 °С, у розплавленому стані він стає прозорим. Температура кипіння близько 180 °С, при подальшому нагріванні до 200 °С і вище ізомальт набуває карамельний аромат та золотисто-коричневий відтінок (за аналогією з карамелізацією цукру) [6].

Завдяки таким властивостям його використовують в екструзійних процесах при виготовленні кондитерської і фармацевтичної продукції, яка не розм'якшується і не липне до рук, що спрощує пакування. Продукти на основі ізомальту при зберіганні не змінюють колір та інші органолептичні показники [4, 6, 26].

Отже, для подальших дослідів нами був обраний ізомальт, але на ринку представлено багато його марок від різних виробників, таких як:

1. Німецька компанія «BENEO-Palatinit» є одним з провідних виробників ізомальту. Вона пропонує широкий асортимент продуктів, які включають ізомальт в якості підсолоджувача та фармацевтичного інгредієнта. Ізомальт марки «Isomalt ST-M» від BENEО має низьку гігроскопічність і значно нижчу, ніж цукор. Він практично не вбирає вологу за кімнатної температури і при відносно високій вологості приміщення. Запобігає злипанню льодяників, так що вироби можуть зберігатися у пакуванні протягом тривалого терміну зберігання [24]. На рис. 2.2 зображені результати вивчення гігроскопічності ізомальту, сорбітолу, цукрово-глюкозного і мальтозного сиропів.

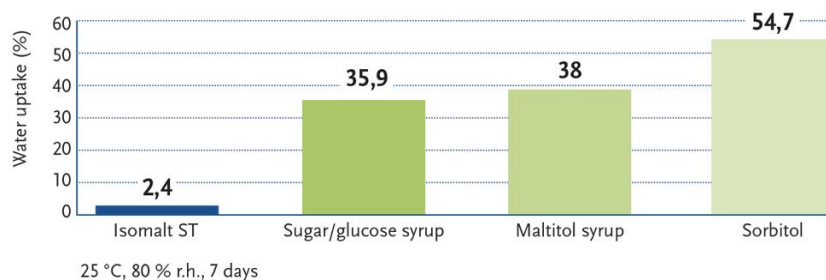


Рис. 2.2. Порівняння гігроскопічності ізомальту від BENEО  
(дослідження проведені виробником)

Ізомальт марки «GalenIQ»<sup>TM</sup> виробництва компанії «BENEO-Palatinit» являє собою суміш діастереоізомерів 1-О-а-D-глюкопіранозил-D-манітдигідрату (GPM) та 6-О-а-D-глюкопіранозил-D-сорбітолу (GPS), кожен з яких має чітку кристалічну структуру з розміром кристалів близько 200 мкм, тому використовується у виробництві таблеток і пресованих льодяників.

Ізомальт марки «Palatinose» виробництва компанії «BENEO-Palatinit» використовують для начинки і покриття жувальних гумок, у складі функціональних продуктів і напоїв та спортивному харчуванні [24, 26].

2. Американська компанія «Cargill» виготовляє ізомальт та інші продукти для харчової промисловості. Ізомальт марки «Каргілл-ЄС» має багато переваг не лише перед звичайним цукром, а й перед сахарозою. Він довше зберігається, не втрачаючи власних властивостей, містить на 50% менше калорій, має чудову стійкість до нагрівання та окислення. Навіть приготований за температури 180-190°, він залишається прозорим, його можна легко розплавити і використати повторно [23].

Властивості і призначення деяких марок ізомальту наведені в табл. 2.1.

*Таблиця 2.1*

**Порівняльна характеристика різних марок ізомальту**

| Характеристики                         | Марки ізомальту, країна виробника          |                                      |                                            |                                          |
|----------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------|
|                                        | Isomalt ST-M,<br>Німеччина                 | GalenIQ <sup>TM</sup> ,<br>Німеччина | Shape-it,<br>США                           | Palatinose,<br>Німеччина                 |
| Розчинність у 100 мл води при 20 °С, г | 45,0                                       | 42,0                                 | 40,0                                       | 40,0                                     |
| Температура плавлення, °С              | 145-150                                    | 145-150                              | 145-150                                    | 150-160                                  |
| Призначення (за даними виробників)     | Кондитерський декор, основа для льодяників | Наповнювач для прямого таблетування  | Кондитерський декор, основа для льодяників | Для покриття або начинки жувальної гумки |

Важливо враховувати, що ізомальт є більш здоровою альтернативою цукру, але все одно містить калорії і повинен вживатися з обережністю, особливо людям зі схильністю до гіперглікемії або іншими медичними проблемами [6, 23].

За кращими результатами фізико-хімічних і технологічних властивостей, описаних у багатьох наукових джерелах, доступністю та ціною, для подальшої експериментальної роботи були обрані ізомальти марок «Isomalt ST-M» і «Shape-it» від BENEО [24, 26].

### **2.1.2. Характеристика ефірних олій**

Ефірні олії – це рідини, що містить леткі хімічні сполуки рослин, є продуктами вторинного метаболізму рослин. Більше 17 500 видів квіткових і не тільки рослин виробляють їх, які надають їм характерний аромат і смак. Однак широкого застосування знайшли трохи більше 300 представників цього ряду. Найпопулярніші ефірні олії: лаванди, м'яти, олія чайного дерева, пачулі та евкаліпт [17, 20, 29].

Використовують ефірні олії у косметології, ароматології та медицині. За фармакологічним ефектом їх використовують в якості протизапальних (25%), антибактеріальних (21%), знеболювальних (16%), спазмолітичних (10%), місцевоподразнюючих (8%), рідше седативних (5%) засобів тощо [18, 19]. Антимікробні властивості ефірних олій є дуже важливі для вирішення проблеми швидко зростаючої стійкості мікроорганізмів до сучасних ліків.

Для профілактики і лікування неускладнених форм ГРЗ і ГРВІ як природні сполуки з вираженими антисептичними, протимікробними, відхаркувальними та протизапальними властивостями нами обрані ефірні олії, які добре вивчені і позитивно зарекомендували себе в терапевтичній практиці. Особливу увагу при виборі ефірних олій було приділено їхнім противірусним властивостям, бо віруси за останніми літературними даними є основними джерелами гострих респіраторно-вірусних захворювань [20].

**Ефірна олія евкаліпту шаровидного** (*Eucalyptus globulus* Labill) багата на такі сполуки як 1,8-цинеол (88%), що проявляє активність проти грипу A1 (H1N1) і HSV-1 *in vitro*, що пригнічує розмноження вірусів більш ніж на 96%, та безпосередньо інактивує вільні вірусні частки. Також ця сполука втручається в структури оболонки віріона, необхідні для проникнення в клітини-господарі. Структурна формула 1,8-цинеола зображена на рис. 2.3.

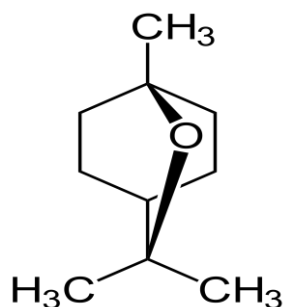


Рис. 2.3. Структурна формула 1,8-цинеола

Також до складу входять монотерпенові вуглеводні (до 17%), пінокарвеол (2-5%), пінокарвон (1-4%), аромадендрен (не більше 1,5%), терпинилацетат ацетат (не більше 1%), глобулол (від 0,8%) та ряд інших сполук. Ефірна олія евкаліпта більш активна проти грамнегативних бактерій, ніж грампозитивних бактерій [34]. Вона ще з давнини застосовується для санації носа, рота і горла при їх подразненні і запаленні.



Рис. 2.4. Зовнішній вигляд евкаліпту шаровидного

### **Ефірна олія розмарину лікарського (*Rosmarinus officinalis* L.).**

Препарати на його основі використовуються в медицині як антибактеріальні, антиоксидантні, антимутагенні та протизапальні засоби. До хімічного складу олії входять вербенон, мирцен,  $\beta$ - і  $\alpha$ - пінени, камфен, дипентен, борнілацетат, борнеол, камфора, линалилацетат, лімонен, олеанолова кислота, але головним компонентом ефірної олії листя розмарину є 1,8-цинеол [14, 15].

Вченими дослідницької лабораторії з контролю якості харчових продуктів у Тунісі проведені дослідження антимікробної активності ефірної олії розмарину. У своїх дослідках вони використовувалися мікроорганізми, які є найчастішими збудниками різноманітних інфекційних захворювань: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Micrococcus luteus*, *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Salmonella typhimurium*. Згідно результатам їхніх досліджень ефірна олія розмарину показала перспективність застосування рослини і її складових у харчовій та фармацевтичній промисловості як безпечний та економічно ефективний природний консервант для заміни токсичних синтетичних харчових добавок. Також ефірна олія розмарину виявляє виражену антибактеріальну активність проти таких мікроорганізмів, як *S. Epidermidis* та *K. Pneumoniae*. Олія розмарину продемонструвала протівірусну активність проти вірусів герпесу, ВІЛ, грипу та гепатиту А в дослідженнях у пробірках (*in vitro*) і на тваринах (*in vivo*) [32]. На рис. 2.5 зображений розмарин лікарський.



