

**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 ЛІКАРСЬКОЇ
ФОРМИ З ЕКСТРАКТАМИ ЕВКАЛІПТА ПРУТОВИДНОГО ТА
ЕХІНАЦЕЇ ПУРПУРНОЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАПАЛЬНИХ
ЗАХВОРЮВАНЬ ПОРОЖНИНИ РОТА»**

Виконав: здобувач вищої освіти, група ТФПм19 (4,10д),
спеціальності: 226 «Фармація, промислова фармація»,
освітньої програми «Технологій фармацевтичних препаратів»

Олександр ЧУБ

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

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри біотех-
нології к.фарм.н. доцент **Ольга КАЛЮЖНАЯ**

Харків – 2024 рік

АНОТАЦІЯ

В роботі наведено результати досліджень щодо розробки складу та опрацювання технології виготовлення таблеток для лікування запальних захворювань порожнини рота з екстрактами евкаліпта прутовидного та ехінацеї пурпурної. Проведено вибір методу екстрагування ЛРС для розробки лікарської форми згідно з вимогами, що пред'являються нормативною документацією, за фармакопейними методиками визначено основні показники якості розробленого складу.

Робота складається з наступних частин: вступ, аналітичний огляд, вибір методів дослідження, експериментальна частина, загальні висновки, перелік використаних літературних джерел, загальний обсяг роботи 52 сторінок, містить 6 таблиць, 5 рисунків, 61 джерело літератури.

Ключові слова: екстракт евкаліпту прутовидного (*Eucalyptus viminalis*), екстракт ехінацеї пурпурової (*Echinacea Moench*), фітотерапія, розчин, екстрагування, фітокомпоненти.

ANNOTATION

The work presents the results of research on the development of the composition and technology of manufacturing tablets from the extracts of *Eucalyptus* and *Echinacea purpurea* necessary for the treatment of inflammatory diseases of the oral cavity. The selection of the LRS extraction method for the development of the dosage form of the drug was made in accordance with the requirements set by the normative documentation and, accordingly, the pharmacopoeial methods that determine the main quality indicators of the developed drug.

The work includes the following parts: introduction, analytical review, selection of research methods, experimental material, general conclusions, list of used literary sources, general scope of the work. The total volume of the work contains 52 pages, 6 tables, 5 figures 61 and literature sources.

Key words: *Eucalyptus viminalis* extract, *Echinacea Moench* extract, phytotherapy, solution, extraction, phytocomponents.

ЗМІСТ

	Вступ	5
1	Аналітичний огляд	7
1.1	Вступ у фітотерапію	7
1.2	Вивчення ЛРС	8
1.3	Концепція фітоні рингу	10
1.4	Лікування запальних захворювань порожнини рота	12
2	Об'єкти та методи дослідження	26
2.1	Об'єкти дослідження.....	26
2.2	Методи дослідження.....	35
2.3	Планування експерименту та обробка результатів.....	42
3	Експериментальна частина	46
3.1	Розробка складу та технології твердої лікарської форми – таблеток.....	46
3.2	Оцінка справжності та кількісного змісту БАР.....	49
3.3	Вивільнення БАР із модельних складів таблеток.....	50
3.4	Антимікробна активність таблеток для розсмоктування.....	51
3.5	Протизапальна активність таблеток.....	51
3.6	Імуностимулююча активність таблеток.....	51
	Висновки	52
	Список використаних джерел	53
	Додатки	60

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ЛРС- лікарська рослинна сировина;
АФС- активна фармацевтична субстанція;
ДФУ- Державна фармакопея України;
БАР- біологічно активна речовина;
БАД- біологічно активна добавка;
ВДШ- верхні дихальні шляхи;
ЛФ- лікарська форма;
ЛП- лікарська продукція;
БШТ- багатошарові таблетки;
о/в — олія/вода;
МНН- міжнародна непатентована назва;
МКЦ- мікрокристалічна целюлоза;
ВЕРХ- високоефективна рідинна хроматографія;
ПАР- поверхневоактивна речовина;
ККМ- критична концентрація міцелоутворення;
СЛ- соєвий лецитин;
ТШХ- тонкошарова хроматографія;
РСЗ- розчини стандартних зразків;
ПМЛ- поліморфно-ядерні лейкоцити;

ВСТУП

Актуальність теми.

Успіхи сучасної технології ліків нерозривно пов'язані з пошуком та створенням нових лікарських препаратів з високою терапевтичною активністю та безпекою на основі різноманітного асортименту активних фармацевтичних субстанцій (АФС), який включає значну частку та субстанцій рослинного походження. Вони відрізняються низькою токсичністю та можливістю тривалого застосування у різних вікових групах, надаючи при цьому багатосторонній вплив на патологічний процес. Лікарські фітозасоби легше переносяться, значно рідше викликають побічні ефекти і, як правило, не мають кумулятивних властивостей [2]. Тому є доцільним для багатьох груп пацієнтів використовувати лише препарати рослинного походження. До цієї групи належать і пацієнти із запально-деструктивними захворюваннями порожнини рота та глотки, на частку яких припадає до 90% усієї інфекційної патології. Незважаючи на всі останні досягнення медицини, спостерігається зростання захворюваності.

Метою дослідження є пошук та розробка лікарських засобів рослинного походження спрямованих на поєднання в одній лікарській формі інгредієнтів з антимікробною, протизапальною та імуностимулюючою активністю, що дозволить надати на уражену слизову порожнини рота комплексний лікувальний вплив, а також домогтися корекції стану місцевого імунітету та підвищення опірності слизових оболонок.

Задачі дослідження:

- обґрунтувати та розробити склад раціональних лікарських форм для лікування запальних захворювань порожнини рота;
- обґрунтувати та розробити оптимальну технологію отримання лікарських засобів (форм) з рослинними екстрактами антимікробної, протизапальної та імуностимулюючої дії;

- дослідити технологічні властивості розроблених лікарських форм;
- розробити методики стандартизації лікарських форм;
- вивчити особливості вивільнення БАР із лікарських форм;
- дослідити специфічну активність розроблених лікарських форм;
- вивчити стабільність лікарських форм під час зберігання.

Об'єктами досліджень є екстракт евкаліпту прутовидного (*Eucalyptus viminalis*) та ехінацеї пурпурової (*Echinacea Moench*).

Предмет дослідження – комбінований склад таблеток для розсмоктування з екстрактами евкаліпту прутовидного та ехінацеї пурпурової, які володіють антимікробною, протизапальною та імуностимулюючою дією.

Методи дослідження:

- аналіз та узагальнення літературних даних з вивчення рослинних екстрактів евкаліпту прутовидного, ехінацеї пурпурової та препаратів на їх основі;
- фізичні методи: світлова мікроскопія, електронна мікроскопія, гравіметрія, віскозиметрія, спектроскопія, тензометрія;
- фізико-хімічні методи: технологічні процеси розчинення, перемішування, фільтрування, просіювання, пресування.

Практичне значення отриманих результатів– створення комбінованих складів лікарських форм для лікування запальних захворювань ротової порожнини на основі субстанцій рослинного походження, що володіють антимікробною, протизапальною та імуностимулюючою дією.

Апробація результатів дослідження і публікації (за наявності): участь у конференції, з написанням тез, та доповіді на XXX Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів. «Актуальні питання створення нових лікарських засобів», яка пройшла 17-19 квітня 2024 р. у місті Харків.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи.

Кваліфікаційна робота викладена на 47 сторінках машинописного тексту, складається із вступу, трьох розділів, висновків за розділами, загальних

висновків, списку використаних джерел, переліку умовних скорочень і додатків. Список використаної літератури містить 61 джерело, у тому числі 14 латиницею. Робота ілюстрована 6 таблицями та 5 рисунками.

РОЗДІЛ 1

АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД

1.1 Вступ у фітотерапію

Поява нових лікарських препаратів пов'язана завдяки сучасним досягненням в медицині та у фармації. Впровадження у виробництво високотехнологічного обладнання, дозволяє успішно запроваджувати інноваційні технології. Ліки на основі лікарських рослин, на початку минулого століття, становили 80 % всіх лікувальних засобів, але потім гормональні, антибіотичні та штучні препарати значно їх потіснили. Однак, нині, незважаючи на значні успіхи у створенні важливих штучних лікувальних препаратів, ліки, які базуються на основі лікарських рослин, продовжують займати важливе місце у сьогочасній науковій медицині, та співвідношення тих чи інших вирівнялося. Ліки найрізноманітнішого призначення, приблизно третина з них, отримують з рослинної лікарської сировини.

Застосування засобів рослинного походження, насамперед, обумовлено їх високою біологічною активністю та комплексним впливом на організм. Природні хімічні сполуки, як правило, мають менш шкідливий вплив на організм, ніж їх штучні аналоги або речовини зі штучно створеною структурою, яка визначає можливість їх тривалого застосування при лікуванні хронічних хвороб, або з метою профілактики різних захворювань.

Головний момент, на даний час, національної лікарської політики нашої держави, по-перше: організувати дослідження, які безпосередньо приведуть до забезпечення якості, раціональності використання та доступності лікарських засобів, по-друге: ми бачимо, що фармацевтична наука і промисловість України дуже успішно подолала проблеми, які пов'язані із забезпеченням охорони здоров'я за допомогою лікарських препаратів, котрі будуть конкурувати з імпортними по своїй новизні, ціні та якості [3].

Один з важливих напрямів терапії- це фітотерапія, метод лікування та профілактики захворювань з використанням лікарських рослин та їх екстрактів. Цей підхід ґрунтується на багатовіковому досвіді народної медицини та сучасних наукових дослідженнях, що підтверджують ефективність та безпеку рослинних препаратів при правильному застосуванні. Фітотерапія охоплює широкий спектр засобів, включаючи трав'яні чаї, настоянки, екстракти, олії та порошки, що використовуються для лікування та запобігання різноманітним захворюванням.

Лікарські рослини, що використовуються у фітотерапії, містять активні біологічні компоненти, такі як алкалоїди, флавоноїди, таніни та ефірні олії, які надають терапевтичну дію на організм, сприяючи покращенню загального стану здоров'я, зміцненню імунної системи, нормалізації роботи внутрішніх органів та систем.

Основні переваги фітотерапії:

- поступово сформована біологічна близькість між активними речовинами лікарських рослин та фізіологічно активними речовинами організму, ЛРС та препарати з неї, як правило, сумісні з штучними лікарськими препаратами;
- можливість одночасного лікування лікарськими рослинами основного та супутнього захворювання за рахунок різносторонньої спрямованості їх дії;
- дешевизна та доступність, за рахунок того, що природний матеріал може щорічно відновлюватись;
- легкість приготування у домашніх умовах настоянок, настоїв та відварів, котре не потребує спеціального спорядження;
- лікарські рослини найбільш ефективні при функціональних розладах організму, легких формах захворювань, для підвищення лікувального ефекту специфічної терапії, що підтримує лікування;
- комплексний та стимулюючий ефект, позитивно впливаючий на захисні сили організму, завдяки чому підвищується імунітет людини.

За допомогою лікарських трав сама природа по материнському ніжно, м'яко, максимально щадно впливає на хворого. При цьому в організм надходить цілий комплекс споріднених йому біологічно активних сполук, які швидко та без надзусиль проникають у тканини людини та діють десь в глибині внутрішньоклітинного обміну. Рослини не тільки не пригнічують захисні сили організму, а навпаки, активні щодо багатьох штамів мікроорганізмів, котрі вже набули стійкості проти антибіотиків, і здатні посилювати імунітет людини, допомагаючи цим йому впоратися з хворобою.

При вільному застосуванні хворими лікарських засобів рослинного походження слід звертати особливу увагу на сильнодіючі та отруйні лікарські рослини, а також придивлятися до особливостей при вживанні, побічні дії та протипоказання [4].

Фітотерапія- це потужний і нешкідливий засіб, що вимагає серйозного наукового підходу, може стати першим щаблем на шляху здорового способу життя.

Еволюція фітозасобів у медикаментах торкнулася, по-перше, їх форми, по-друге, необхідність стандартизації кількісного вмісту біологічно діючих речовин.

Незважаючи на те, що значний сегмент фармацевтичного ринку займають стандартизовані фітопрепарати в різних ЛФ, але зазвичай продовжують застосовувати лікарські рослини у формі гомеопатичних препаратів, зборів, екстрактів, відварів або чаю[5].

1.2 Вивчення ЛРС

ЛРС вивчає фармакогнозія- наука яка надає знання, вміння і навички з визначення запасів, заготівлі, зберігання і аналізу лікарської рослинної сировини (ЛРС), а також деяких продуктів рослинного і тваринного походження. Сучасна фармакогнозія базується на хімічній класифікації біологічно активних речовин (БАР), знайомить нас із закономірностями поширення їх в природі, шляхами біосинтезу.

Лікарська рослинна сировина- свіжі або висушені рослини, або їх частини, використовується для виробництва лікарських засобів організаціями-виробниками лікарських засобів або виготовлення лікарських засобів аптечними організаціями, індивідуальними підприємцями, які мають ліцензію на фармацевтичну діяльність

Фармацевтична субстанція рослинного походження – стандартизована лікарська рослинна сировина, а також речовина або речовини рослинного походження та (або) їх комбінації, продукти первинного та вторинного синтезу рослин, у тому числі, отримані з культури рослинних клітин, суми біологічно активних речовин рослин, продукти, отримані шляхом екстракції, перегонки, ферментації чи іншим способом переробки лікарської рослинної сировини, та для застосовувані при профілактиці та лікуванні різних захворювань.

Лікарський рослинний препарат- лікарський препарат, вироблений або виготовлений з одного виду лікарської рослинної сировини або кількох видів такої сировини та реалізований у розфасованому вигляді у вторинній (споживчій) упаковці.