Рис. 2.5. Зовнішній вигляд розмарину лікарського

**Ефірна олія чебрецю звичайного** (*Thymus vulgaris* L.) складається з тимолу (близько 30 %), борнеолу, карвакролу (33—40 %), терпінену, цимолу, ліналоолу, гіркот, дубильних речовин, камеді, олеїнової й урсолової кислот, барвників, флавоноїдних глікозидів та смол. Вона характеризується сильними бактерицидними, протигрибковими і протипаразитарними властивостями. Проявляє противірусну активність відносно простого герпесу людини (HSV-1, ДНК-вірус), грипу типу А1 (H1N1), але найбільш важливий ефект олії чебрецю стосується бактерій. Науково встановлена активність ефірної олії чебрецю проти штамів  $\beta$ -гемолітичних стрептококів, що викликають гострий бактеріальний фарингіт і запалення горла [18, 31].



Рис. 2.6. Зовнішній вигляд чебрецю звичайного

**Ефірна олія м'яти перцевої** (*Mentha piperita*) хімічно складається з ментолу (до 60 %) та терпінен, що володіють спазмолітичною та знеболювальною дією, тимолу — протизапальна дія, розмаринова кислота та лимонен — антиоксидантна активність. Структурна формула ментолу зображена на рис. 2.7.

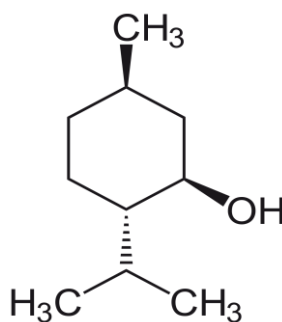


Рис. 2.7. Структурна формула ментолу

Олія м'яти показала високий рівень активності проти вірусу простого герпесу (HSV-1 і HSV-2). Широке використання олії перцевої м'яти пов'язано більше з приємним ароматом м'яти і відчуттям прохолоди, ніж з його антимікробними властивостями, що дозволяє впливати на органолептичні властивості лікарського засобу. Однак поєднання ефірних олій перцевої м'яти і евкаліпту проявляє синергізм і значну антибактеріальну активність щодо сталого золотистого стафілокока (MRSA) і ванкоміцин-резистентного ентерококу [18, 30, 34]. Ментол і терпени, які містяться в олії є потужними протимікробними і протизапальними сполуками, вони зменшують подразнення в горлі, що сприяє поліпшенню роботи дихальної та травної систем. Зовнішній вигляд м'яти перцевої зображений на рис. 2.8.



Рис. 2.8. Зовнішній вигляд м'яти перцевої

**Ефірна олія сосни** проявляє антисептичну, а також відхаркувальну дію, вона покращує стан хворого при бронхітах та гострих респіраторних захворюваннях. Складається з піненів, фелландренів, карену, лимонену, борнеолу, борнілацетату, каприлового альдегіду та ізоборнеолу. Але у подальшому ми її виключили із складу льодяників [18].



Рис. 2.9. Зовнішній вигляд сосни звичайної

## 2.2. Методи дослідження

При виконанні роботи для контролю якості отриманих льодяників використовувались фізико-хімічні та технологічні методи. При дослідженні технологічних параметрів використовували фармакопейні і загальноприйняті нефармакопейні методи, які описані у цьому підрозділі. За остаточний результат визначення приймали середнє арифметичне п'яти визначень, обчислених до десятих відсотка. Всі отримані результати статистично оброблені ( $P = 95 \%$ ,  $n = 5$ ) [1, 13].

**Опис.** Органолептично оцінювали зовнішній вигляд льодяників: форму, колір, прозорість, наявність бульбашок повітря, смак, запах. Геометричні розміри виміряли за допомогою штангенциркуля.

**Середня маса льодяників (ДФУ, п. 2.9.5).** 20 льодяників зважували кожен окремо з точністю до 0,001 г і розраховували середню масу. Відхилення середньої маси не мають перевищувати  $\pm 5 \%$  [1].

**Розчинення (ДФУ, п. 2.9.3).** В зв'язку з відсутністю прибору для визначення часу розчинення за ДФУ, досліди цього показника проводили наступним чином: в прозору склянку, яку поміщали у водяну баню, заливали 150-200 мл води з температурою  $37,0 \pm 0,5$  °C, додавали льодяник і перемішували з приблизною частотою 50 об/хв. Фіксували початковий, мінімальний і максимальний (повний) час розчинення льодяника. Льодяники мають розчинятися упродовж 30 хвилин [1].

**Вміст води (ДФУ, п. 2.8.17).** 0,50 г здрібненого на тонкий порошок льодянику поміщають у плоскодонну чашку або бюкс діаметром близько 50 мм і заввишки близько 30 мм і сушать у сушильній шафі при температурі від 100°C до 105 °C протягом 3 год. Бюкс охолоджують в ексікаторі над фосфору (V) оксидом Р або силікагелем безводним Р і зважують. Результат виражають у вагових відсотках [1].

**Зернистість.** Додатково до описаних тестів контролю якості, випробування льодяників включає тест на зернистість, який полягає в частковому розчиненні льодяника під проточною водою до видалення від

однієї третини до половини, після чого при протиранні між великим і вказівним пальцями не повинні відчуватися окремі частинки на поверхні льодяника.

Описані фізико-хімічні та технологічні методи дослідження забезпечують отримання достовірних та відтворюючих результатів наших дослідів.

## ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. У розділі наведені фармакологічні, фізико-хімічні і технологічні властивості декількох марок ізомальту.
2. На підставі встановлених властивостей для подальшої експериментальної роботи були обрані ізомальти марок «Isomalt ST-M» і «Shape-it» від компанії BENEО.
3. У розділі описані фармакологічні характеристики ефірних олій з вираженою бактерицидною, протівірусною та протизапальною дією.
4. Для профілактики і лікування неускладнених форм ГРЗ і ГРВІ як природні сполуки з вираженими антисептичними, протимікробними, відхаркувальними та протизапальними властивостями нами обрані ефірні олії.
5. Визначені методи досліджень та описані методики, необхідні для контролю якості модельних зразків льодяників на основі ізомальту з ефірними оліями.

## **РОЗДІЛ 3. РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ЛЬОДЯНИКІВ НА ОСНОВІ ІЗОМАЛЬТУ І ЕФІРНИХ ОЛІЙ**

### **3.1. Теоретичне обґрунтування лікарської форми та комбінації складових дієтичної добавки**

Розробка якісних, високоефективних та доступних для усіх шарів населення лікарських засобів є одним з актуальних завдань сучасної фармації та медицини. Одним з підходів вирішення цієї проблеми є фітопрепарати, які володіють низкою переваг перед синтетичними АФІ, а саме: безпечність, низька вірогідність алергічних реакцій, можливість використання у хворих літнього віку і дітей. Ми створювали дієтичну добавку так як досліди і документи для її введення на ринок значно простіші, але у майбутньому можливо при проходженні клінічних досліджень довести її ефективність, і перекваліфікувати у розряд ЛЗ.

Вибір ЛФ для подальшої розробки засобу для профілактики і лікування початкових форм ГРЗ має ґрунтуватися на вимогах, що висувуються до них:

- сповільнене і пролонговане вивільнення АФІ;
- максимальне всмоктування АФІ, що гарантує місцеву дію;
- безпечність, хімічна і фармакологічна індиферентність;
- доступні та недорогі за ціною основні АФІ і допоміжні речовини;
- нескладна технологія одержання і використання простого обладнання;
- низька собівартість одержаного засобу, яка буде гарантувати його невисоку роздрібну ціну і доступність усіх шарів населення, особливо в теперішній період воєнного стану в Україні.

Льодяники – зручна лікарська форма для профілактики і лікування ГРВІ. Вони містять одну дозу, мають пролонговану дію. Їх можливо використовувати дітям і людям похилого віку. Льодяники з ізомальту не чинять негативного впливу на зубну емаль і не викликають карієсу [13].

Після аналізу усіх складових наш погляд зупинився на льодяниках, які мають пролонговану терапевтичну дію завдяки повільному розчиненню у ротовій порожнині при розсмоктуванні; АФІ рівномірно розподілені у всій масі льодянику; ефективні, бо максимально вивільняють діючі речовини, технологія їх отримання нескладна; можливість використання у пацієнтів будь-якого віку. І нарешті, льодяники користуються великим попитом в аптеках [7, 13]. Більш детальне обґрунтування наведено у попередніх розділах роботи. Отже, усім висунутим вимогам відповідають льодяники, які були обрані для подальшої розробки ЛЗ.

За технологічним принципом льодяники поділяють на пресовані і формовані. Пресовані льодяники одержують шляхом пресуванням сухої льодяникової маси і частіше мають ромбоподібну форму. Льодяникову масу пресованих льодяників залежно від складу можуть отримувати, використовуючи суху або вологу грануляцію. Якщо склад містить незначну кількість інгредієнтів і має задовільні технологічні показники, тоді – методом прямого пресування. Вони непрозорі, діаметром понад 12,5 мм, з плоскою поверхнею і фаскою, масою більше 700 мг і мають високу стійкість до роздавлювання (понад 150 Н). Технологічний процес багатостадійний і потребує спеціалізованого устаткування [13].

Формовані льодяники одержують шляхом виливання (тобто формування) льодяникової маси у форми. Загальний технологічний процес виготовлення формованих льодяників на основі цукру складається з таких стадій: приготування карамельно-льодяникового сиропу, приготування льодяникової маси, формування льодяників, охолодження, фасування та пакування. АФІ додають під час охолодження льодяникової маси у вигляді розчину або суспензії, інколи додається операція глянсування. Технологічний процес їх отримання значно простіше, особливо якщо використовуються сучасні цукрозамінники. Формовані льодяники виготовляють різної форми, масою від 2,5 до 3,5 г, діаметром 2-2,5 мм. Такі льодяники відрізняються прозорістю або напівпрозорістю, і залежно від

складу або доданих барвників можуть мати різноманітний колір. Формовані льодяники користуються значним попитом хворих усіх вікових груп [13].

Зазвичай льодяники мають профілактичну спрямованість при простудних захворюваннях, вони полегшують кашель і біль у горлі, тому їх виготовляють з антибактеріальними, протизапальними, відхаркувальними, знеболюючими речовинами. Більш докладніша інформація з результатами дослідження ринку наведена у попередніх розділах роботи.

У ході маркетингових дослідів з'ясувалось, що значна кількість льодяників представлена у вигляді дієтичних добавок. Аналіз сучасної нормативно-реєстраційної документації свідчить, що вимоги до оформлення, виробництва і випуску ДД значно простіше, а виведення на фармацевтичний ринок дієтичних добавок з профілактичним напрямом дії менш затратні, тому було прийнято рішення — розробляти дієтичну добавку у вигляді формованих льодяників з природними сполуками, які вже добре вивчені, а їхнє використання ні у кого не викликає сумнів [2, 7, 35].

Склад вибраних біологічно активних сполук і допоміжних речовин буде представлений у наступному підрозділі.

### **3.2. Розробка складу формованих льодяників**

У попередніх розділах кваліфікаційної роботи було теоретично обґрунтовано вибір компонентів, а саме у якості основи для ДД було обрано ізомальт, як безпечний і технологічно зручний цукрозамінник нового покоління. При вживанні він не створює різких коливань цукру у крові, що дозволяє використовувати його людям хворим на діабет [6].

Ізомальт має невисоку температуру плавлення, добру розчинність, стабільність, сумісність з багатьма речовинами; він технологічний, тобто його можна декілька разів розплавляти без втрати структури і фізико-хімічних властивостей і знову охолоджувати. Разом з цим він не гігроскопічний, що збільшує термін придатності засобу. Завдяки таким

фізико-хімічним властивостям його останнім часом широко використовують у харчовій (кондитерській) і фармацевтичній галузі [23, 24, 26].

У своїй науковій роботі ми виготовляли льодяники з двох марок ізомальту: ізомальт марки «Isomalt ST-M» та марки «Isomalt Shape-it». У них близькі характеристики, але і відмінності, які слід враховувати виготовленні і вивченні стабільності льодяників з діючими речовинами. Теоретичне обґрунтування саме цих марок було наведено у розділі 2. На рис. 3.1 зображено гранули ізомальту марки «Isomalt ST-M».



Рис. 3.1. Зовнішній вигляд гранул ізомальту марки «Isomalt ST-M»

У якості активних фармацевтичних інгредієнтів ДД на підставі аналізу сучасних літературних джерел, нами були обрані ефірні олії. Позитивні характеристики і властивості, широта застосування, природне походження зумовлює наш вибір [7, 14, 15, 16, 17, 20, 29].

До складу льодяників ми включили ефірні олії евкаліпту шаровидного, розмарину лікарського, м'яти перцевої і чебрецю звичайного, бо вони володіють потрібними нам вираженими антисептичними, протимікробними і противірусними, відхаркувальними та протизапальними властивостями. Ефірні олії названих рослин діють на широкий спектр збудників різних інфекцій і при сумісній присутності виявляють синергічну дію, тому у їх присутності ЛЗ не потребує введення консервантів. Крім того, це природні сполуки, які добре зарекомендували себе для профілактики і лікування ГРЗ і ГРВІ в інших ЛФ [2, 7]. Теоретичне обґрунтування саме цих ефірних олій було наведено у розділі 2.

З вивчених нами українських та іноземних наукових джерел стосовно терапевтичної і безпечної дози ефірних олій, оптимальною кількістю для евкаліпту шаровидного – 0,75%, розмарину лікарського – 1,5%, м'яти перцевої – 0,7% і чебрецю звичайного – 1,5%. При визначенні кількості ефірних олій у складі льодяників враховували їхню леткість [29, 30, 31, 32, 33, 34].

На підставі зазначеного вище матеріалу пропонується три склади льодяників з ефірними оліями, один з яких у подальшому буде рекомендований для лікування та профілактики гострих респіраторних захворювань верхніх дихальних шляхів. Якісні і кількісні склади льодяників наведені у таблиці 3.1.

*Таблиця 3.1*

**Співвідношення компонентів у складах модельних льодяників**

| Найменування компонентів   | Склад 1               |                                           | Склад 2 |                                           | Склад 3 |                                           |
|----------------------------|-----------------------|-------------------------------------------|---------|-------------------------------------------|---------|-------------------------------------------|
|                            | Кількість компонентів |                                           |         |                                           |         |                                           |
|                            | г/мл                  | %                                         | г/мл    | %                                         | г       | %                                         |
| Ефірна олія розмарину      | 0,045                 | 1,5                                       | 0,045   | 1,5                                       | 0,045   | 1,5                                       |
| Ефірна олія евкаліпту      | 0,022                 | 0,75                                      | 0,022   | 0,75                                      | 0,022   | 0,75                                      |
| Ефірна олія чебрецю        | 0,045                 | 1,5                                       | 0,045   | 1,5                                       | 0,045   | 1,5                                       |
| Ефірна олія м'яти перцевої | 0,020                 | 0,70                                      | 0,020   | 0,70                                      | 0,020   | 0,70                                      |
| Ізомальт марки «Shape-it»  | 2,868                 | 95,55                                     | -       | -                                         | -       | -                                         |
| Ізомальт марки «ST-M»      | -                     | -                                         | 2,868   | 95,55                                     | 2,868   | 95,55                                     |
| Етанол 90%-вий             | 0,02                  | Видаляється у ході технологічного процесу | 0,02    | Видаляється у ході технологічного процесу | 0,02    | Видаляється у ході технологічного процесу |
| Вода очищена               | -                     | -                                         | 2,0     |                                           | -       | -                                         |
| Маса одного льодяника      | 3,00                  | 100,0                                     | 3,00    | 100,0                                     | 3,00    | 100,0                                     |

Сумісність даних речовин є достатньо вивченою, що гарантує безпечність їх використання у дієтичній добавці [18]. Маса одного льодяника становить 3,0 г, так як вона оптимальна для формованих льодяників, а також достатня для введення необхідної кількості ефірних олій, що будуть виявляти терапевтичну дію проти патогенних збудників [7, 13].

### **3.3. Розробка технології виготовлення льодяників**

#### **3.3.1. Одержання формованих льодяників у лабораторних умовах**

Отримання льодяників наведених складів проводили за технологіями, які незначно відрізняються, що обумовлено присутністю води у складі №2.

Технологія виготовлення льодяників за складами №1 і №3 в лабораторних умовах: розраховану кількість ізомальту марок «ST-M» та «Shape-it» розплавляли при температурі 145-150 °C, повільно перемішуючи. Розплавлена маса стає прозорою і не має містити будь-яких механічних або хімічних домішок. Далі її охолоджували до температури 80-85 °C і при повільному перемішуванні вводили спиртовий розчин ефірних олій.