Лікарська рослинна сировина може бути представлена різними морфологічними групами: трава, листя, квіти, плоди, насіння, кора, нирки, коріння, кореневища, цибулини, бульби, бульбоцибулини та інші.

За подрібненістю лікарська рослинна сировина може бути:

- цілісна;
- подрібнена;
- порошок.

Розрізняють лікарську рослинну сировину за наявності основних груп біологічно активних речовин, що використовуються для стандартизації лікарської рослинної сировини, наприклад, сировина, що містить флавоноїди, серцеві глікозиди, алкалоїди, антраценпохідні, дубильні речовини та ін.

За призначенням лікарський рослинний матеріал поділяють на такий який:

- використовується для виробництва лікарських рослинних препаратів (наприклад, подрібнені у пачках квітки, порошок у фільтр-пакетах);
- використовується для виготовлення лікарських рослинних препаратів (наприклад, настої, відвари).

Лікарська рослинна сировина та фармацевтичні субстанції рослинного походження одержують від культивованих або дикорослих рослин. Для забезпечення якості лікарської рослинної сировини та фармацевтичних субстанцій рослинного походження необхідно дотримуватись відповідних правил культивування, заготівлі, сушіння, подрібнення та умов зберігання. У лікарській рослинній сировині та фармацевтичних субстанціях рослинного походження допускається зміст сторонніх домішок, як органічного (частини інших неотруйних рослин), так і мінерального (земля, пісок, камінці) походження відповідно до вимог ДФУ, згідно розділу про визначення справжності, подрібненості та вмісту домішок у лікарській рослинній сировині та лікарських рослинних препаратах.

Лікарська рослинна сировина та фармацевтичні субстанції рослинного походження, які використовуються для виробництва та виготовлення лікарських засобів, повинні відповідати вимогам відповідних фармакопейних статей ДФУ чи нормативної документації.

Для проведення аналізу, з метою визначення відповідності якості лікарської рослинної сировини та фармацевтичних субстанцій рослинного походження та одержуваних з них лікарських рослинних препаратів вимогам фармакопейних статей ДФУ або нормативної документації, встановлені єдині вимоги до відбору проб.

При виготовленні з лікарської рослинної сировини та фармацевтичних субстанцій рослинного походження настоїв та відварів визначається коефіцієнт водопоглинання та видатковий коефіцієнт відповідно до вимог ДФУ.

Справжність: лікарську рослинну сировину ідентифікують за макроскопічними (зовнішніми) та мікроскопічними (анатомічними) ознаками, відповідно до вимог ДФУ, на морфологічну групу сировини, а також визнача-

ють наявність в аналізованому лікарському рослинному матеріалі основних груп біологічно активних речовин, які підтверджують його справжність, відповідно до вимог ДФУ. Для цього використовують методи фізико-хімічного, хімічного, гістохімічного та мікрохімічного аналізу.

Відповідно до вимог відповідних статей ДФУ в ЛРС також визначають:

- подрібненість;
- вологість;
- золу загальна;
- золу, яка нерозчинна в хлористоводневій кислоті;
- органічні та мінеральні домішки;
- зараженість шкідниками запасів, даний показник оцінюється в процесі зберігання лікарської рослинної сировини та при її надходженні в переробку;
- наявність важких металів;
- наявність радіонуклідів;
- залишкову кількість пестицидів;
- мікробіологічна чистота.

Зміст біологічно активних речовин, які зумовлюють фармакологічну дію лікарської рослинної сировини, визначають методом, зазначеним у фармакопейній статті чи нормативній документації. Методики, що використовуються для кількісного визначення основних груп біологічно активних речовин мають бути валідовані.

Залежно від призначення лікарського рослинного матеріалу для одного і того ж виду лікарської рослинної сировини можуть бути наведені норми вмісту однієї, двох і більше груп біологічно активних речовин

Вміст екстрактивних речовин нормується фармакопейною статтею чи нормативною документацією на ЛРС у разі отримання екстракційного препарату з цього виду лікарської рослинної сировини

У лікарській рослинній сировині проводять кількісне визначення відповідно до вимог відповідних статей ДФУ:

- екстрактивних речовин;

- ефірної олії;
- жирної олії ;
- дубильних речовин;
- інших груп біологічно активних речовин.

Вміст біологічно активних речовин, які відносяться до отруйних та сильнодіючих речовин (серцевих глікозидів, алкалоїдів та ін.), вказують з позначенням двох меж «не менш» та «не більше»».

Упаковка, маркування та транспортування також здійснюється відповідно до вимог відповідних статей ДФУ, як і зберігання. У разі використання дезінфікуючих, дезінсектуючих та інших засобів при зберіганні лікарського засобу рослинної сировини, необхідно підтвердити, що вони не впливають на сировину та практично повністю видаляються після обробки [5-7].

1.3 Концепція фітонірингу

Фітоніринг— поняття для вітчизняного ринку відносно нове, і не випадково питання розвитку одного з напрямків фармацевтики – фітонірингу, який поєднує в собі потенціал природних активних речовин та сучасних інноваційних розробок з метою розробки сучасних лікарських препаратів, ефективність та безпека яких підтверджені науково, наразі стає дуже актуальним.

В основу концепції фітонірингу закладено створення фітопрепаратів із підтвердженою ефективністю. Лікарські засоби із природної сировини людство застосовувало на протязі усієї історії свого існування. Лікарські рослини, як відзначають фахівці, являють собою ідеальне, підібране природою поєднання активних речовин, які діють навіть у відносно невеликих дозах, у них менше побічних ефектів, ніж у штучно виготовлених лікарських засобів, а рослинні екстракти містять речовини, що забезпечують або посилюють біологічне засвоєння активних компонентів .

Фітоніринг— поняття для вітчизняного ринку відносно нове, і не випадково у багатьох споживачів фітопрепарати асоціюються з БАДами, однак провідні фахівці вважають, що вони більшою мірою пов'язані з харчуванням, і застосовувати їх як лікувальний препарат небезпечно для пацієнта.

Концепція фітонірингу була запропонована німецькою компанією «Біонорика SE», з метою оздоровлення людини та створення фітопрепаратів із підтвердженою ефективністю. Ідеологія фітонірингу поєднала в собі найсучасніші дослідження механізмів дії інгредієнтів лікарських рослин із застосуванням передових технологій і сучасних наукових методів (англ. phyto - рослина, engineering- розробка, технологія).

Найважливішою частиною цієї концепції є вирощування необхідного сировинного матеріалу. Як відомо, рослини одного виду є однорідними за вмістом різних речовин. Склад варіюється в залежності від кліматичних умов, типу ґрунту, води, місця проростання.

Компанія «Біонорика» проводить ретельний відбір, так званої «ідеальної лікарської рослини», що відповідає за кількісним та якісним складом цільовим характеристикам, адже від цього залежить вміст активних компонентів, а отже, і терапевтична ефективність кінцевого продукту.

Пошук "ідеальної рослини" здійснюється по всьому світу. Із найбільш однакових за складом зразків формується посівний фонд. Відібрані рослини, що ідеально підходять за вмістом необхідних речовин, культивуються та вирощуються відповідно до належної сільськогосподарської практики. При цьому проводиться ретельний контроль якості поливної води та ґрунту. Далі йде збирання врожаю та підготовка рослинної сировини для виробництва екстрактів. Усі ці процеси також здійснюються відповідно до належних практик.

Процес виробництва стандартизований від сировини до готової лікарської форми та відповідає принципам Належної виробничої практики (GMP). Компанія має у своєму розпорядженні найсучасніше виробниче обладнання. Технології, що застосовуються на різних етапах виготовлення продукту, та інженерні рішення є інноваціями, є власною розробкою компанії та запатентовані. Це щадні технології, що дозволяють зберегти активні інгредієнти та їх вміст у незмінному вигляді, отриманому від природи.

Рослинних препаратів багато, але, якщо їх склад не стандартизований та постійно змінюється, змінюватиметься і ефективність, а отже, клінічні дослідження, проведені для однієї серії, будуть недостовірними для іншої.

Саме завдяки фітоніринговим технологіям забезпечується сталість складу препаратів, якого, як відомо, дуже складно досягти, коли йдеться про лікарські засоби, що виготовляються на основі рослинної сировини. Це означає, що незалежно від урожаю та серії, виходить препарат, однорідний за своїм якісним та кількісним складом, а, отже, і незмінний за своєю ефективністю та безпекою. Саме ця сталість дає можливість провести клінічні дослідження та отримати докази ефективності, які будуть достовірними для всієї продукції.

Подальша стабільність активних інгредієнтів та їхня висока біодоступність забезпечується за рахунок оптимальної лікарської форми. Зрештою, все це дозволяє компанії отримувати фітопрепарати найвищої якості [5].

1.4 Лікування запальних захворювань порожнини рота

Для лікування запальних недуг слизової оболонки рота використовуються багато лікарських препаратів. Їхній вибір залежить від характеру перебігу запального процесу (гострий, загострення, хронічний), наявності больових відчуттів, виду елементів ураження, у тому числі з дефектом м'яких тканин, стану гігієни ротової порожнини. Велике значення має встановлення та усунення причинного фактору. Запальний процес, ініційований патогенною мікрофлорою, вимагає включення в терапію антимікробних засобів: протівірусних, протигрибкових препаратів, антисептиків, інколи антибіотиків. В лікуванні використовують знеболювальні, протизапальні, антисептичні засоби. Найчастіше стали застосовуватися імунокоригуючі препарати.

Для нормального функціонування механізмів природного захисту тканин порожнини рота з давніх часів використовують препарати природної скарбниці. Деякі з них давно застосовуються в народній медицині, інші увійшли до вжитку нещодавно, після їх лабораторного вивчення та апробації у лікарнях.

Встановлено здатність лікарських рослинних засобів всмоктуватися через слизову оболонку, впливати на обмінні процеси, підвищувати захисні властивості, нормалізувати гомеостаз. Відомо також їх вплив на мікрофлору, зміну її складу та ферментативної активності. У ряді випадків, при непереносимості лікарських засобів штучної природи, фітотерапія виявляється єдиним виходом із становища для хворої людини.

При захворюваннях слизової оболонки рота використовують різні лікарські форми: відвар, настій, настоянку, мазь, фітопасту, фітококтейль та їх комбінації.

Фітозасоби включають в терапію запальних захворювань ЛОР-органів тому, що вони мають низьку токсичність та м'яку терапевтичну дію, що вигідно відрізняє їх від лікарських засобів на основі синтетичних субстанцій. Вони легше переносяться. Розвиток до них швидкої лікарської резистентності мікроорганізмів немає [10].

Одним із джерел отримання таких лікарських засобів є евкаліпт та ехінацея. Лікарські засоби з них користуються особливою популярністю і серед фітопрепаратів їм віддається перевага.

1.5 Евкаліпт прутовидний

Евкаліпт прутовидний (*Eucalyptus viminalis* Labill.) - дерево сімейства миртових, висота від 45 до 50 метрів, зростає дуже швидко. Кора гладка, біла, опадаюча, або груба, лускоподібна біля основи стовбура, іноді зустрічаються дерева з більш-менш глибоко борозенчастою корою до верхніх гілок. Молоде листя супротивне, у великій кількості пар, сидяче або стеблооб'ємне, вузько-ланцетове або широко ланцетове, темно-або світло-зелене, блискуче. Проміжне листя чергове, черешкове, широко ланцетове або ланцетно-загострене, блідо- або темно-зелене, плоске або хвилясте. Цвіте-восени. Квітки дрібні, двостатеві, сидячі або на коротких квітконіжках, зібрані по 3 в пазушні зонтики. Плід-коробочка.

Поширення

Батьківщина роду *Eucalyptus*- Австралія та прилеглі острови, а також Філіппіни, Нова Зеландія. Види евкаліпта культивують у всіх субтропічних країнах. В Україні евкаліпт прутоподібний, як морозостійкий вид, широко культивують на Кримському півострові.

Заготівля і зберігання

Щоб виготовити ліки використовують листя і одно- або трирічні паго-ни. Листя заготовляють цілий рік, особливо влітку. Молоде листя починають вбирати, коли в ньому вже назбирається ефірна олія. Зрізані гілки доставляють до місця сушіння, де листя відокремлюють від стебел і сушать. Для повітряного сушіння листя розсипають на стелажах шаром товщиною до 10 см у приміщеннях, з гарною вентиляцією та періодично перемішують. Сушити листя в сушилках слід за температури нагрівання сировини не вище 40 °С.

Хімічний склад

Листя евкаліпта містять понад 1% ефірної олії, до складу якої входять терпени, кетон, пінокарвон та ряд альдегідів. Листя та кора містять до 10% дубильних речовин. Пілок евкаліпта містить білки, амінокислоти, вуглеводи, вітаміни, антибіотики і стимулятор росту.

Евкаліптову олію отримують з листя евкаліпта шляхом перегонки з водною парою, після чого її піддають ректифікації, при цьому видаляють альдегіди та деякі інші компоненти, що володіють неприємним запахом, що подразнює слизові оболонки.

Фармакологічні властивості евкаліпта та його використання.

Ефірна евкаліптова олія та інші препарати, отримані з листя евкаліпту, завдяки наявності великої кількості цинеолу мають сильну бактерицидну дію. Настій листя широко застосовують зовнішньо для промивання ран і виразок, для полоскань при захворюванні верхніх дихальних шляхів, а як примочок- у очній практиці. Ефірне масло використовують для інгаляцій, у гінекологічній практиці та при остеомієліті, також воно входить до складу комплексних препаратів.