Готову суміш розливали у силіконові форми або можна формувати льодяники власноруч. Після цього силіконові форми охолоджували на повітрі при кімнатній температурі до затвердіння і діставали готові льодяники, якість яких вивчали відповідно до нормативної документації.

Ця технологія виробництва льодяників нескладна, що дозволяє легко її відтворити навіть у домашніх умовах.

Технологія виготовлення льодяників за складом №2 в лабораторних умовах декілька відрізнялася: розраховану кількість ізомальту марки «ST-M» розчиняли у невеликій кількості води при перемішуванні, далі сироп ізомальту упарювали до залишкової вологості 4-5 % при температурі від 140 до 160 °C. Упродовж уварювання льодяникової маси необхідно ретельно слідкувати за температурою за допомогою термометра з діапазоном вимірювання від 100 до 200 °C і ціною поділки 1 °C. При подальшому нагріванні до 200 °C ізомальт набуває карамельний аромат та золотисто-коричневий відтінок (за аналогією з карамелізацією цукру), але не розкладається, як маса на цукрово-глюкозному сиропі.

В лабораторних умовах можна перевірити готовність льодяникової маси, для чого у склянку з холодною водою капають краплю маси. Якщо маса готова, то крапля одразу стає твердою, негнучкою і ламкою.

Далі масу охолоджували до температури 80-85 °С і при повільному перемішуванні упродовж 20-30 с вводили спиртовий розчин ефірних олій. Готову суміш розливали у силіконові форми, які охолоджували на повітрі при кімнатній температурі до затвердіння і діставали готові льодяники, які теж вивчали відповідно до нормативної документації. На рис. 3.2. зображені одержані льодяники, якість яких ми вивчали.



а



б

Рис.3.2. Одержані льодяники: а — з ізомальту марки «Isomalt ST-M» без ефірних олій; б — льодяник з ефірними оліями складу №3

Результати дослідження отриманих льодяників представлені у табл. 3.2.

*Таблиця 3.2*

**Результати якості виготовлених льодяників різних складів**

| Показники<br>(нормовані)                    | Склад 1                                                                                      | Склад 2                                                                       | Склад 3                                                                   |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Органолептичні<br>властивості<br>льодяників | Світло-жовті<br>напівпрозорі, з<br>характерним<br>запахом ефірних<br>олій, незначно<br>липки | Світло-коричневі<br>напівпрозорі, з<br>характерним<br>запахом ефірних<br>олій | Світло-жовті<br>напівпрозорі, з<br>характерним<br>запахом ефірних<br>олій |

Продовження таблиці 3.2

| 1                                | 2                                                            | 3                                                            | 4                                                            |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Зовнішній вигляд                 | з рівними краями і поверхнею, без тріщин і бульбашок повітря | з рівними краями і поверхнею, без тріщин і бульбашок повітря | з рівними краями і поверхнею, без тріщин і бульбашок повітря |
| Середня маса<br>(3,00 ± 0,15) г  | 3,00 ± 0,12 г                                                | 2,95 ± 0,19 г                                                | 3,00 ± 0,09 г                                                |
| Час розчинення,<br>(біля 30 хв.) | 16,3 ± 0,5 хв.                                               | 20,6 ± 0,4 хв.                                               | 24,3 ± 0,6 хв.                                               |
| Зернистість<br>(відсутня)        | відсутня                                                     | спостерігається зернистість                                  | відсутня                                                     |
| Вологість<br>(4–9 %)             | 5,4 ± 0,5 %                                                  | 4,9 ± 0,3 %                                                  | 4,6 ± 0,4 %                                                  |
| pH<br>(6,5–7,8)                  | 7,1 ± 0,2 %                                                  | 6,6 ± 0,4 %                                                  | 6,8 ± 0,3 %                                                  |

Льодяники складу №1 мали незначну липкість, що свідчить про найвищу залишкову вологу серед інших зразків, а це може привести до ускладнень їх фасуванні. Зразки складів №2 і №3 мали, на наш погляд, оптимальну вологість. У льодяників складу №2 спостерігалась зернистість, що є недопущеним показником. Крім того, окремі зразки складу №2 не відповідали нормативним показникам за середньою масою. За іншими показниками усі склади відповідали показникам, що вивчали.

Отже, льодяники складу №3 – це кращий варіант для дієтичної добавки. Він має найбільший час розчинення, що дуже добре для повільного розсмоктування льодяника. Льодяники цього складу мають максимальний час контакту із слизовою оболонкою рота, що гарантує пролонгований терапевтичний ефект. Тому далі у нашій роботі ми працювали саме зі складом №3.

### 3.3.2. Опис технології виробництва льодяників у промислових умовах

Технологічний процес приготування формованих льодяників на основі ізомальту у промислових умовах складається, як правило, з наступних стадій: підготовка сировини, приготування льодяникової маси, її охолодження; введення ефірних олій; формування льодяників; охолодження льодяників; фасування й пакування готової продукції [13].

До початку виробництва проводять санітарну підготовку, яка включає санітарну підготовку виробничих приміщень і очищення обладнання. Їх проводять згідно зі стандартними операційними процедурами. Обов'язково санітарну підготовку приміщень та очищення обладнання проводять після завершення процесу попередньої серії та перед проведенням нового циклу технологічного процесу. Дані про підготовку/очищення вносять до протоколів Досьє на серію, а саме: після якого лікарського засобу здійснюється підготовка/очищення, дата і час проведення, назва дезінфікуючого розчину та його концентрація, номер зміни, ім'я виконавця операції. Після завершення очищення обладнання відбирають проби промивних вод для контролю за фізико-хімічними показниками, результати випробувань вносять до протоколів очищення обладнання [8, 9].

Під час виробництва льодяників використовують сировину, яка пройшла вхідний контроль якості і відповідає всім показникам якості. Проби відбирають з кожної партії (серії) сировини. Результати контролю фіксують в аналітичних листах, які входять до складу Досьє на серію лікарського засобу. У разі відповідності якості сировини вимогам чинної специфікації, її передають на дільницю виробництва. Транспортування сировини здійснюється у вторинному пакуванні.

На рис. 3.3 представлена технологічна схема виробництва формованих льодяників в промислових умовах. На схемі сірим кольором відмічені критичні стадії і параметри технологічного процесу [9].