За рахунок того, що він має у своєму складі дубильні речовини, елагову кислоту, флавоноїди, смоли, віск, ефірну олію, до складу якої входять різні терпенові сполуки, особливо активні щодо грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів, що згубно впливають на гриби та найпростіші, евкаліпт пригнічує зростання золотистого стафілокока, туберкульозних мікобактерій, трихомонад, дизентерійної амеби. Основним компонентом ефірної олії є цинеолмоноциклічний терпен. Настойки з екваліпту мають протизапальну, антисептичну та дезінфікуючу дію, обумовлену окислювальним ефектом цинеолмоноциклічних терпенів та протизапальною дією, пов'язаною практично з усіма фізіологічно активними речовинами, що входять до її складу. Препарат виявляє також помірний седативний (заспокійливий) вплив. [11].

1.5 Ехінацея

Не меншою популярністю серед фітопрепаратів користуються і лікарські засоби з ехінацеї пурпурової, які займають чільне місце серед імуностимулюючих лікарських засобів.

Всі препарати ехінацеї пурпурової, на основі досліджень, не викликають алергічних реакцій, не виявляють мутагенних властивостей, репродуктивної токсичності.

Ехінацея пурпурова або рудбекія пурпурова- багаторічна невисока рослина з родини Айстрових, або Складноцвітних, з коротким, що має безліч тонких коренів кореневищем. Стебла рослини- листяні, прості, але сильно гілкуються. На стеблах знаходяться шорсткі, розташовані в черговому положенні листя, які зменшуються до верхівки стебла. На верхівці стебла ехінацеї знаходиться квітковий кошик, що має квітколожу у формі кулі. Квітковий кошик складається з язичкових квіток, що забарвлюються починаючи з рожевого і до пурпурового. Її колиска- східні райони, де расташовані вологі та сухі прерії Північної Америки. Літо— період, коли ехінацея цвіте та на стеблах з'являються гарні яскраві квітки. Квітка ехінацеї схожа на маргаритку і давно визнана одним із найефективніших природних засобів. Вона також цінується за красу свого цвітіння.

Рорізняють три види:

- ехінацея пурпурова;
- ехінацея бліда;
- ехінацея вузьколиста.

Траву заготовляють у період цвітіння: зрізають верхівки 25–35 см за-
вдовжки.

Кореневище з коренями збирають восени. Звільняють від землі, миють, підв'ялюють та ріжуть на шматки. Ехінацея в сухому вигляді має практично таку ж кількість корисних властивостей, як і свіжозібрана. Це сильний біологічний підсилювач імунної системи, що конкурує на рівних навіть з женьшенню. Сушать у сушарках або добре провітрюваних приміщеннях при температурі 40–45 °С.

Корисні та біологічні активні речовини накопичуються в різних частинах рослини– полісахариди, флавоноїди, дубильні речовини містяться в траві та квітках, а ефірні олії, смоли, ферменти, макро- та мікроелементи.

Усі види ехінацеї використовують для приготування настоянок, настоїв та відварів для народної медицини, а також виробництва лікарських засобів у фармацевтиці. У різних країнах препаратами з цієї рослини лікують ангіну, тонзиліт, запальні процеси різного походження, порушення функцій статевих органів та розлади згортання крові. Ехінація також надає ранозагоювальну, протимікробну та протигрибкову дію.

Ехінацею можна використовувати у вигляді настойки, порошку або чаю. Сік ехінацеї можна застосовувати для профілактики та лікування вірусних та мікробних захворювань тому, що він бореться із застудою, грипом, бронхітом, іншими інфекціями дихальних шляхів та багатьма іншими.

Ехінацея відіграє ключову роль у підтримці імунної системи та функції печінки, а також потужним імуномодулятором [12].

1.6 Загальні відомості про таблетки

Таблеткам належить понад три чверті від загального об'єму готових лікарських засобів сучасного фармацевтичного ринку. Щорічно в усьому світі

виробництво таблеток зростає на 10– 15 %. Це зумовлено рядом переваг таблеток над іншими лікарськими формами, наприклад, прості у використанні, зручні у застосуванні, портативність упаковки, тому таблетки стали найбільш прийнятними серед пацієнтів.

Завдяки зберіганню в спресованому стані, який забезпечує захист від впливу атмосферних умов таких як повітря, вологість, світло та температура і приховує неприємні запахи та смак активних фармацевтичних інгредієнтів, таблетовані препарати демонструють більш високу фізичну, хімічну та мікробіологічну стабільність

Завдяки можливості вибору якісного і кількісного складу допоміжних речовин (ексципієнтів) за їх функціональним призначенням, технологічного процесу та умовам фармацевтичного виробництва забезпечується якість таблетованих форм [13].

Таблетка (tabl.)- дозована, міцна ЛФ, яку отримують шляхом пресування порошку або гранул, та може вміщувати одне або більше лікувальних інгредієнтів, з додаванням або без додавання допоміжних речовин.

Таблиця 1.1

Перевага та недоліки таблеток

Перевага таблеток	Недоліки таблеток
1	2
Належний рівень оптимізації на основних стадіях	Дія ЛР в таблетках відносно деяких ЛФ повільніша
Точність дозування ЛР, що вводяться в таблетки	
Компактність таблеток (забезпечує зручність їх застосування, зберігання, транспортування)	До складу можуть входити допоміжні речовини, які не володіють терапевтичною цінністю й можуть спричинити побічні явища (наприклад- тальк)
Тривала стабільність ЛР у спресованому стані	

Продовження таблиці 1.1

1	2
Завдяки нанесенню покриттів можливо маскування неприємних смаків, запахів та забарвлень	При зберіганні можуть цементуватися (збільшується час розпадання)
Можливість поєднання ЛР, які можуть бути несумісними за фізико-хімічними властивостями в інших ЛФ	Неможливо вводити в деяких критичних станах хворому (наприклад- судоми, втрата свідомості)
Можливість локалізації дії ЛР в певному відділі ШКТ, завдяки нанесенню оболонки, розчинення в кислому чи лужному середовищі	
Можливість пролонгації дії АФІ, завдяки нанесенню певних видів покриттів з використанням спеціальної технології та складу таблеток- ядер	Деякі ЛР утворюють в зоні розчинення висококонцентровані розчини, що можуть викликати сильне подразнення слизових оболонок
Можливість регулювання послідовного всмоктування декількох ЛР за певні проміжки часу (БШТ)	

Оскільки опуклі букви на торці таблеток швидко стираються і руйнуються, то деякі таблетки на поверхні мають написи з назвою препарату, які наносять на поверхню таблетки у вигляді відбитків.

Залежно від способу застосування, таблетки діляться на пігулки для прийому всередину, защічні, вагінальні, сублінгвальні та інші.

Для прийому у середину ДФУ класифікує пігулки на:

- пігулки без оболонки;
- пігулки з оболонкою;
- пігулки шипучі;
- пігулки розчинні;
- пігулки диспергуванні;
- пігулки кишково-розчинні;
- пігулки з модифікованим вивільненням;
- пігулки для застосування в ротовій порожнині;
- оральні ліофілізати.

Також пілюлі можна поділити на:

- шлунково-резистентні- пілюлі, які вивільняють лікарську речовину або речовини в кишковому соку. Їх отримують шляхом покриття пілюль шлунково- резистентною оболонкою (кишковорозчинні пігулки), або пресуванням гранул і частинок, які були попередньо покриті шлунково-резистентної оболонкою, або пресуванням лікарських речовин в суміші з шлунково-резистентним наповнювачем (дурули).

- непокриті - одношарові або багат шарові пігулки, які були одержані одноразовим або багаторазовим пресуванням (у багат шарових пілюлях кожен з шарів може містити різні лікарські речовини), їх отримують за спеціальною технологією з метою вивільнення лікарської речовини або речовин в порожнині рота і для забезпечення місцевої дії (таблетки защічні, сублінгвальні та ін.).

- покриті- пігулки, які покриті одним або більше шарами різних речовин, які можуть бути природними або синтетичними, вуглеводи, можливо з додаванням поверхнево-активних речовин;

- шипучі- непокриті пігулки, зазвичай містять кислотні речовини і карбонати або гідрокарбонати, котрі швидко реагують у воді з виділенням діоксиду вуглецю. Вони призначені для розчинення або диспергування лікарського засобу у воді безпосередньо перед прийомом.

- з модифікованим вивільненням- покриті або непокриті таблетки, які містять спеціальні допоміжні речовини або отримуються за особливою технологією, яка дозволяє програмувати швидкість або місце вивільнення лікарської речовини.

Якщо тонке покриття становить менше 10 % від ваги пігулок то його називають плівковим.

Цукрове покриття дозволяє отримати таку лікарську форму, як драже, яке містить одне або декілька лікарських речовин та наноситься на мікрочастинки інертних носіїв [13].

1.7 Загальні відомості про допоміжні речовини

Допоміжні речовини— речовини неорганічного чи органічного походження, що використовуються в процесі виробництва або виготовлення лікарських препаратів для надання їм необхідних фізико-хімічних властивостей.

Допоміжні речовини застосовують при виготовленні більшості лікарських засобів, що випускаються у вигляді різних лікарських форм, при цьому кількість допоміжної речовини, в окремих випадках, може становити основну частину загальної маси (обсягу) лікарського препарату.

Для виробництва лікарських препаратів зазвичай використовують допоміжні речовини, дозволені до медичного застосування і що дозволяють отримувати лікарські препарати належної якості.

При здійсненні фармацевтичної розробки лікарського препарату необхідно обґрунтувати застосування вибраних допоміжних речовин, їх вміст, функціональні характеристики та інші параметри, що забезпечать випуск лікарського препарату, який має необхідну якість, ефективність протягом заявленого терміну придатності,.

Основна мета використання допоміжних речовин полягає у забезпеченні необхідних фізико-хімічних та біофармацевтичних характеристик лікарських препаратів, для досягнення якої допоміжні речовини повинні виконувати різні функції:

- забезпечення та підвищення загальної безпеки, ефективності, біодоступності лікарського препарату;
- забезпечення та покращення стабільності лікарського препарату протягом заявленого терміну придатності;
- забезпечення оптимізації технологічного процесу виробництва лікарського препарату;
- забезпечення фізіологічної комфортності лікарського препарату для пацієнта, коригування органолептичних властивостей, ідентифікація лікарського препарату та ін.

Функціональні характеристики допоміжних речовин – фізичні або хімічні параметри допоміжних речовин, що зумовлюють їх придатність до функціонального призначення.

Виконання допоміжними речовинами необхідних функцій визначається їх фізичними та хімічними властивостями і, у деяких випадках, вмістом добавок, призначених для поліпшення бажаних функціональних характеристик допоміжних речовин.

Результативність виконання допоміжними речовинами необхідних функцій може залежати від комплексу взаємодій між компонентами лікарського препарату та особливостями технологічного процесу виробництва. У зв'язку з цим необхідні функціональні характеристики (параметри) допоміжних речовин можуть бути визначені лише в контексті конкретного складу лікарського засобу та, як правило, з використанням кількох аналітичних методик.

Одна і та ж допоміжна речовина у складі різних лікарських препаратів може мати своє призначення, тому для досягнення необхідних характеристик конкретного лікарського препарату можуть бути позначені необхідні функціональні характеристики допоміжної речовини.

Разом з тим деякі функціональні характеристики допоміжних матеріалів можуть бути критичними для певного процесу виробництва і конкретного лікарського засобу.

Критичні характеристики допоміжних речовин – це фізичні, хімічні, біологічні або мікробіологічні властивості допоміжних речовин, які значно впливають на придатність та дію лікарського препарату. Для забезпечення належної якості лікарського препарату протягом встановленого терміну придатності критичні характеристики допоміжних речовин повинні відповідати встановленим нормам

Джерелом отримання допоміжних речовин, що застосовуються для виготовлення лікарських засобів, може бути сировина мінерального, рослинного або тваринного походження. Вони можуть бути отримані синтетичним, напівсинтетичним, біохімічним, мікробіологічним шляхом, методом екстрак-

ції або вилучення з сировини та ін. Допоміжними речовинами природного походження можуть бути суміші хімічно споріднених компонентів.

Залежно від основної функції, яка виконується допоміжною речовиною в лікарському препараті, запропоновано класифікувати їх на функціональні класи.

Разом з тим, одна і та ж допоміжна речовина може бути віднесена до двох і більше функціональних класів залежно від виконуваних функцій для конкретного лікарського препарату та технологічного процесу його виробництва.

Антиоксиданти— допоміжні речовини, що перешкоджають небажаному окисленню діючої чи іншої допоміжної речовини за рахунок сильних відновлювальних властивостей чи інших механізмів взаємодії допоміжної речовини.

Ароматизатори, коригенти запаху -призначені для надання лікарському препарату бажаного запаху, як правило, запаху фруктів, ягід, м'яти, ванілі та ін.

Зв'язувальні речовини— допоміжні речовини, які використовуються для забезпечення міцності таблеток та інших твердих лікарських форм за рахунок зв'язування компонентів; у технологічному процесі виробництва використовуються у твердому вигляді.

Солюбілізатори— поверхнево-активні допоміжні речовини, що сприяють розчиненню нерозчинних або важкорозчинних діючих або інших допоміжних речовин у розчиннику.

Стабілізатори— найбільш загальний термін, що поєднує допоміжні речовини, котрі мають здатність забезпечувати стабільність лікарського препарату протягом заявленого терміну придатності, за рахунок зв'язування різних хімічних сполук, що активують деструкцію лікарського препарату.

Емульгатори— допоміжні речовини, що використовуються для стабілізації емульсій.

Залежно від складу і призначення лікарського препарату одна і та ж речовина в ряді випадків може бути використана як діюча, так і як допоміжна речовина.