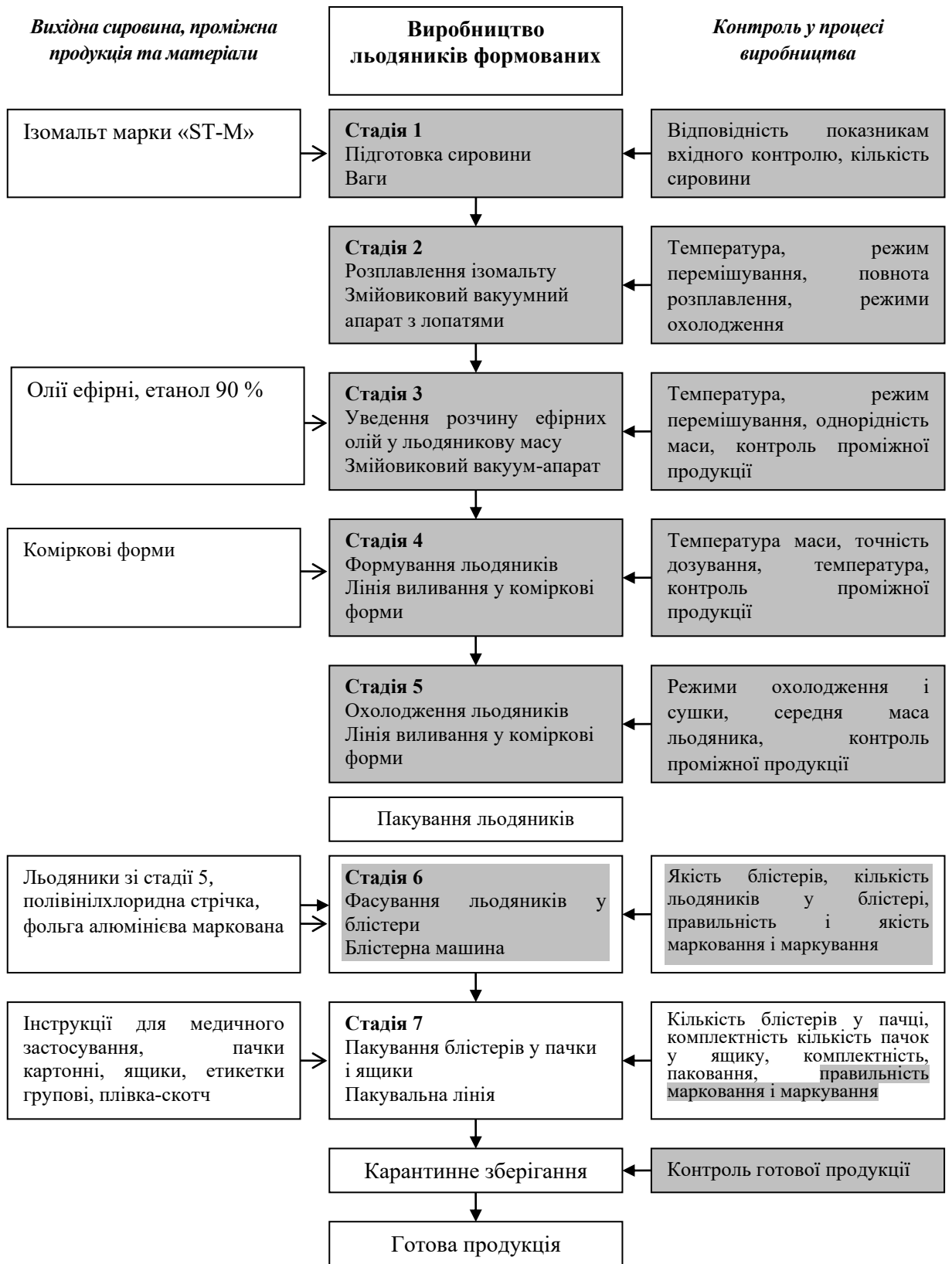


Рис. 3.3. Технологічна схема виробництва формованих льодяників

Зважування сировини потрібно проводити у приміщеннях класу чистоти не нижче D [8, 9, 10]. Приміщення для зважування мають бути оснащені локальною витяжною системою для запобігання контамінації сировини. Для зважування ізомальту використовують марковану тару з полімерних матеріалів, яка щільно закривається. Зважування треба проводити на відкаліброваних електронних вагах із вбудованим принтером для друку протоколів зважування, які вклеюють у протокол серії.

Зважений ізомальт помішають у змішувальний вакуумний апарат з лопатями або сироповарний котел з оболонкою і при температурі  $150 \pm 5$  °C і повільному перемішуванні розплавляють до однорідного стану. Масу охолоджують до  $80 \pm 5$  °C і при повільному перемішуванні уводять розчин ефірних олій у 90 % етанолі. Готову масу передають на формувальну машину для виливання у підготовлені форми.

Сформовані льодяники охолоджують до затвердіння, інколи застосовують глянсування для блиску поверхні, після чого їх можна фасувати і пакувати. Сучасним первинним пакуванням для льодяників ми пропонуємо блістерне пакування з полімерних або комбінованих плівкових матеріалів, яке забезпечить герметичність засобу, зручність використання і сучасний товарний вигляд. Блістерне пакування попереджує випаровування ефірних олій, забезпечує мікробіологічну чистоту, запобігає зволоженню льодяників при зберіганні. Якісні блістери пакують разом з інструкцією медичного застосування у марковані пачки картонні, а пачки у гофроящики, на які наклеюють етикетки групові. Готову продукцію тимчасово зберігають на карантинному складі [10].

На кожній стадії технологічного процесу необхідно контролювати критичні параметри: температуру, тиск пари в апаратах, режим перемішування, режими охолодження, час процесів. Також контролюють повноту розплавлення і однорідність маси ізомальту, яка має бути прозора світло-жовтого кольору, але після введення ефірних олій льодяникова маса

становиться напівпрозорою. Після охолодження напівпродукту контролюють зовнішній вигляд, розмір і середню масу льодяників та інші показники [8].

По закінченню технологічного процесу виробництва препарату здійснюють відбір проб для повного аналізу одержаної продукції за всіма показниками якості, що наведені в нормативній документації.

Льодяники контролюють за наступними показниками якості: опис, зернистість, ідентифікація, однорідність дозованих одиниць або однорідність маси, середня маса, час розчинення, рН, втрата маси при висушуванні або вміст води, мікробіологічна чистота, кількісне визначення АФІ [1, 13].

Після отримання задовільного висновку контролю якості, видається сертифікат якості, далі уповноважена особа дає дозвіл на реалізацію готової продукції, яку передають на склад готової продукції.

#### **3.4. Вивчення стабільності льодяників у процесі зберігання**

Після одержання формованих льодяників в лабораторних умовах було вирішено вивчити стабільність трьох модельних серіях льодяників [11].

Для перевірки стабільності і з'ясування часу зберігання, льодяники кожної серії зберігали у щільно закупорених скляних контейнерах при температурі 15-20 °С, без впливу прямого сонячного світла, і у відповідний термін перевіряли їх за наведеними показниками [10]. Методики визначення якісних характеристик наведені у відповідному підрозділі розділу 2.

Якість льодяників 3-х серій складу № 3 досліджували через 1, 3, 6, 12 місяців зберігання [11]. Результати цих досліджень наведені в табл. 3.3.

Таблиця 3.3

**Результати вивчення основних показників якості льодяників  
залежно від часу зберігання**

| Параметри якості | Нормативні показники                                                                                                | Терміни зберігання           |                           |                           |                           |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
|                  |                                                                                                                     | 1 міс.                       | 3 міс.                    | 6 міс.                    | 12 міс.                   |
| Опис льодяників  | Світло-жовті, напівпрозорі з рівними краями і поверхнею, без тріщин і бульбашок, з характерним запахом ефірних олій | <i>Серія 1</i><br>Відповідає | <i>Серія 1</i><br>Відпов. | <i>Серія 1</i><br>Відпов. | <i>Серія 1</i><br>Відпов. |
|                  |                                                                                                                     | <i>Серія 2</i><br>Відповідає | <i>Серія 2</i><br>Відпов. | <i>Серія 2</i><br>Відпов. | <i>Серія 2</i><br>Відпов. |
|                  |                                                                                                                     | <i>Серія 3</i><br>Відпов.    | <i>Серія 3</i><br>Відпов. | <i>Серія 3</i><br>Відпов. | <i>Серія 3</i><br>Відпов. |
| Зернистість      | Має бути відсутня                                                                                                   | <i>Серія 1</i><br>Відповідає | <i>Серія 1</i><br>Відпов. | <i>Серія 1</i><br>Відпов. | <i>Серія 1</i><br>Відпов. |
|                  |                                                                                                                     | <i>Серія 2</i><br>Відповідає | <i>Серія 2</i><br>Відпов. | <i>Серія 2</i><br>Відпов. | <i>Серія 2</i><br>Відпов. |
|                  |                                                                                                                     | <i>Серія 3</i><br>Відповідає | <i>Серія 3</i><br>Відпов. | <i>Серія 3</i><br>Відпов. | <i>Серія 3</i><br>Відпов. |
| Середня маса     | 3,00 ± 0,15 г                                                                                                       | <i>Серія 1</i><br>Відповідає | <i>Серія 1</i><br>Відпов. | <i>Серія 1</i><br>Відпов. | <i>Серія 1</i><br>Відпов. |
|                  |                                                                                                                     | <i>Серія 2</i><br>Відповідає | <i>Серія 2</i><br>Відпов. | <i>Серія 2</i><br>Відпов. | <i>Серія 2</i><br>Відпов. |
|                  |                                                                                                                     | <i>Серія 3</i><br>Відповідає | <i>Серія 3</i><br>Відпов. | <i>Серія 3</i><br>Відпов. | <i>Серія 3</i><br>Відпов. |
| Час розчинення   | Не більш 30 хв.                                                                                                     | <i>Серія 1</i><br>Відповідає | <i>Серія 1</i><br>Відпов. | <i>Серія 1</i><br>Відпов. | <i>Серія 1</i><br>Відпов. |
|                  |                                                                                                                     | <i>Серія 2</i><br>Відповідає | <i>Серія 2</i><br>Відпов. | <i>Серія 2</i><br>Відпов. | <i>Серія 2</i><br>Відпов. |
|                  |                                                                                                                     | <i>Серія 3</i><br>Відповідає | <i>Серія 3</i><br>Відпов. | <i>Серія 3</i><br>Відпов. | <i>Серія 3</i><br>Відпов. |
| pH               | 6,5–7,8                                                                                                             | <i>Серія 1</i><br>Відповідає | <i>Серія 1</i><br>Відпов. | <i>Серія 1</i><br>Відпов. | <i>Серія 1</i><br>Відпов. |
|                  |                                                                                                                     | <i>Серія 2</i><br>Відповідає | <i>Серія 2</i><br>Відпов. | <i>Серія 2</i><br>Відпов. | <i>Серія 2</i><br>Відпов. |
|                  |                                                                                                                     | <i>Серія 3</i><br>Відповідає | <i>Серія 3</i><br>Відпов. | <i>Серія 3</i><br>Відпов. | <i>Серія 3</i><br>Відпов. |
| Волого-вміст     | 4–9 %                                                                                                               | <i>Серія 1</i><br>Відповідає | <i>Серія 1</i><br>Відпов. | <i>Серія 1</i><br>Відпов. | <i>Серія 1</i><br>Відпов. |
|                  |                                                                                                                     | <i>Серія 2</i><br>Відповідає | <i>Серія 2</i><br>Відпов. | <i>Серія 2</i><br>Відпов. | <i>Серія 2</i><br>Відпов. |
|                  |                                                                                                                     | <i>Серія 3</i><br>Відповідає | <i>Серія 3</i><br>Відпов. | <i>Серія 3</i><br>Відпов. | <i>Серія 3</i><br>Відпов. |