При розробці нового фармацевтичного препарату спочатку визначаються де будуть застосовані ліки та обов'язково врахувати хімічну природу активного фармацевтичного інгредієнта, або просту його хімічну модифікацію, наприклад: кислота, основа, сіль, етер; фізичний стан (наявність поліморфних форм, оптичні, електрофізичні властивості, дисперсність) та його можливу взаємодію з допоміжними речовинами у певній лікарській формі, так, наприклад, дія спазмолітиків та знеболювальних речовин швидше проявляється в супозиторних формах, ніж у пероральних. Також потрібно не забувати і про те де і з якою метою будуть використовуватися ліки: в офтальмології, гінекології, хірургії, дерматології, проктології тощо.

Відповідно до Європейської фармакопеї допоміжні речовини мають бути представлені на упаковці за їхніми МНН, а за відсутності таких – за загальноприйнятими назвами.

Якщо такий є, то назву допоміжної речовини має супроводжувати номер «Е». За умови, що повна назва та номер «Е» буде наведено в інструкції для медичного застосування у розділі «Склад», то тоді на упаковці може бути зазначений тільки номер «Е».

Залежно від складу та виробничого (технологічного) процесу, виду лікарської форми препарату та інших чинників можуть значно змінюватись акценти значення функціональних категорій допоміжних речовин. Особливо якщо враховувати, що одна й та сама речовина залежно від її властивостей і мети використання при виробництві ліків може виконувати різне функціональне призначення, що нерідко спостерігається на практиці.

Таким чином, усі класифікації будемо вважати умовними, тому що одна й та сама речовина може потрапити до різних класифікаційних груп, а деякі допоміжні речовини можуть бути переведені до категорії активних фармацевтичних інгредієнтів.

Отже, отримання та збереження бажаних фізико-хімічних і терапевтичних властивостей ліків залежить як від професійного використання певних допоміжних речовин (Настанова 42-3.6:2004), так і від властивостей та стабільності фармацевтичної системи в цілому [14].

1.8 Сучасний стан одержання екстрактів на основі рослин та особливості одержання твердих лікарських форм на їх основі

Екстрагування є основною стадією виробництва ЛЗ на основі рослинної сировини та зумовлене загальними законами масопередачі і складається з декількох окремих процесів, які між собою тісно переплітаються: дифузії, осмосу, діалізу, розчинення та десорбція речовин.

Екстракція— це процес розділення, в якому БАР, за допомогою селективних розчинників (екстрагентів), витягують із рослинного матеріалу [15, 16].

Процес екстрагування починається з проникнення екстрагента в матеріал для змочування речовин, які знаходяться всередині клітин, потім продовжується їх розчинення і десорбція, після чого відбувається дифузія крізь отвори клітинної оболонки, а закінчується процес масопереносом речовин від поверхні рослинної речовини до розчину [17].

Таким чином, отриманий нами рослинний препарат може бути використан в якості ЛЗ у вигляді рідких екстрактів, екстрактів-концентратів, новогаленових препаратів, настоек, або може бути напівпродуктом, наприклад: густі, сухі екстракти, у виробництві різних ЛФ таких як, наприклад: гелі, мазі, таблетки та капсули [18].

При екстрагуванні ЛРС потрібно врахувати багато параметрів:

- співвідношення екстрагент— сировина, а саме як вона подрібнена та її вологість;

Для забезпечення процесу екстрагування ступінь подрібнення рослинного матеріалу є дуже важливою технологічною операцією, наприклад: занадто подрібнена сировина при екстрагуванні буде заважати процесам масопередачі, оскільки у екстракт переходить велика кількість баласних речовин,

а крупна ЛРС буде уповільнювати процес екстрагування, що призведе до екстрагування баластних речовин [15].

- в'язкість та природа екстрагенту;
- метод та тривалість екстрагування;
- температура екстрагування;
- насипна густина до та після усадки;
- гідродинамічні умови екстрагування;
- коефіцієнти набухання та поглинання [19, 20].

При правильному виборі екстрагенту та методу екстрагування можна досягнути максимального вилучення БАР з ЛРС [21]. Досить важливо, щоб вибраний нами метод за короткий час, з використанням мінімальної кількості екстрагента, дозволив отримати максимальну кількість екстракту (витяжки), що приведе до зменшення споживання електроенергії та мінімізує виробничі витрати.

Сьогодні існує багато способів екстрагування рослинної сировини, які дозволяють максимально виснажити ЛС та отримати витяжки з максимальною кількістю БАР та мінімальними виробничими затратами [17].

Методи екстрагування класифікують на:

- статичний спосіб: сировину періодично заливають екстрагентом і настоюють з перемішуванням чи без перемішування, це циркуляційна екстракція, мацерація, дробна мацерація, перколяція, реперколяція;
- динамічний спосіб, передбачає постійну зміну екстрагенту або екстрагенту та ЛС, це безперервна протинаправлена екстрагування.

Завдяки тому, що вуглекислий газ є нетоксичним, негорючим, хімічно індиферентним, то він широко використовується як екстрагент при екстракції надкритичною рідиною [22]. Коли температура вуглекислого газу становить 304,4 К, а тиск 7,38 МПа створюється надкритичний стан, а за таких умов покращується коефіцієнт дифузії та здатність до розчинення [23- 24]. Через те що екстракція проходить при температурі навколишнього середовища, то даний метод дає можливість здійснювати екстрагування рослинної сировини,

яка містить термолабільні речовини. Основний недолік методу- на придбання спеціального обладнання потрібен значний кошторис [25].

Двохфазне екстрагування рослинної сировини системами незмішуваних розчинників різної полярності відрізняється від інших методів найбільшою роздільною здатністю та дозволяє використати, як екстрагент, однорідні суміші з двох, а інколи і більшої кількості розчинників. Таке поєднання дозволяє підвищити селективність екстрагента, а отже, позитивно вплинути на масопередачу [26].

Застосування ультразвуку, при екстрагуванні, прискорює процес екстрагування із сировини та забезпечує більш повне вилучення діючих речовин. Джерело ультразвуку закріплюють із зовнішнього боку корпусу екстрактора-перколятора- виникають ультразвукові хвилі, які створюють звуковий вітер, кавітацію та знакозмінні імпульси тиску, як наслідок швидше відбувається набухання матеріалу і розчинення вмісту клітини, збільшується швидкість обтікання частинок сировини, у пограничному дифузійному шарі. В наслідок кавітації, за рахунок їх вимивання, відбувається руйнування клітинних структур, що призводить до прискорення процесу переходу діючих речовин в екстрагент [27]. Переважно, в якості екстрагента, використовують спирто-водні суміші з високою концентрацією етанолу [28].

Також для інтенсифікації екстрагування з рослинної сировини, застосовуються електроімпульсні, CO_2 , лазерні (оптикоімпульсні), магнітоімпульсні, вакуумні методи, які мають свої недоліки та переваги [29].

Через те що градієнти концентрації та температури працюють в одному напрямку то при екстракції рослинної сировини з використанням мікрохвильової енергії змінюється структура клітин, завдяки чому отримують високий вихід БАР за короткий проміжок часу [30]. Частота електромагнітного випромінювання становить від 0,3 до 300 ГГц. В даному методі найважливішим параметром є тип екстрагента, тому що він впливає на поглинання мікрохвильової енергії, котра визначена коефіцієнтом потужності розсіювання. Екст-

рагент повинен мати здатність поглинати мікрохвильову енергію та бути спорідненим до цільової сполуки [31].

Для термічно стійких речовин використовується екстрагування методом прискорення екстрагента. Щоб підтримати екстрагент у рідкому стані екстрагування проводять при підвищених температурах- від 50 до 200°C та значеннях тиску між 10 та 15 МПа. Як правило, такі умови підвищують дифузії екстрагента та прискорюють процес вилучення БАР [32].

Через те, що вода становить відносно меншу екологічну небезпеку та є найдешевшим екстрагентом, порівнюючи із органічними розчинниками, то екстракція гарячою водою призводить до зниження експлуатаційних витрат. Також з нею порівняно легше працювати

При виборі методу екстракції слід враховувати природу та кількість матеріалу, який планується вилучати [33].

Висновок до розділу 1

Фітотерапія- це потужний і нешкідливий засіб, що вимагає серйозного наукового підходу, може стати першим щаблем на шляху здорового способу життя.

Саме завдяки фітоніринговим технологіям забезпечується сталість складу препаратів, якого, як відомо, дуже складно досягти, коли йдеться про лікарські засоби, що виготовляються на основі рослинної сировини. Це означає, що незалежно від урожаю та серії, виходить препарат, однорідний за своїм якісним та кількісним складом, а, отже, і незмінний за своєю ефективністю та безпекою. Саме ця сталість дає можливість провести клінічні дослідження та отримати докази ефективності, які будуть достовірними для лікарських препаратів на основі лікарських рослин [5].

РОЗДІЛ 2

ТЕХНОЛОГІЧНІ РОЗРАХУНКИ

2.1. Об'єкти дослідження

Будь-яка лікарська речовина не надходить в організм у чистому вигляді, вона має відповідну своєму призначенню лікарську форму, яка є своєрідною композицією з діючої речовини та однієї, але частіше декількох допоміжних матеріалів. В даний час перспективною є розробка твердих лікарських форм на основі сухих екстрактів рослинного походження. Це пов'язано з великим діапазоном їх лікувальних властивостей завдяки вмісту комплексу біологічно активних речовин, малої токсичності, широким спектром дії та гарною переносимістю. При раціональному поєднанні рослинних екстрактів їх терапевтичні можливості розширюються. Крім того, використовуючи поєднання різних лікарських речовин рослинного походження у комплексних препаратах, можна досягти прогнозованого фармакологічного ефекту.

Мета цієї роботи: розробка твердої лікарської форми (таблетки) для лікування запальних захворювань порожнини рота на основі екстрактів евкаліпта прутовидного та ехінацеї пурпурної та опрацювання технології їх виготовлення.

Об'єкт дослідження:

- рослинна лікарська сировина –листя евкаліпта прутовидного, трава та кореневище з коренями ехінацеї пурпурової;
- екстракти евкаліпта прутовидного та ехінацеї пурпурної;
- допоміжні речовини – мікрокристалічна целюлоза, фруктоза, мальтодекстрин, крохмаль картопляний, кальцію стеарат, ароматизатор;

Листя евкаліпта містять дубильні речовини та органічні кислоти. Аромат евкаліпта дуже сильний, з нотами смоли. Ефірне масло, яким багате листя, повністю зберігається навіть якщо даже листя висушене.

Важко переоцінити цілющі властивості евкаліпту. Вони настільки унікальні, що їх не можуть заперечувати навіть затяті прихильники традиційної

медицини. Його використовують для приготування лікарських препаратів, які мають відмінні антисептичні властивості. [11].

Ехінацея в сухому вигляді має практично таку ж кількість корисних властивостей, як і свіжозібрана. Це сильний біологічний підсилювач імунної системи, що конкурує на рівних навіть з женьшенню.

Сухоцвіт ехінацеї містить: органічні кислоти, поліаміни, дубильні речовини, полісахариди та інші корисні речовини. Рослина не тільки зміцнює імунітет, але бореться з втомою та стресом, нормалізує роботу ШКТ та печінки, лікує шкірні висипання та запалення, регенерує клітини епідермісу [12].

При розробці оптимального складу таблеток, на основі екстрактів евкаліпта прутовидного та ехінацеї пурпурної, будемо використовувати допоміжні речовини, які дозволені до медичного застосування.

Допоміжними речовинами можуть бути природні речовини, включаючи речовини людського і тваринного походження, хімічно модифіковані речовини (наприклад: крохмалі модифіковані), індивідуальні хімічні сполуки (органічні та неорганічні кислоти, луги та їх солі, спирти, цукри), суміші емульгаторів типу в/о та о/в, суміші хімічно споріднених сполук (вищі жирні спирти, поліолові естери).

Допоміжні речовини можуть впливати не тільки на медичні, але й на фармацевтичні та економічні показники ліків: підвищувати ефективність, стабільність, зручність застосування, збільшувати термін їх придатності, покращувати якісні показники і технологічні процеси виготовлення ліків (табл. 2.1) [14].

Таблиця 2.1

Вплив допоміжних речовин на якість ліків

Вплив допоміжних речовин на якість ліків	
Терапевтичний ефект	Якісні показники
1	2
АФІ з дисперсної системи вивільняється контрольовано	Адресна доставка АФІ

Продовження таблиці 2.1

1	2
Локалізація дії	Термін придатності
Всмоктування	Стабільність
Фармакокінетика	Смакові та інші показники
Фармакодинаміка	Зручність застосування
Пролонгація дії	

Мікрокристалічна целюлоза є пористим білим порошком без запаху і смаку. Отримують з деревної маси фармацевтичної якості.

МКЦ є інертною речовиною, тобто мікрокристалічна целюлоза є хімічно неактивною.

Мікрокристалічна целюлоза є допоміжним засобом для екструзійної сферонізації, заснованої на хороших сполучних властивостях мікрокристалічної целюлози, які забезпечують когезію вологої маси, що містить мікрокристалічну целюлозу. Крім того, вона здатна поглинати та утримувати велику кількість води завдяки великій площі поверхні мікрокристалічної целюлози та високої внутрішньої пористості, що полегшує екструзію, покращує пластичність змоченої маси та посилює сферонізацію [34].

Мальтодекстрин- білий порошок або гранули, без запаху, не солодкий на смак, додають у ліки, щоб стабілізувати та зберегти активні інгредієнти, а також використовують для посилення або маскування смаку жувальних препаратів та ліків на основі сиропу [35].

Аеросил- високодисперсний, високоактивний, аморфний, пірогенний діоксид кремнію (SiO_2), який отримується шляхом полум'яного гідролізу чотирьохлористого кремнію (SiCl_4) високої чистоти.