Як видно з таблиці, усі показники трьох серій льодяників відповідають вимогам якості і за час дослідження упродовж 12 місяців не змінили їх. Вологовміст важливий показник, якій відповідає за липкість і товарний вигляд льодяників. У дослідах вологовміст складав близько 4-4,5 % (як у ізомальту обраної марки). Це свідчить, що термін придатності досліджуваних льодяників буде практично дорівнювати терміну придатності ізомальту. Для отримання остаточних результатів подальші досліди будуть подовжені.

Спираючись на вище наведене, нами був запропонований остаточний склад формованих льодяників для оромукозного застосування під умовною назвою «Розмаліпт», який наведений в таблиці 3.4.

*Таблиця 3.4*

**Остаточний склад льодяників під умовною назвою «Розмаліпт»**

| Найменування               | Кількість на один льодяник |                                           | Функціональне призначення     |
|----------------------------|----------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------|
|                            | г                          | %                                         |                               |
| Ефірна олія розмарину      | 0,045                      | 1,5                                       | Протимікробна і протизапальна |
| Ефірна олія евкаліпту      | 0,022                      | 0,75                                      | Протимікробна і протівірусна  |
| Ефірна олія чебрецю        | 0,045                      | 1,5                                       | Протимікробна і протизапальна |
| Ефірна олія м'яти перцевої | 0,020                      | 0,70                                      | Протимікробна і протизапальна |
| Етанол 90%-вий             | 0,02                       | Видаляється в ході технологічного процесу | Розчинник ефірних олій        |
| Ізомальт марки «ST-M»      | 2,868                      | 95,55                                     | Формоутворювальна речовина    |
| Маса льодяника             | 3,00                       | 100,0                                     |                               |

Таким чином, в результаті проведених досліджень були розроблені склад і технологія виготовлення льодяників без цукру на основі ізомальту з додаванням комплексу ефірних олій, які проявляють антибактеріальну, антивірусну і протизапальну дію. У подальшому при одержанні задовільних результатів зберігання, розроблені льодяники можуть бути рекомендовані для лікування та профілактики гострих респіраторних захворювань верхніх

дихальних шляхів. Розроблені склад і технологія їх виготовлення можуть бути запропоновані до впровадження у промислове виробництво на одному із вітчизняних підприємств.

### **ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3.**

1. На початку розділу для подальшої розробки засобу для профілактики і лікування початкових форм ГРЗ та враховуючи вимоги до оромукозних препаратів, було обрано лікарську форму у вигляді формованих льодяників.

2. На підставі проведеного аналізу наукових джерел інформації теоретично обґрунтована комбінація формоутворювальних і діючих речовин та їхня концентрація у дієтичній добавці. Розроблені 3 склади для вивчення.

3. Результати вивчених технологічних властивостей дозволило обрати склад №3 для подальших досліджень.

4. Розроблена технологія одержання формованих льодяників в лабораторних і промислових умовах.

5. Складена технологічна схема одержання формованих льодяників, визначені критичні стадії і параметри технологічного процесу.

6. Вивчені якісні показники льодяників на 3-х модельних зразках, що дозволили визначені стабільність складу протягом 12 місяців. Для отримання остаточних результатів подальші дослідження будуть продовжені.

7. За результатами досліджень визначений остаточний склад льодяників з комплексом ефірних олій.

## ВИСНОВКИ

1. Проведені маркетингові дослідження свідчать, що розробка льодяників з ефірними оліями є актуальною, оскільки на ринку існує попит на засоби для профілактики і лікування початкових форм ГРЗ. За рекомендаціями ВООЗ профілактика ГРВІ є надзвичайно важливою в ХХІ сторіччі, що підтверджує актуальність обраної мети.

2. На підставі аналізу наукової літератури обрано комплекс ефірних олій з вираженою бактерицидною та протизапальною дією. В якості основи вибраний ізомальт марки «ST-M», що дає можливість споживати розроблений засіб хворим на цукровий діабет.

3. Проведені дослідження ринку і властивостей компонентів дієтичної добавки дозволили обрати лікарську форму – льодяники з ефірними оліями і визначити її остаточний склад.

4. У другому розділі наведені фізико-хімічні і фармакологічні властивості складових дієтичної добавки та методи, що використовували для дослідження в роботі.

5. Враховуючи особливості обраних АФІ, обґрунтована можливість розробки технології виробництва дієтичної добавки.

6. Розроблена лабораторна технологія виробництва льодяників з ефірними оліями, описана промислова технологія, складена технологічна схема промислового виробництва, запропоноване необхідне виробниче обладнання, вказані критичні показники і стадії технологічного процесу.

7. Вивчені якісні показники льодяників на 3-х модельних зразках, що дозволили визначені стабільність складу протягом не менше 12 місяців.

8. На підставі результатів експериментальних досліджень розроблена дієтична добавка, яка може бути рекомендована для профілактики і лікування неускладнених гострих респіраторних захворювань верхніх дихальних шляхів.

9. Результати досліджень були оприлюднені на наукових конференціях: за доповідь одержаний диплом 1-го ступеня, сертифікати участі, надруковані тези, які представлені у додатках кваліфікаційної роботи.

10. Розроблені склад і технологія їх виготовлення можуть бути запропоновані до впровадження у промислове виробництво на вітчизняних підприємствах.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Державна фармакопея України : в 3 т. / 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. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist> (дата звернення: 30.10.2023).
3. Диспансерна допомога при важких гострих респіраторних інфекціях. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-care-of-severe-acute-respiratory-infections-tool-kit> (дата звернення: 23.03.2024).
4. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студентів вищ. фармацевт. навч. закл. / О. А. Рубан та ін.; за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2016. 720 с.
5. ДСТУ 8302:2015. Бібліографічне посилання. Загальні положення та правила складання [Чинний від 2016-07-01.]. Вид. офіц. Київ : ДП «УкрНДНЦ», 2016. 16 с. URL: <http://lib.pnu.edu.ua/files/dstu-8302-2015.pdf> (дата звернення 10.09.2022).
6. Ізомальт. URL: <https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%86%D0%B7%D0%BE%D0%BC%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D1%82> (дата звернення: 23.03.2024).
7. Компендіум. Лікарські препарати України. URL: <https://compendium.com.ua/uk/> (дата звернення: 10.10.2023).
8. Лікарські засоби Валідація процесів : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.5 : 2016. Київ : МОЗ України, 2016. 31 с.
9. Лікарські засоби. Належна виробнича практика: настанова СТ-МОЗУ 42-4.0:2020. URL: [https://www.dls.gov.ua/wp-content/uploads/2020/05/Настанова-СТ-Н-МОЗУ-42-4.0\\_2020.pdf](https://www.dls.gov.ua/wp-content/uploads/2020/05/Настанова-СТ-Н-МОЗУ-42-4.0_2020.pdf) (дата звернення: 18.03.2024).
10. Лікарські засоби. Належна практика зберігання: настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.1:2011. URL: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines->

uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-5-1-2011/  
(дата звернення: 21.03.2024).

11. Лікарські засоби. Настанова з якості. Випробування стабільності : настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004. URL: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-3-3-2004/> (дата звернення: 10.03.2024).

12. Національний портал про здоров'я. URL: <https://ukrhealth.net/shho-take-arterialna-gipertenziya/> (дата звернення: 18.01.2024).

13. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підруч. для студентів вищ. навч. фармацевт. закл. (фармацевт. ф-тів) / С. В. Гладух та ін. Харків : НФаУ : Оригінал, 2016. 632 с.

14. Сайко І. В. Використання ефірних олій у складі льодяників для лікування захворювань верхніх дихальних шляхів. *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження* : матеріали III міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 2 квітня 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 172–173.

15. Січкарь А. А. Актуальність і перспективність використання ефірної олії розмарину у складі льодяників для лікування респіраторних захворювань. *Актуальність питання клінічної фармакології та клінічної фармації* : матеріали міжнар. наук.-практ. internet-конф., м. Харків, 3 черв. 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. 125 с.

16. Січкарь А. А. Створення льодяників для лікування гострих респіраторних захворювань верхніх дихальних шляхів. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 5 бер. 2020 р. Тернопіль : ТНМУ, 2020. С. 123–124.

17. Сучасна фітотерапія : навч. посіб. / С. В. Гарна та ін. Харків : «Друкарня Мадрид», 2016. 580 с.

18. Фармакогнозія : базовий підруч. для студ. вищ. фармацевт. 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 / НАН України, НАМН України, НФаУ ; ред. рада В. П. Черних (голова), І. М. Перцев ; ред-упоряд.: С. В. Андрущенко, С. А. Нежуріна, Д. В. Литкін. 3-тє вид., допов. Київ : Моріон, 2016. 1952 с.

20. Фітотерапія. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <http://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/406/fitoterapiya> (дата звернення: 10.03.2024).

21. Фурман І. А. Обґрунтування розробки складу і технології льодяників на основі ізомальту. *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження* : матеріали VI міжнар. наук.-практ. internet-конф., м. Харків 12 квітня 2024 р. Харків : НФаУ, 2024. С. 184–185.

22. Центр громадського здоров'я МОЗ України. URL: <http://medstat.gov.ua/ukr/statdan.html> (дата звернення: 18.10.2023).

23. Dawn Sucrea Shape (Isomalt). URL: [www.suppliree.com/shop/bake00681-dawn-sucrea-shape-isomalt-32231](http://www.suppliree.com/shop/bake00681-dawn-sucrea-shape-isomalt-32231) (Date of access: 15.02.2024).

24. Isomalt. The Naturally Sourced Sugar Replacer. URL: <https://www.beneo.com/human-nutrition/human-nutrition-products/functional-carbohydrates/isomalt> (Date of access: 15.02.2024).

25. Call for urgent agreement on international deal to prepare for and prevent future pandemics. URL: <https://www.who.int/news/item/20-03-2024-call-for-urgent-agreement-on-international-deal-to-prepare-for-and-prevent-future-pandemics> (Date of access: 15.02.2024).

26. Isomalt. Calorie Control Council. URL: <https://caloriecontrol.org/isomalt/> (Date of access: 15.02.2024).

27. World Health Organization. Diabetes. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> (Date of access: 20.01.2024).
28. World Health Organization. WHO. URL: <http://www.who.int> (Date of access: 20.01.2024).
29. Kinnier S. Natural Preservatives (Botanical Skin Works). URL: <https://www.sharon-labs.com/knowledge/> (Date of access: 20.01.2024).
30. Peppermint Oil. URL: <https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/peppermint-oil> (Date of access: 15.02.2024).
31. Acute and Repeated 28-Day Oral Dose Toxicity Studies of *Thymus vulgaris* L. Essential Oil in Rats URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6629444/> (Date of access: 15.02.2024).
32. Rosemary (*Salvia rosmarinus*): Health-promoting benefits and food preservative properties. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8513767/#:~:text=The%20European%20Food%20Safety%20Authority,day%20of%20CL%20plus%20CA> (Date of access: 15.02.2024).
33. Toxicological safety assessment of essential oils used as food supplements to establish safe oral recommended doses. URL: [https://www.researchgate.net/publication/355270373\\_Toxicological\\_safety\\_assessment\\_of\\_essential\\_oils\\_used\\_as\\_food\\_supplements\\_to\\_establish\\_safe\\_oral\\_recommended\\_doses](https://www.researchgate.net/publication/355270373_Toxicological_safety_assessment_of_essential_oils_used_as_food_supplements_to_establish_safe_oral_recommended_doses) (Date of access: 15.02.2024).
34. Safety Assessment of *Eucalyptus globulus* (Eucalyptus). Derived Ingredients as Used in Cosmetics. URL: <https://www.cir-safety.org/sites/default/files/eucalyptus.pdf> (Date of access: 15.02.2024).
35. DrugBank. URL: <https://go.drugbank.com/> (дата звернення: 11.02.2024).

# ДОДАТКИ

## ДОДАТОК А



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

# ДИПЛОМ

## I СТУПЕНЯ

нагороджується

**Фурман Ірина**

у секційному засіданні студентського наукового товариства кафедри  
технологій фармацевтичних препаратів

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

В.о. ректора  
Національного фармацевтичного  
університету



Алла КОТВИЦЬКА

17-19 квітня 2024 р.  
м. Харків





МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК ВИЩОЇ ОСВІТИ УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА ФАРМАКОГНОЗІЇ ТА НУТРИЦІОЛОГІЇ

# СЕРТИФІКАТ

№ 169

Цим засвідчується, що

**Фурман І. А.**

брав(ла) участь у роботі VI Міжнародної  
науково-практичної Інтернет-конференції

**"СУЧАСНІ ДОСЯГНЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ НАУКИ  
В СТВОРЕННІ ТА СТАНДАРТИЗАЦІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ  
І ДІЄТИЧНИХ ДОБАВОК, ЩО МІСТЯТЬ КОМПОНЕНТИ  
ПРИРОДНОГО ПОХОДЖЕННЯ"**

(тривалість - 6 годин)

12 квітня 2024 р., м. Харків, Україна

В.о. ректора НФаУ  
д. фарм. н., проф.

Проректор з науково-педагогічної  
роботи НФаУ, д. фарм. н., проф.

Завідувач кафедри фармакогнозії  
та нутриціології НФаУ, д. фарм. н., проф.



*Алла Котвицька*

*Інна Володимирова*

*Вікторія Кисличенко*

Алла КОТВИЦЬКА

Інна ВЛАДИМИРОВА

Вікторія КИСЛИЧЕНКО

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК ВИЩОЇ ОСВІТИ УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА ФАРМАКОГНОЗІЇ ТА НУТРИЦІОЛОГІЇ

**СУЧАСНІ ДОСЯГНЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ НАУКИ  
В СТВОРЕННІ ТА СТАНДАРТИЗАЦІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ  
І ДІЄТИЧНИХ ДОБАВОК, ЩО МІСТЯТЬ КОМПОНЕНТИ  
ПРИРОДНОГО ПОХОДЖЕННЯ**

**Матеріали VI Міжнародної науково-практичної  
інтернет-конференції**

12 квітня 2024 року  
м. Харків

Харків  
2024

|                                                                                                                                                                                                          |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| ВИКОРИСТАННЯ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН<br>МИЛЬНОГО ДЕРЕВА ПЛЮДІВ У СКЛАДІ ШАМПУНІВ<br><i>Федоровська М.І., Павляшик О.С.</i> .....                                                                     | 179 |
| РОЗРОБЛЕННЯ ФІТОДОБАВОК ДЛЯ ПОКРАЩЕННЯ СМАКУ ТА<br>АРОМАТУ БЕЗАЛКОГОЛЬНИХ НАПОЇВ<br><i>Федько Л.А., Шевченко Т.Л., Глущенко Л.А.</i> .....                                                               | 181 |
| <i>DUNALIELLA VIRIDIS</i> ЯК ПЕРСПЕКТИВНА СИРОВИНА ЛІКАРСЬКИХ<br>ЗАСОБІВ<br><i>Франчук Є.Р.</i> .....                                                                                                    | 183 |
| ОБГРУНТУВАННЯ РОЗРОБКИ СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ЛЬОДЯНИКІВ<br>НА ОСНОВІ ІЗОМАЛЬТУ<br><i>Фурман І.А., Сайко І.В., Січкара А.А.</i> .....                                                                       | 184 |
| ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОДІВ <i>IN SILICO</i> У ФІТОХІМІЇ. <i>PRO ET CONTRA</i><br><i>Хворост О.П., Опрошанська Т.В., Скребцова К.С.</i> .....                                                                   | 186 |
| ФАРМАКОГНОСТИЧНЕ ВИВЧЕННЯ ТРАВИ <i>ORTHILIA SECUNDA</i> (L.)<br>HOUSE<br><i>Хворост О.П., Скребцова К.С., Вепрук О.П.</i> .....                                                                          | 187 |
| ФАРМАКОГНОСТИЧНЕ ВИВЧЕННЯ ПІДЗЕМНИХ ОРГАНІВ<br><i>RODIOLE GUADREFIDA</i><br><i>Хворост О.П., Скребцова К.С., Поліщук Т.П.</i> .....                                                                      | 188 |
| ДОСЛІДЖЕННЯ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ НАСІННЯ<br>СМОРОДИНИ ЧЕРВОНОЇ<br><i>Чолак І.С., Підченко В.Т., Карпюк У.В., Алієва С.Е.</i> .....                                                                     | 190 |
| ОГЛЯД ДІЄТИЧНИХ ДОБАВОК ПРИ ЛІКУВАННІ ОЖИРІННЯ У<br>ДОРΟΣЛИХ<br><i>Шаповал Т.О., Кабачна А. В.</i> .....                                                                                                 | 191 |
| ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ФАРМАКОПЕЙНИХ МОНОГРАФІЙ НА<br>СУБСТАНЦІЇ ТА ГОТОВІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ З ГРУПИ ІНГІБІТОРІВ<br>АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ<br><i>Шеремета А.В., Зарівна Н.О.</i> .....           | 192 |
| ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБЛЕННЯ МЕТОДИК КІЛЬКІСНОГО<br>ВИЗНАЧЕННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН У ЕКСТРАКТІ<br>РІДКОМУ<br><i>Шмалько О.О., Вишневська Л.І.</i> .....                                             | 194 |
| ВИЗНАЧЕННЯ КІЛЬКІСНОГО ВМІСТУ СУМИ ОРГАНІЧНИХ КИСЛОТ<br>ТА АСКОРБІНОВОЇ КИСЛОТИ У СЕРІЯХ СЛАНЕЙ <i>CETRARIA ISLANDICA</i><br>(L.) АСН., ЗАГОТОВЛЕНИХ В УКРАЇНІ<br><i>Шпичак А.О., Хворост О.П.</i> ..... | 195 |