Аеросил пожежо- та вибухобезпечний, не має загальнотоксичної дії.

Аеросил є дуже чистим аморфним непористим діоксидом кремнію з розміром частинок від 5 до 40 нм, це надзвичайно легкий білий порошок, який у тонкому шарі здається напівпрозорим, блакитним.

Аеросил відносять до теоретично «чистих» речовин, які вивільняють активні інгредієнти без витрати енергії.

Аеросил у виробництві таблеток використовують як ковзну, у концентрації 0,1– 0,5% та розпушуючу, 0,1– 2,0%, речовину, що поліпшує плинність таблетованої маси, полегшує процес грануляції, скорочує час розпадання.

У виробництві фармацевтичних препаратів аеросил вживають завдяки адсорбційним властивостям [37].

Фруктоза (ДФУ), (Fructosum (PhEur))- це безбарвні кристали або білий кристалічний порошок без запаху, з дуже солодким смаком.

В виробництві ЛП фруктозу використовують у формі таблеток, сиропів та розчинів в якості ароматизатора та підсолоджувача. Відчуття солодкого смаку від неї в роті відчувається значно швидше, ніж від сахарози чи глюкози, що дає змогу вважати її здатною підсилювати в сиропі чи пілюлях фруктовий аромат та маскувати певний неприємний запах вітамінів і мінералів [39].

Кислота лимонна моногідрат- кристалічна речовина білого кольору, добре розчинна у воді, розчинна в етиловому спирті, малорозчинна в діетиловому ефірі. Слабка триосновна кислота.

Лимонна кислота- важливий продукт обміну речовин в живих організмах, бере участь у циклі трикарбонових кислот та гліоксилатному циклі.

Основний промисловий спосіб отримання лимонної кислоти - зброджування цукру, патоки або меляси штамами грибків *Aspergillus niger*.

Можливий синтез лимонної кислоти за реакцією кетену з ангідридом щавлевооцтової кислоти.

Лимонна кислота моногідрат широко застосовується:

- у харчовій промисловості, як регулятор кислотності, антиоксидант та консервант (E330), для запобігання жирів від псування, як харчова добавка в кондитерському виробництві, у виробництві соків, консервів та ін.

- як компонент буферних розчинів;

- у фармацевтичній промисловості як компонент багатьох лікарських засобів (лимоннокислий Na– антикоагулянт);
- для отримання ефірів лимонної кислоти, що застосовуються як пластифікатори та ін.

Харчова лимонна кислота одноводна (моногідрат) зареєстрована як харчова добавка E330 [40].

Кальцію стеарат- однорідний порошок, трохи маслянистий на дотик, не розчинний у воді. За хімічним складом стеарат кальцію є сумішшю кальцієвих солей стеаринової та суміші стеаринової та синтетичних жирних кислот, яка була одержана за реакцією нейтралізації кислот гідроокисом кальцію.

Кальцію стеарат характеризують вираженою ковзкістю та відсутністю змащувальних властивостей, тому його використовують у фармацевтичній промисловості як ковзку речовина при виготовленні таблеток та капсул у кількості 1,0%, а також як емульгатор та стабілізатор у складі емульсій і суспензій фармацевтичних та косметичних виробів.

Кальцію стеарат є нетоксичною та не подразливою речовиною, яку потрібно зберігати у сухому, прохолодному місці в герметичній посудині [41].

Тальк- це силікат, що має шарувату структуру, жирний на дотик і має виражений перламутровий блиск. Має білий колір з різними відтінками, які обумовлюються домішками, що входять до складу (нікель, марганець, хром, залізо та алюміній).

Очищений тальк - дрібний білий або сірувато-білий, із зеленуватим відтінком, без запаху і смаку кристалічний лускоподібний порошок, м'який, жирний і ковзкий на дотик, добре адгезивний до шкіри.

При виробництві пігулок, присипок тальк використовують як ковзну речовину й наповнювач, що впливає на сипкість грануляту, він також має антистатичну та антиадгезійну властивості. Ковзну властивість може зменшити висока подрібненість тальку.

Додавання його у великих кількостях, при виробництві пігулок, може сповільнити час їх розпадання, зменшити їх механічну міцність, сповільнити всмоктування лікарської речовини із травного тракту. Крім цього, він може подразнювати слизову оболонку шлунка, викликаючи при цьому талькогра-нулюму. Деякі сорти тальку впливають на стабільність лікарських речовин, наприклад: ацетилсаліцилової кислоти, в останні роки це обмежило його вживання у виробництві пігулок та присипок.

Тальк потрібно зберігати у прохолодному, сухому місці, у щільно за-критих контейнерах [42].

2.2. Методи дослідження

Оцінка фармако-технологічних параметрів є обов'язковою при розробці складу нових препаратів, а також при контролі якості на виробництві.

При розробці складу і технології таблеток на основі екстрактів евкаліпта прутovidного та ехінацеї пурпурної будемо використовувати методики для вивчення фармако-технологічних характеристик мас для таблетування та отриманих таблеток, які описані нижче.

За допомогою фармако-технологічних методів було досліджено основні показники якості таблеток на основі екстрактів евкаліпта прутovidного та ехінацеї пурпурної.

Текучість маси для таблетування. Текучість маси визначал за допомогою методики, яка наведена в ДФУ. Давав оцінку текучості за здатністю таб-летної маси текти у вертикальному напрямку при заданих певних умовах. Для визначення використовували метод «Нерухомої лійки».

Фармакопейна стаття ДФУ для таблеток без оболонки, передбачає на-ступні випробування: зовнішній вигляд, стираність, стійкість до роздавлю-вання, розпадання, вимоги до яких наведені нижче.

Зовнішній вигляд таблеток. Зовнішній вигляд таблеток визначаємо при денному освітленні на білому фоні візуально.

Розпадання таблеток. Випробування на розпадання дозволяє визначи-ти, чи розпадаються таблетки або капсули в межах визначеного часу, якщо

вони поміщені в рідке середовище в експериментальних умовах, зазначених нижче. З точки зору даного випробування, розпад не означає повне розчинення дозованої одиниці або навіть його активних компонентів. Вважають, що зразки розпалися повністю, якщо на сітці приладу, що використовують при випробуванні, немає залишків дозованої одиниці, крім фрагментів не розчинного покриття або оболонки капсул, або прилиплої до нижньої поверхні диска, якщо вони використані, або залишається м'яка маса, що не має відчутно твердого ядра. Якщо довжина таблеток не більше 18 мм, використовують обладнання яке складається із кошика з сітчастим дном-підставкою (кошик), низької склянки місткістю 1 л, висотою (149 ± 11) мм і внутрішнім діаметром (106 ± 9) мм для рідини занурення, пристрою із термостатом для підігрівання рідини до температури від $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $39\text{ }^{\circ}\text{C}$ і пристрою для підняття і опускання кошика в рідину для занурення з постійною частотою в межах 29-32 цикли за хвилину на відстань (55 ± 2) мм. Об'єм рідини у посудині має бути таким, що коли кошик знаходиться в крайньому верхньому положенні, сітка має бути, як мінімум, на 15 мм нижче поверхні рідини; коли ж кошик знаходиться в найнижчому положенні, сітка має бути на 25 мм вище дна посудини. Верхня частина кошика ніколи не має бути повністю занурена. Час ходу вгору має дорівнювати часу ходу вниз і зміна напрямку має відбуватися плавно без різких зворотних рухів. Кошик рухається вертикально вздовж своєї осі. Не має бути помітного горизонтального ходу або руху осі від вертикалі.

Методика. У кожну з шести трубок кошика помістили одну дозовану одиницю, якщо зазначено, поміщаємо диск. Вмикаємо прилад, використовуючи зазначену рідину, підтримуючи температуру рідини для занурення $(37 \pm 2)\text{ }^{\circ}\text{C}$. Після закінчення зазначеного часу підіймаємо кошик із рідини і досліджуємо стан дозованих одиниць:- всі дозовані одиниці розпалися повністю; -якщо 1 або 2 дозовані одиниці не розпалися, випробування повторюємо на 12 додаткових дозованих одиницях. Вимоги випробування вважаються виконані, якщо не менше 16 із 18 випробовуваних дозованих одиниць розпалися [43].

Стійкість таблеток до роздавлювання. Методика для випробування наведена в ст. 2.9.8. 2 вид. ДФУ [44]. Визначаємо за допомогою приладу, що являє собою два розташовані один проти одного затискачі, один з яких переміщується в напрямку до другого. Для таблеток діаметр яких 11 мм стійкість до роздавлювання повинна бути не менше 50 Н.

Стираність таблеток. Дослідження проводили з метою з'ясування стійкості таблеток до стирання. При визначенні стираності використовував пристрій барабанного типу з однією лопаттю при швидкості 20 обертів за хв., як описано в статті ДФУ. Дослідженню піддали 20 таблеток, які зважували до та після стирання (після 100 обертів барабана). Стираність виражали як втрату в масі, обчислену у відсотках згідно наведеної формули (2.1). Таблетки витримали випробування, якщо стирання не перевищує 1%, і на них не було сколів, або тріщин.

$$П_{ст.} = (В_{поч.} - В_{кін.}) / В_{поч.} \times 100 \quad (2.1)$$

де $П_{ст.}$ – стиранність, %;

$В_{поч.}$ – вага пігулок до стирання, г;

$В_{кін.}$ – вага пігулок після стирання, г.

Тест «Розчинення» для твердих дозованих форм. Даний тест використовував для визначення відповідності розчинення міцних дозованих форм для орального застосування фармакопейним вимогам [44].

2.3 Планування експерименту та обробка результатів

Процес створення ЛЗ є складним через довгі стадії експериментальних досліджень, оскільки необхідно вивчити велику кількість якісних та кількісних факторів. З метою скорочення часу розробки складу та технологію ЛЗ ми використовували математичне планування експерименту (МПЕ), в основі якого лежать основні положення дисперсійного та регресійного аналізів, що дозволяють швидко вирішувати задачі оптимізації складу та технології.

При проведенні експериментальних досліджень використовували наступні плани дисперсійного і регресійного аналізів: греко-латинський

квадрат (4x4), метод випадкового балансу [52], метод математичної функції бажаності Харрінгтона [53- 55]. Обробку результатів дослідження проводили за спеціально розробленою програмою.

Для проведення досліджень відповідно до поставленої мети і наукових завдань ми застосовували комплексний підхід. Алгоритм досліджень наведено на Рис. 2.1. та Рис. 2.2



Рис. 2.1. Алгоритм досліджень

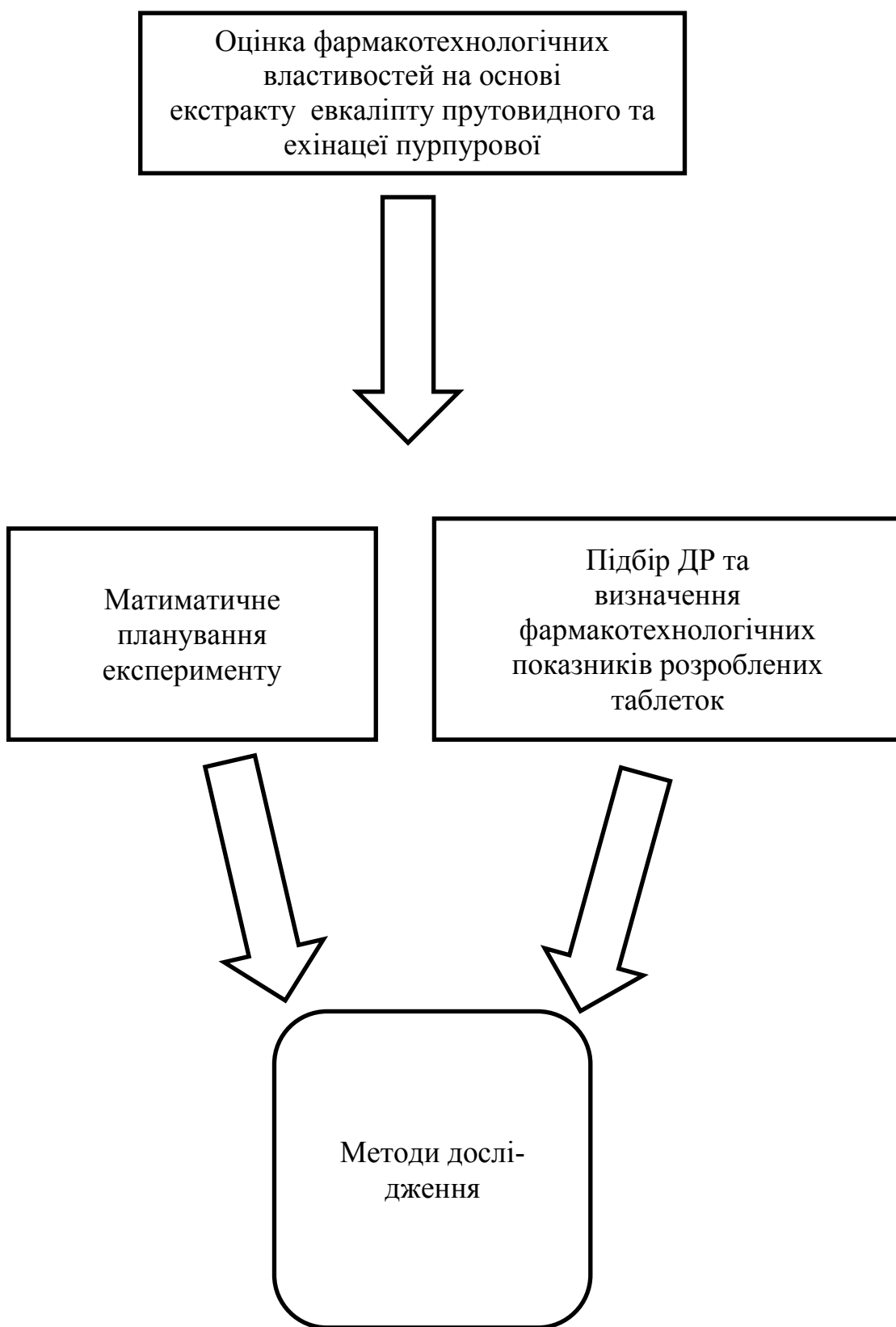


Рис. 2.2 Алгоритм досліджень

Висновки до розділу 2

1. Наведено характеристику ЛС на основі екстрактів евкаліпта прутовидного та ехінацеї пурпурної та використаних ДР, як об'єктів дослідження.