## ОБГРУНТУВАННЯ РОЗРОБКИ СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ЛЬОДЯНИКІВ НА ОСНОВІ ІЗОМАЛЬТУ

*Фурман І.А., Сайко І.В., Січкара А.А.*

**Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна**

**Вступ.** Гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) верхніх дихальних шляхів – це проблема усіх шарів населення будь-якої країни особливо в осінне-зимовий період. За даними ВООЗ дорослі зазвичай хворіють на ГРЗ від двох до п'яти разів на рік; діти і люди похилого віку через знижений імунітет – від шести до десяти разів упродовж року. Це найбільш поширена інфекційна хвороба у світі, яка має щорічну тенденцію до зростання кількості хворих, особливо після пандемії COVID-19 [2, 5]. Тому попередження, профілактика та лікування респіраторних інфекцій простими, вітчизняними і недорогими, але ефективними ліками, є дуже актуальним завданням сьогодення.

Першою ланкою потрапляння інфекції до організму є ротова порожнина. Для профілактики і лікування неускладнених форм цих захворювань використовують сиропи, спреї, льодяники, пастилки, карамель, таблетки тощо. Головна вимога до таких лікарських форм (ЛФ) – максимальний час контакту між ними та слизовими рото і горла та повне вивільнення діючих речовин з них.

Останнім часом на фармацевтичному ринку України з'явилася значна кількість лікарських засобів і дієтичних добавок у вигляді так званих «кондитерських» ЛФ. Для запобігання і лікування на початку захворювання найчастіше в аптеках купують карамель і льодяники для горла.

Як відомо, льодяники – це тверда дозована ЛФ, що має пролонговану терапевтичну дію завдяки повільному розчиненню у ротовій порожнині і не потребує додаткових засобів для дозування. При їх застосуванні спостерігається позитивна психоемоційна дія у пацієнтів різного віку (що є дуже важливо в педіатричній і геріатричній практиці). Технологія їх отримання значно простіше, ніж карамелі. Але їх цукрова основа унеможливує застосування у хворих на цукровий діабет та пацієнтів з низькокалорійною дієтою [1, 4].

Отже, метою нашої роботи є розробка складу і технології льодяників на основі природних ефірних олій та ізомальту для запобігання і лікування гострих респіраторних захворювань.

**Матеріали та методи.** Об'єктом дослідження обрано ізомальт, як перспективний цукрозамінник і основа для льодяників. Ізомальт – поліол напівсинтетичного походження, отримуваний із сахарози, має чисту солодкість, подібну до солодкості сахарози, без побічних присмаків і післясмаку, коефіцієнт солодкості – 0,4-0,52. На відміну від цукрового або інвертного сиропу, розплав ізомальту може піддаватися нагріванню декілька разів, не позбуваючись своїх структурних і технологічних властивостей. Він має низьку гігроскопічність, практично не вбирає вологу за кімнатної температури і при відносно високій вологості у приміщенні, що дозволяє зберігати льодяники у пакованні впродовж тривалого терміну. До переваг ізомальту як допоміжної речовини у складі льодяників відноситься профілактика карієсу. Також він має

низький глікемічний індекс, що дозволяє уникнути різких коливань цукру в крові [1, 3, 4].

**Результати та їх обговорення.** На першому етапі нашої роботи необхідно було обрати «потрібний» вид ізомальту. Марки ізомальту, що представлені на ринку, призначені для різних технологічних процесів. Провідними виробниками є компанії BENEО (Німеччина, США), Roquette (Франція) та Cargill (США), Dawn (США) [3].

За літературними даними нами було відібрано декілька марок ізомальту різних виробників для одержання формованих льодяників. Найбільш важливі характеристики обраних марок ізомальту наведено у представленій таблиці.

| Характеристики                         | Марки ізомальту                     |                                            |                                            |                                          |
|----------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------|
|                                        | galenIQ™                            | Isomalt ST-M                               | Shape-it                                   | Palatinose                               |
| Розчинність у 100 мл води при 20 °С, г | 42,0                                | 45,0                                       | 40,0                                       | 40,0                                     |
| Температура плавлення, °С              | 145-150                             | 145-150                                    | 145-150                                    | 150-160                                  |
| Призначення                            | Наповнювач для прямого таблетування | Кондитерський декор, основа для льодяників | Кондитерський декор, основа для льодяників | Для покриття або начинки жувальної гумки |

**Висновки.** Найкращими за представленими для виготовлення льодяників показниками виявилися ізомальти марок Isomalt ST-M та Shape-it від компанії BENEО (Німеччина, США) та Dawn (США). Вони мають найменшу температуру плавлення, сприятливу розчинність у воді, придатні до використання у виготовленні формованих льодяників і задовільні за смаковими показниками. Подальші порівняльні дослідження дозволять визначити кращу марку ізомальту для одержання льодяників з природними ефірними оліями.

**Список літератури:**

1. Технології цукропродуктів і цукрозамінників / А. І. Українець, Н. І. Штангеева, Л. С. Клименко // Навч. посіб. — К.: НУХТ, 2009. — 231 с.
2. Call for urgent agreement on international deal to prepare for and prevent future pandemics. // [Електронний ресурс]. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.who.int/news/item/20-03-2024-call-for-urgent-agreement-on-international-deal-to-prepare-for-and-prevent-future-pandemics>
3. Isomalt. // Calorie Control Council // [Електронний ресурс]. – Режим доступу до ресурсу: <https://caloriecontrol.org/isomalt/>
4. World Health Organization. Diabetes. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> (Date of access: 20.03.2024).
5. World Health Organization. WHO. URL: <http://www.who.int> (Date of access: 20.03.2024).



National University of Pharmacy  
Національний фармацевтичний  
університет

LLC "ENGENIUM GROUP"  
ТОВ "ІНЖЕНІУМ ГРУП"

Department of Technologies of  
Pharmaceutical preparations  
Кафедра технологій фармацевтичних препаратів

# CERTIFICATE №181

## СЕРТИФІКАТ

This is to certify that  
Цим засвідчується, що

**Фурман Ирина Андреевна**

has participated in the webinar  
брав(ла) участь у вебінарі

**"DESIGNING OF PHARMACEUTICAL FACILITIES ACCORDING TO GMP AND ISPE. EXPERT  
ASSESSMENT OF THE PROJECT (DQ)"**

**"ПРОЄКТУВАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ВИРОБНИЦТВ ЗГІДНО GMP ТА ISPE. ЕКСПЕРТНА  
ОЦІНКА ПРОЄКТУ (DQ)"**

Duration - 30 hours (Тривалість – 30 годин)

14/05/2021 – 27/05/2021, Kharkiv, Ukraine

14.05.2021 – 27.05.2021, Харків, Україна

Rector of the NUPh, prof.  
Ректор НФаУ, проф.

General Director  
LLC "ENGENIUM GROUP"  
Генеральний директор ТОВ "ІНЖЕНІУМ ГРУП"

Head of the Department of  
Technologies of Pharmaceutical  
preparations, prof.  
Завідувач кафедри технологій  
фармацевтичних препаратів, проф.

Alla KOTVITSKA  
Алла КОТВИЦЬКА

Viktor ZAYCHENKO  
Віктор ЗАЙЧЕНКО

Oleksandr KUKHTENKO  
Олександр КУХТЕНКО