2. Наведено методики кількісного визначення БАР в екстрактах евкаліпта прутовидного та ехінацеї пурпурної та в таблетках. Описано які використані методики оцінки фармако-технологічних властивостей маси для таблетування та таблеток на основі екстрактів евкаліпта прутовидного та ехінацеї пурпурної.

3. Зазначено основні етапи розробки оптимального складу таблеток і використані методи МПЕ, а саме: дисперсійний аналіз (чотирьохфакторний експеримент на основі 4x4 греко-латинського квадрату), метод випадкового балансу, метод математичної функції бажаності Харрінгтона.

4. Запропоновано алгоритм ведення експерименту при розробці складу, технології і дослідження таблеток на основі екстрактів евкаліпта прутовидного та ехінацеї пурпурної.

РОЗДІЛ 3

3.1 Розробка складу та технології твердої лікарської форми - таблеток для розсмоктування на основі екстрактів евкаліпту прутовидного та ехінацеї пурпурної

При визначенні технологічних характеристик встановлено, що як само-стійно, так і в суміші - рослинні екстракти евкаліпту та ехінацеї не мають достатню сипкість і пресування. Тому виникає необхідність у використанні різних груп допоміжних речовин для покращення технологічних характеристик пресованих порошків. З існуючих в даний час способів таблетування – технологія прямого пресування є найбільш раціональною технологією виробництва таблеток. Тому нами обрані допоміжні речовини, які найчастіше використовуються для цього пресування. Як наповнювачі для різних експериментальних складів таблетмас використані декстроза моногідрат та сахароза.

З допоміжних речовин, що сприяють ковзанню таблетмаси, вибрано крохмаль, тальк та кремнію діоксид. Як антифрикційні (протиоприлипні) допоміжні речовини - стеарил натрію фумарат і кальцію стеарат. Будемо використовувати і мікрокристалічну целюлозу (МКЦ), яка є одним з високоякісних матеріалів які поєднують в собі сполучні, ковзні та розпушуючі властивості при достатній плинності та високого ступеня пресування.

Кількість активних інгредієнтів в одній таблетці (0,025 г кожного рослинного екстракту) розраховано з урахуванням високої антимікробної активності фармацевтичної композиції евкаліпт-ехінацея у дослідках *in vitro* та інструкції з застосування таблеток для розсмоктування. Як правило, таблетки для розсмоктування призначають 4 рази на день. Отже, середня добова доза кожного екстракту буде дорівнювати -1,4 мг/кг (25мг x 4):70.

Під час проведення досліджень було приготовлено 8 експериментальних складів (модельних сумішей) таблетмас із різними допоміжними речовинами (таблиця 3.1).

Таблиця 3.1

Склад модельних сумішей для таблетування

Найменування інгредієнта	Кількість інгредієнтів, %							
	Номери експериментальних складів							
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6	№ 7	№ 8
Екстракт евкаліпту прутовидного	1,5	3,0	6,0	9,0	10,0	15,0	18,0	3,5
Екстракт ехінацеї пурпурової	1,5	3,0	6,0	9,0	10,0	15,0	18,0	3,5
Натрію стеарил фумарат	0,5	0,5	0,7	1,00	0,8	1,0	1,50	0,05
Аеросил	0,5	0,5	0,7	1,00	0,8	1,0	1,50	0,05
Декстроза моногідрат	96,0	92,4	85,0	80,0	78,4	68,0	61,0	0,05
Фруктоза	-	-	0,3	-	-	-	-	78,85
Лимонна кислота	-	-	0,1	-	-	-	-	7,0
Мікрокристалічна целюлоза (МКЦ)	-	0,6	0,1	-	-	-	-	5,0
Кальція стеарат	-	-	0,1	-	-	-	-	1,0
Тальк	-	-	1,0	-	-	-	-	1,0

Отримані суміші аналізували:

- до пресування- за показниками сипучості (тестер сипучості порошків PowderPro A1), фракційного складу (фармакопейний набір сит), пресування, (прес для ручного пресування TDP-0, Україна);

- після таблетування- за показниками розпадності (PTZ AUTO3, компанія Pharma-Test); міцності на стирання (фріабілятор, PT F20ER, компанія Pharma-Test) та на роздавлювання (стиснення) (ERWEKA, Німеччина).

Результати представлені у таблиці 3.2

Таблиця 3.2

**Результати визначення технологічних характеристик
експериментальних таблеткових мас та таблеток з них**

Номери досліджених складів	Таблеткові маси			Таблетки		
	Сипучість, г/с	Зміст фракції з розміром частинок від 0,5 до 2 мм, %	Пресуваність, г/см	Міцність на стисн., Н	Міцність на стирання, %	Розпадність, хв
1	11,8±0,9	90,0±0,7	0,6±0,03	50±1,0	99,9±0,1	12,0±2,0
2	10,0±0,8	850±1,0	0,55±0,05	48,0±1,0	99,9±0,1	13,0±1,0
3	9,9±1,0	80±0,75	0,76±0,05	40,0±0,5	99,9±0,1	13,0±0,5
4	9,0±0,5	80±0,8	0,6±0,01	35,0±0,5	99,9±0,1	19,0±0,5
5	3,0±1,0	70±1,0	0,56±0,04	25,0±0,5	80,0±0,2	14,0±0,5
6	3,0±0,9	60±1,0	0,6±0,05	20,0±0,5	85,0±1,0	14,0±0,5
7	2,0±1,9	55±0,5	0,55±0,04	15,0±0,5	75,0±0,2	14,0±0,5
8	11,0±0,5	90±1,0	1,4±0,03	49,0±1,0	99,8±0,1	37,0±1,0

Пряме пресування таблетмаси здійснювали на роторній таблетковій машині «FETTE- 3200i» (Німеччина), зі швидкістю оборотів ротора- 8 об/хв і силою тиску 15-17 кН. Для вибору оптимального складу з 8 модельних, застосували математичну функцію бажаності Харрінгтона (D) (таблиця 3.3).

Таблиця 3.3

**Розподіл показників функції бажаності Харрінгтона
для експериментальних складів таблеток**

В міліметрах

№ складу	До пресування (таблет-маса)			D1	Після пресування (таблетки)			D2
	d ₁	d ₂	d ₃		d _{1a}	d _{2a}	d _{3a}	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	0,90	0,70	0,90	0,83	0,60	0,85	0,75	0,77
2	0,70	0,80	0,70	0,73	0,65	0,65	0,75	0,68
3	0,80	0,85	0,80	0,82	0,70	0,70	0,80	0,73

Продовження таблиці 3.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9
4	0,90	0,90	0,90	0,90	0,90	0,90	0,90	0,90
5	0,55	0,80	0,60	0,64	0,65	0,50	0,50	0,55
6	0,50	0,75	0,50	0,57	0,60	0,45	0,45	0,505
7	0,35	0,70	0,50	0,50	0,50	0,45	0,40	0,45
8	0,90	0,95	0,95	0,93	0,90	0,90	0,90	0,90

При аналізі отриманих результатів встановлено, що серед досліджених модельних сумішей незадовільних складів немає, оскільки значення D у всіх випадках більше ніж 0.

З модельного ряду із застосуванням математичної функції бажаності Харрінгтона для подальших досліджень нами обрано 2 склади; №4 та №8, так як їх значення найбільш близькі до 1 ($O = 0,90$).

3.2 Оцінка справжності та кількісного змісту БАР

Під час проведення дослідження було використано стандартні зразки (РСЗ екстракту евкаліпта та цикорієвої кислоти), отримані в лабораторії фітохімії.

Для визначення справжності обрані ті ж методи та показники, що й для спрею (ТШХ, спектрофотометрія), а також якісні реакції на фенолкарбонові кислоти з розчином заліза (III) хлориду (фарбування від фіолетово-червоного до червоно-коричневого з фіолетовим відтінком) і з розчином ваніліну в сірчаній кислоті на дитерпени (фарбування від фіолетово-червоного до червоно-коричневого кольору з фіолетовим відтінком).

Кількісний вміст евкаліпту остролистного в одній таблетці будемо розраховувати за формулою (3.2):

$$X = (m - 100b - 1000) / (a - 80) \quad (3.2)$$

де m – маса сухого залишку, г;

a – навішування препарату, г;

b – середня маса таблетки, г.

Вміст евкаліпту остролистного в одній таблетці – від 21,25 мг/табл. до 28,75 мг/табл.. Сума фенолкарбонових кислот у перерахунку на РСЗ цикорієвої кислоти- спектрофотометрично при довжині хвилі 328 ± 1 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм (вміст не менше 4,5 мг/табл.). Як розчин порівняння використовували розчин кислоти хлористоводневої 0,1 моль/л..

Отримані результати з валідації аналітичної методики задовольняють встановленим вимогам.

3.3 Вивільнення БАР із модельних складів таблеток

Порівняльні дослідження проводили для 2 модельних складів (№4 та №8) згідно методики ДФУ (показник «Розчинення») у тестері розчинення «Pharmatest» (Німеччина) при температурі 37°C . Розчинне середовище - вода очищена; обсяг – 500 мл. Визначення проводили для водорозчинних компонентів – суми фенолкарбонових кислот у перерахунку на РСЗ цикорієвої кислоти (таблиця 3.4)

Таблиця 3.4

Результати визначення вивільнення БАР із таблеток

Час розчинення	Зміст суми фенолкарбонових кислот у перерахунку на цикорієву кислоту, мг		Вивільнення, %	
	склад №4	склад №8	склад №4	склад №8
15 хв	$0,8 \pm 0,01$	$0,98 \pm 0,01$	40,17	49,21
30 хв	$0,9 \pm 0,01$	$1,28 \pm 0,01$	45,22	64,32
45 хв	$0,95 \pm 0,01$	$1,47 \pm 0,01$	47,74	73,87
60 хв	$0,98 \pm 0,01$	$1,89 \pm 0,01$	49,21	95,00

Отримані результати показують, що експериментальний склад №4 за 60 хв. вивільняє лише 49,2% БАВ, а склад №8 - 95% БАВ.

3.4 Антимікробна активність таблеток для розсмоктування

Методом «серійних розведень» встановлена антимікробна активність у відношенні *Staphylococcus aureus* 209-P модельного складу № 4 - в концентрації 31,2 мкг/мл, а для таблеток складу № 8 - 15,6 мкг/мл. Метод «агарових пластин» («метод лунок») показав, що зона пригнічення зростання *Staphylococcus aureus* 209 P для складу № 4- 4,5мм. а для складу № 8- 8 мм.

Таким чином, з усіх вивчених зразків- експериментальний склад за № 8 з антимікробної активності є найперспективнішим.

3.5 Протизапальна активність таблеток

Протизапальну активність таблеток для розсмоктування визначали *in vitro* по зміні оптичної щільності НАДФН при температурі 37 °С і довжині хвилі 340 нм до (контроль) та після (досвід) додавання в реакційне середовище 20 мкл тестованих спиртоводних розчинів із таблеток (склад № 8). Оцінювали їх інгібуючу дію на швидкість ферментативної реакції, що каталізується індукцибельною NO-синтазою і активності ксантиноксидази. Встановлено, що розчини таблеток достовірно знижують швидкість ферментативної iNOS-реакції на 26% порівняно з диклофенаком та активність ксантиноксидази на 11% порівняно з контролем (фермент + плацебо), що свідчить про їхню ефективну протизапальну активність.

3.6 Імуностимулююча активність таблеток

Імуностимулюючу активність таблеток для розсмоктування визначали *in vitro* у гомогенатах свіжих клітин поліморфно-ядерних лейкоцитів (ПМЛ) макрофагів, вимірюючи на аналізаторі Clima MC-15 (RAL, Іспанія) швидкість НАДФІ-оксидазної реакції зменшення оптичної щільності розчинів при довжині хвилі 340 нм.. Встановлено, що у дозі 6,6 мкг/мл таблетки складу № 8 надають імуностимулюючий ефект на 80% порівняно з препаратом порівняння протимозин-а. Таблетки складу № 4 у тій же дозі показали активність 4,5% [56- 64].

Таким чином, склад таблеток для розсмоктування № 8 (таблиця 3.5) обраний як остаточний.

Таблиця 3.5

**Експериментальний склад таблеток
для лікування запальних захворювань порожнини рота
з екстрактами евкаліпта прутовидного та ехінацеї пурпурної**

Найменування інгредієнтів	Кількість інгредієнтів на одну таблетку, г
Активні компоненти:	
Екстракт евкаліпта прутовидного	0,025
Екстракт ехінацеї пурпурної	0,025
Допоміжні речовини:	
Фруктоза	0,551
Лимонна кислота	0,05
Мікрокристалічна целюлоза (МКЦ)	0,035
Кальція стеарат	0,007
Тальк	0,007
Маса однієї таблетки:	0,7

Отримані таблетки мають круглу плоскоциліндричну форму, гладку поверхню, без рисок; діаметр 12 мм, висота – 45 мм. Колір таблеток світло-сірий з зеленуватим або коричневим відтінком, з характерним запахом і кислуватим смаком, на зламі – однорідні. На підставі експериментальних досліджень та отриманих результатів розроблено технологічну схему виробництва таблеток для лікування запальних захворювань порожнини рота з екстрактами евкаліпта прутовидного та ехінацеї пурпурної (рис. 3.9.).

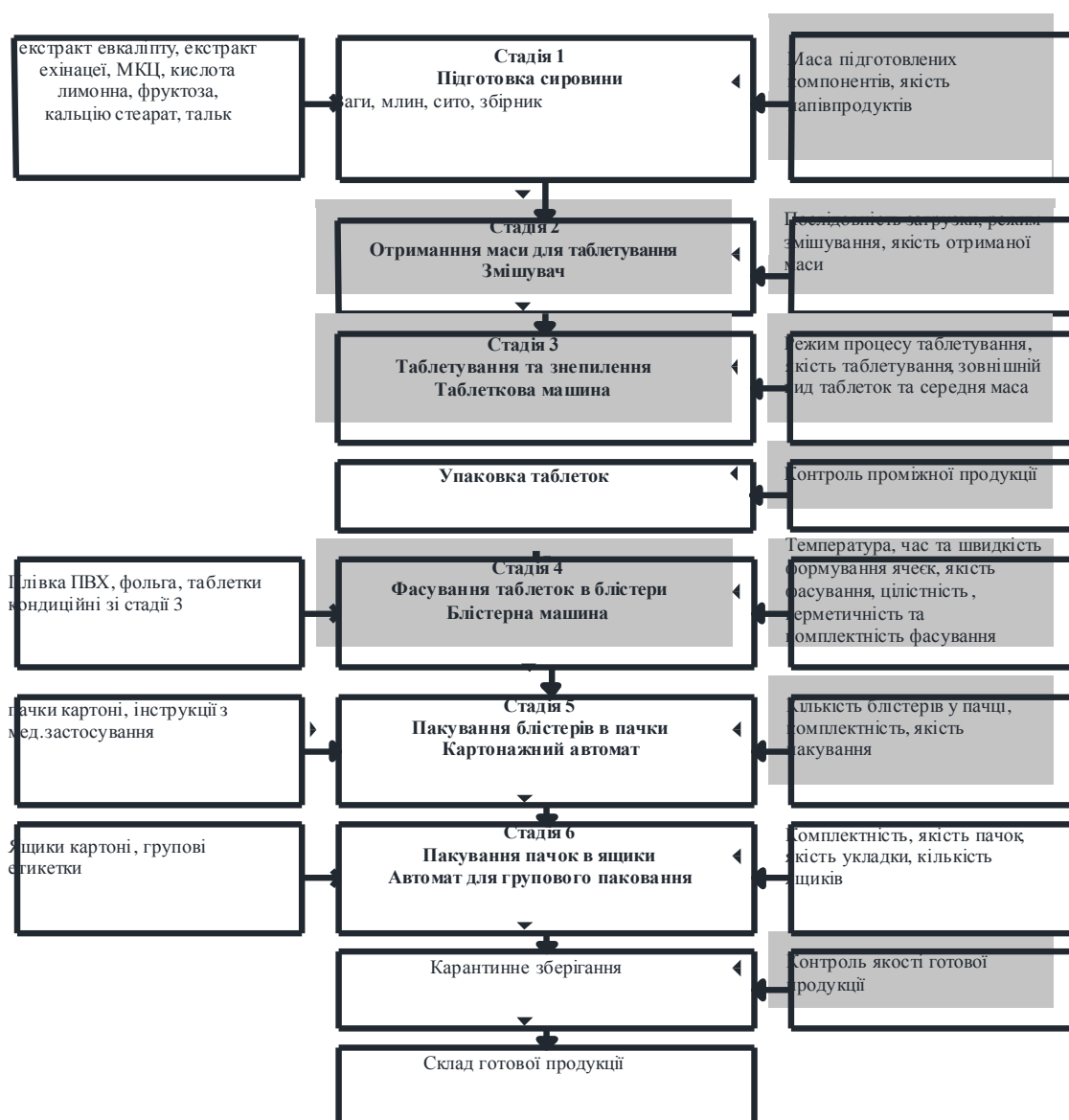


Рисунок 3.9 Технологічна схема виробництва таблеток для розсмоктування

Висновки до розділу 3

В наслідок проведених досліджень розроблено таблетки для розсмоктування, масою 0,7 г (по 0,025 г діючих речовин у кожній таблетці) з рослинними екстрактами евкаліпта прутовидного та ехінацеї пурпурової, що володіють антимікробною, протизапальною та імуностимулюючою дією, які можуть знайти застосування в практичній медицині для лікування запальних захворювань порожнини рота.

Доведено, що оптимальною технологією отримання таблеток для розсмоктування - пряме пресування з використанням таких допоміжних речовин, як мікрокристалічна целюлоза, фруктоза, тальк, стеарат кальцію, кислота лимонна.

Встановлено, що розроблений склад таблеток для розсмоктування за такими технологічними показниками, як розпадність (37 хв), міцність на стирання (99,8%), міцність на стиск (49,0 Н), відповідають нормативним значенням.

Встановлено, що вивільнення водорозчинних БАР з таблеток для розсмоктування (склад № 8) склало 95% від їх вмісту у таблетці.

Підтверджено специфічну активність лікарських форм у дослідях *in vitro* (антимікробна дія - методами серійних розведень та "агарових пластин; протизапальна та імуностимулююча дія- за допомогою специфічних ферментних біотест-систем).

Встановлено хімічну стабільність та мікробіологічну чистоту розроблених лікарських засобів.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Проаналізували та систематизували дані джерел літератури щодо проблеми фармакотерапії лікування запальних захворювань порожнини рота в Україні й світі, застосовуючи різноманітні препарати, в тому числі на основі ЛРС.

2. Узагальнили дані наукових праць та наукової літератури стосовно об'єкту дослідження– рослинні екстракти евкаліпта прутовидного та ехінацеї пурпурової, як сировини для подальшої розробки нових ЛЗ та обґрунтували доцільність створення твердої ЛФ з антимікробною, протизапальною та імуностимулюючою дією на їх основі.

3. Обґрунтовано та розроблено склад лікарських форм з рослинними екстрактами евкаліпта прутовидного та ехінацеї пурпурової у вигляді таблеток для розсмоктування, масою 0,7 г (по 0,025 г діючих речовин у кожній таблетці) для лікування запальних захворювань порожнини рота.

4. Доведено, що оптимальною технологією отримання таблеток для розсмоктування– пряме пресування з використанням таких допоміжних речовин, як мікрокристалічна целюлоза, фруктоза, тальк, стеарат кальцію, кислота лимонна.

5. Встановлено, що розроблений склад таблеток для розсмоктування за такими технологічними показниками, як розпадність (37 хв) міцність на стирання (99,8%), міцність на стиск (49,0 Н), відповідає нормативним значенням.

6. Встановлено, що протягом 3 годинної експозиції у дослідях *in vitro* вивільнення БАР з таблеток для розсмоктування (склад №8) склало 95% від їхнього вмісту у таблетці.

7. Розроблена технологічна схема виробництва таблеток для розсмоктування, масою 0,7 г. з рослинними екстрактами евкаліпта прутовидного та ехінацеї пурпурової, які можуть знайти застосування в практичній медицині для лікування запальних захворювань порожнини рота.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Вимоги до виконання кваліфікаційної роботи : метод. рек. для здобувачів вищ. освіти, що навчаються за освітньою програмою «Технології фармацевтичних препаратів» / Є. В. Гладух та ін. Харків : НФаУ, 2021. 110 с.
2. Серeda П. І., Максютіна Н. П., Давтян Л. Л. Фармакогнозія. Лікарська рослинна сировина та фітозасоби. Вінниця : Нова Книга, 2017. 352 с.
3. Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії : матеріали IV Міжнар. наук.–практ. інтернет–конф., м. Харків, 14–15 листоп. 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. 248 с.
4. Сучасна фітотерапія : навч. посіб. / С. В. Гарна та ін. Харків : Друкарня Мадрид, 2016. 580 с.
5. Сучасні лікарські засоби для фітотерапії: погляд лікаря та фармацевта / І. А. Зупанець та ін. *Український медичний часопис*. 2023. № 6. С. 3–8. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.158.249269 (дата звернення: 30.04.2024).
6. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Харків, 2015. Т. 1. 1128 с.
7. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : Настанова СТ–Н МОЗУ 42-4.0:2016 / Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2016. 335 с.
8. Фармацевтична опіка пацієнтів при симптоматичному лікуванні кашлю: метод. рек. / К. О. Зупанець та ін. Харків : Золоті сторінки, 2021. 52 с.
9. Фармацевтична опіка пацієнтів при симптоматичному лікуванні захворювань сечовидільної системи : метод. рек. / І. А. Зупанець та ін. Харків : Золоті сторінки, 2020. 40 с.
10. Основні захворювання слизової оболонки порожнини рота. URL: <https://www.galsi-dental.com.ua/ru/osnovnye-zabolevaniya-slizistoj-obolochki-polosti-rta/> (дата звернення: 30.04.2024).
11. Евкаліпт прутовидний. URL: <https://www.pen.com.ua/herb-evkalipt-prutovydneyy.html> (дата звернення: 30.04.2024).

12. Ехінацея. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2415/exinaceya> (дата звернення: 30.04.2024).

13. Розробка лікарських засобів : навч. посіб. для практ. занять аспірантів вищ. навч. закл. / І. Ю. Борисюк та ін. Одеса : ОНМедУ, 2021. 74 с.

14. Остапенко А. А., Мовчанюк О. М. Допоміжні хімічні речовини : навч. посіб. для студентів спец. 161 «Хімічні технології та інженерія». Київ : КПІ ім. Ігоря Сікорського, 2022. 113 с.

15. Шостак Т. А., Калинюк Т. Г., Гудзь Н. І. Особливості фармацевтичної розробки рослинних препаратів (Огляд літератури). *Фітотерапія. Часопис*. 2014. № 4. С. 77–82.

16. Sharifi N., Mahernia Sh., Amanlou M. Comparison of different methods in quercetin extraction from leaves of *Raphanus sativus* L. *Pharmaceutical Sciences*. 2017. № 23. P. 59–65.

17. Azwanida N. N. A review on the extraction methods use in medicinal plants, principle, strength and limitation. *Med aromat plants*. 2015. Vol. 4, № 3. P. 6. URL: <https://www.omicsonline.org/open-access/a-review-on-the-extraction-methodsuse-in-medicinal-plants-principle-strength-and-limitation-2167-0412-1000196.php?aid=58448> (Date of access: 30.04.2024).

18. Ковальов В. В. Розробка складу та технології м'якої лікарської форми з екстрактом хлорофіліпту : автореф. дис. ... канд. фармац. наук : спец. 15:00:01. Харків, 2019. 23 с.

19. Гойко І. Ю. Перспективи розроблення фітоекстрактів з лікарської рослинної сировини антиоксидантної дії. *Лікарське рослинництво: від досвіду минулого до новітніх технологій* : матеріали III Міжнар. наук.–практ. інтернет–конф., м. Полтава, 15–16 трав. 2014 р. Полтава, 2014. С. 102–105.

20. Шалата В. Я., Сур С. В. Вивчення технологічних властивостей багатокомпонентної лікарської рослинної сировини. *Запорізький медичний журнал*. 2014. № 2. С. 111–115.

21. Medicinal herb extraction strategy– a solvent selection and extraction method study / Yan Xun et al. URL: <https://pdfs.semanticscholar.org/c049/60879a0795db0c462ba25506c6eb999533> (Date of access: 30.04.2024).

22. Supercritical fluid applications / B. Łęska et al. *Zizović*. 2016. Vol. 45. P.182.

23. Optimization of supercritical carbon dioxide and co-solvent ethanol extraction of wasted peanut skin using response surface methodology / Putra N. Rahmana et al. *The 24 Regional Symposium on Chemical Engineering (RSCE 2017)*. 2018. Vol. 156. P. 6. URL: <https://doi.org/10.1051/mateconf/201815602005> (Date of access: 30.04.2024).

24. Gandhi K., Arora S., Kumar A. Industrial applications of supercritical fluid extraction: A review. *International Journal of Chemical Studies*. 2017. № 5. P. 336–340.

25. Луцак І. В., Степанова С. І., Штриголь С. Ю. Фітоадаптогени: біологічно активні речовини та механізми дії. *Фітотерапія. Часопис*. 2015. № 4. С. 7–18.

26. Зав'ялов В. Л., Малежик І. Ф. Дослідження зовнішнього масообміну в умовах віброекстрагування із рослинної сировини. *Наукові праці Одеської національної академії харчових технологій*. 2014. Т. 1, вип. 41. С. 95–98.

27. Kundu S. K., Chatterjee S., Gupta A. S. Pharmacognostic evaluation and determination of appropriate methodology for extraction of important bioactive compounds of *Aerva sanguinolenta* leaves. *International Journal of Pharmacology and Pharmaceutical Sciences*. 2015. Vol. 2, № 4. P. 11–20.

28. Семенишин Є. М., Римар Т. І., Стадник Р. В. Кінетика екстрагування цільових компонентів з пористих структур в протітечійно–ступеневих екстракторах періодичної дії. *Хімічна промисловість України*. 2014. № 6 (125). С. 3–5.

29. Зілфікаров І. Н., Алієв А. М. Порівняльне фітохімічне дослідження ефірної олії та надкритичного флюїдного CO₂ екстракту з листя прутоподіб-

ного евкаліпта. *Надкритичні Флюїди: Теорія та практика*. 2014. Т. 3, № 2. С. 43–51.

30. Optimization of Ionic Liquid Based Simultaneous Ultrasonic-and Microwave-Assisted Extraction of Rutin and Quercetin from Leaves of Velvetleaf (*Abutilon theophrasti*) by Response Surface Methodology / Zhao Chunjian et al. *The Scientific World Journal*. 2014. Vol. 56. P. 11. DOI: [10.1155/2014/283024](https://doi.org/10.1155/2014/283024) (Date of access: 30.04.2024).

31. Ivy S. Yii., Chan Y. S., Jobrun Nandong. Comparison of microwave extraction technology of garlic essential oil: SFME and MAE. *International Conference on Materials Technology and Energy*. Malaysia, 2017. P. 345. URL: <https://www.researchgate.net/publication/318760325> Comparison of microwave extraction_technology of garlic essential oil SFME and MAE (Date of access: 30.04.2024).

32. Improvement of the methods of extraction of plant raw materials / V. G. Popov et al. *International journal of applied engineering research*. 2017. Vol. 12, № 15. P. 5411–5419. URL: <http://www.ripublication.com> (Date of access: 30.04.2024).

33. May H. Mohammad Study the effect of cold and hot water extracts of parsley plant *Petroselinumcrispum* on the growth of some enterobacteriaceae. *Journal of Al-Nahrain university*. 2014. Vol. 17, № 1. P. 148–154.

34. Целюлоза мікрокристалічна. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: [https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/97/celyuloza mikrokristalichna](https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/97/celyuloza_mikrokristalichna) (дата звернення: 30.04.2024).

35. Мальтодекстрин. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/7277/maltodekstrin> (дата звернення: 30.04.2024).

36. Натрію стеарилфумарат. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/7323/natriyu-stearil-fumarat> (дата звернення: 30.04.2024).

37. Аеросил. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2648/aerosil> (дата звернення: 30.04.2024).
38. Глюкози моногідрат. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/3009/glyukozi-monogidrat> (дата звернення: 30.04.2024).
39. Фруктоза. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/440/fruktoza> (дата звернення: 30.04.2024).
40. Кислота лимонна моногідрат. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/3504/kislota-limonna-monogidrat> (дата звернення: 30.04.2024).
41. Кальцію стеарат. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/3422/kalciyu-stearat> (дата звернення: 30.04.2024).
42. Тальк. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2131/talk> (дата звернення: 30.04.2024).
43. Інформаційна система ОНМедУ. URL: <https://resource.odmu.edu.ua/chair/download/133396/8e5jKO8jRTCQxgSpdmmaBA/%D0%94%D0%A4%D0%A3%20%D1%874> (дата звернення: 30.04.2024).
44. Спосіб одержання хлорофіліпту : пат. 5242 Україна, № 2753048/SU ; заявл. 25.04.79 ; опубл. 28.12.94, Бюл. № 7. 1 с.
45. Хімія природних сполук : матеріали VI Всеукр. наук.–практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 27–28 жовт. 2022 р. Тернопіль : ТНМУ, 2022. 205 с.
46. Тарнопільська О. М. Фізіологія рослин : конспект лекцій для студентів денної та заочної форм навчання освітнього рівня «бакалавр» за спец. 206. Харків : ХНУМГ ім. О. М. Бекетова, 2019. 159 с.

47. Оптимізація процесу використання лікарської рослинної сировини / І. В. Павлюк та ін. *Науковий вісник НЛТУ України*. 2015. № 25(6). С. 216–220.
48. Лікарські засоби. Доклінічні дослідження безпеки на підтримку розробки лікарських засобів для застосування в педіатрії : Настанова СТ-Н МОЗУ 42–7.9:2021. Офіц. вид. Київ : МОЗ України, 2021. 121 с.
49. Дизайн експерименту при проведенні досліджень із створення таблетованих лікарських засобів / Т. А. Грошовий та ін. *Фармацевтичний часопис*. 2020. № 2. С. 101–110. URL: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2020.2.11204> (дата звернення: 30.04.2024).
50. Самохвалов Ю. Я., Бурба О. І. Оцінка ефективності наукових та науковотехнічних проектів на основі узагальненої функції Харрінгтона. *Системи управління, навігації та зв'язку*. 2018. № 4. С. 77–85.
51. Harrington Edwin C. The Desirability Function. *Industrial Quality Control*. 2015. Vol. 56. P. 494–498.
52. Шутяк Ю. В. Використання функції бажаності для оцінки економічної безпеки підприємства. *Наукові студії*. 2010. Вип. 7. С. 147–154.
53. Комбінована дія ефірної олії мануки з антибіотиками по відношенню до збудників інфекцій верхніх дихальних шляхів в дослідях *in vitro* / В. В. Мінухін та ін. *Biomedical and biosocial anthropology*. 2014. № 22. P. 67–70.
54. Масесе Р. М., Хомік А. С., Мізіна П. Г. Мікроскопія рослинних екстрактів естифан та евкалімін. *Молоді вчені та фармація XXI століття* : зб. наук. пр. III наук.–практ. конф. Київ, 2015. С. 425–428.
55. Дослідження хімічного складу та сумісності фітопрепаратів евкалімін та естифан методом ВЕРХ / П. Г. Мізіна та ін. *Біофармацевтичний журнал*. 2016. Т.8, № 1. С. 30–34.
56. Масесе П. М. Перспективні фармацевтичні фітосубстанції для лікування запальних захворювань ротової порожнини. *Сучасні тенденції розвитку науки та технологій* : наук. зб. матеріалів XII Міжнар. наук.–практ. конф. Харків, 2016. С. 18–20.

57. Масесе П. М., Мізіна П. Г., Зілфікар І. М. Обґрунтування раціонального складу, комбінованого лікарського фітозасобу антимікробної та імуностимулюючої дії. *Тенденції розвитку науки і освіти* : матеріали XII Міжнар. конф. Київ, 2016. Ч. 5. С. 38–40.

58. Рослини з протимікробними властивостями / Н Є. Стадницька та ін. *Вісник Національного університету «Львівська політехніка». Хімія, технологія речовин та їх застосування*. 2014. № 700. С. 111–116.

59. Вивчення солюбілізації рослинних екстрактів у сумішах сорбітанів різної будови / П. Г. Мізіна та ін. *Питання біологічної медичної та фармацевтичної хімії*. 2016. № 5. С. 3–8.

60. Planta+. Наука, практика та освіта : матеріали Міжнар. наук.–практ. конф., м. Київ, 19 лют. 2021 р. Київ : Паливода А. В., 2021. 621 с.

61. Розробка методик кількісного визначення фенолальдегідів та фенолкарбонових кислот у рідких лікарських формах для зовнішнього застосування, що містять рослинні екстракти / Я. Ф. Копитько та ін. *Питання біологічної медичної та фармацевтичної хімії*. 2016. № 8. С. 3–9.

ДОДАТКИ



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ГРАМОТА

за участь

отримав(ла)

Чуб Олександр

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





17-19 квітня 2024 р, м. Харків

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

МАТЕРІАЛИ
XXX МІЖНАРОДНОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ
КОНФЕРЕНЦІЇ МОЛОДИХ ВЧЕНИХ ТА СТУДЕНТІВ

17-19 квітня 2024 року
м. Харків

Харків
НФаУ
2024

РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ З РОСЛИННИМИ ЕКСТРАКТАМИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПОРОЖНИНИ РОТА

Чуб О.Д., Манський О.А.
Науковий керівник: доц. Ніколайчук Н.О.
Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна
tfr@nuph.edu.ua

Вступ. Успіхи сучасної технології ліків нерозривно пов'язані з пошуком та створенням нових лікарських препаратів з високою терапевтичною активністю та безпекою на основі різноманітного асортименту активних фармацевтичних субстанцій, який включає значну частку та субстанцій рослинного походження. Вони відрізняються низькою токсичністю та можливістю тривалого застосування у різних вікових групах, надаючи при цьому

багатосторонній вплив на патологічний процес. Лікарські фітозасоби легше переносяться, значно рідше викликають побічні ефекти і, як правило, не мають кумулятивних властивостей.

Здоров'я ротової порожнини – це основа якісного життя. Воно впливає на нашу здатність говорити, їсти і висловлювати емоції через посмішку. Запалення ротової порожнини є досить поширеним станом (на цю частку припадає до 90% усієї інфекційної патології), якого люди часто не помічають або недооцінюють. В результаті захворювання може перейти в більш складну форму, що зробить лікування більш тривалим і складним. Тому вкрай важливо своєчасно звернутися до лікаря по медичну допомогу ще при перших симптомах виникнення запалення.

Існує ряд факторів, які значно підвищують ризик запалення слизових оболонок. До них відносяться:

- недостатня гігієна ротової порожнини;
- наявність хворих зубів;
- куріння, регулярне вживання алкогольних напоїв;
- незбалансований раціон харчування;
- порушення в ендокринній системі;
- наявність паразитів в організмі;
- спадковість.

Дуже часто причиною запалень є хронічні хвороби внутрішніх органів, інфекції, недостатній імунітет. Ці чинники порушують захисні функції організму, що створює сприятливі умови для розвитку патогенної мікрофлори.

Якісне лікування можливо тільки при правильному визначенні причини розвитку захворювання, що дозволяє підібрати ефективний курс лікування.

Погана гігієна ротової порожнини має довгострокові наслідки не лише для фізичного, але і для психологічного стану людини. Поганий догляд за зубами призводить до накопичення в роті бактерій, утворення бактеріальної плівки на зубах, унаслідок чого виникають карієс, гінгівіт, пародонтоз. Карієс може зумовлювати дискомфорт, біль, неприємний запах із рота і врешті-решт призвести до соціальної ізоляції людини. Невилікована інфекція ясен може призвести до втрати зубів, підвищити ризик діабету або захворювань серця.

Незважаючи на всі останні досягнення медицини, спостерігається зростання захворюваності, тому створення нових препаратів для лікування запальних захворювань порожнини рота на ринку лікарських засобів являється досить актуальним.

Мета дослідження. Є пошук та розробка лікарських засобів рослинного походження спрямованих на поєднання в одній лікарській формі інгредієнтів з антимікробною, протизапальною та імуностимулюючою активністю, що дозволить надати на уражену слизову порожнини рота комплексний лікувальний вплив, а також домогтися корекції стану місцевого імунітету та підвищення опірності слизових оболонок.

Матеріали та методи. Екстракт евкаліпту прутовидного (*Eucalyptus viminalis*) та ехінацеї пурпурової (*Echinacea Moench*), які використовуються при виготовленні лікарських засобів та допоміжні речовини (додаткові речовини, необхідні для виготовлення твердих лікарських засобів).

В процесі дослідження були використані фізичні, фізико-хімічні і технологічні методи дослідження субстанцій та готового продукту

Результати дослідження. При визначенні технологічних характеристик встановлено, що як самотійно, так і в суміші - рослинні екстракти евкалімін і естифан не мають достатню

сипучість і пресуємість. Тому виникає необхідність в використанні різних груп допоміжних речовин для покращення технологічних характеристик пресованих порошків.

З існуючих нині способів таблетування – технологія прямого пресування є найбільш раціональною технологією виробництва таблеток. Тому нами вибрані допоміжні речовини, які найчастіше використовуються для цього типу пресування. В якості наповнювачів для різних експериментальних складів таблетмас використані декстроза моногідрат і сахароза.

З допоміжних речовин, сприяючих ковзанню таблетмаси, вибрані крохмаль, тальк і кремнію діоксид. В якості антифрикційних допоміжних речовин – натрію стеарил фумарат і кальцію стеарат. Використана і мікрокристалічна целюлоза (МКЦ), яка є одним з високопресуємих матеріалів і поєднує в собі звязуючі, ковзаючі і розпушуючі властивості при достатній плинності і високій пресуємісті.

Кількість активних інгредієнтів в одній таблетці (по 0,025 г кожного рослинного екстракту) розраховано з урахуванням високої антимікробної активності фармацевтичної композиції евкалимін-естифан в дослідях *in vitro* і інструкції по застосуванню таблеток для розсмоктування. Як правило, таблетки для розсмоктування призначають 4 рази в день.

При проведенні досліджень було приготовано 8 експериментальних складів (модельних сумішей) таблетмас з різними допоміжними речовинами.

Отримані суміші аналізували:

- до пресування за показниками сипучості, фракційного складу, пресуємісті;
- після таблетування - за показниками розпадання; міцності на стирання і на розчавлювання (стискування).

Таким чином, склад таблеток для розсмоктування №8 вибраний як остаточний.

Отримані таблетки мають круглу плоскоциліндричну форму, гладку поверхню, без риски; діаметр 12 мм, висота - 45 мм. Колір таблеток світло-сірий з зеленуватим або коричневим відтінком, з характерним запахом і кислуватим смаком на зламі - однорідні.

Висновки. Обґрунтовано і розроблено комбінований склад лікарської форми з рослинними екстрактами евкаліпта прутовидного і ехінацеї пурпурної у вигляді таблеток для розсмоктування, масою 0,7 г (по 0,025 г діючих речовин в одній таблетці) для лікування запальних захворювань порожнини рота.

REVOLUTIONIZING PHARMACEUTICAL MANUFACTURING: THE EMERGENCE OF 3D PRINTING IN TABLET FORMULATION

El Fazazi Manal, Soldatov D.P.

Scientific supervisor: prof. Kukhtenko O.S.

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

soldatovdp@gmail.com

Introduction. The pharmaceutical industry is witnessing a paradigm shift with the introduction of 3D printing technology in drug formulation and manufacturing. This innovation holds the potential to revolutionize the way medicines are designed, produced, and administered, offering unprecedented customization in drug delivery systems.

Aim. This study seeks to explore the implications of 3D printing technology in the pharmaceutical sector, focusing on its integration into tablet formulation. The aim is to evaluate how