

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

факультет фармацевтичних технологій та менеджменту

кафедра технологій фармацевтичних препаратів

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему «РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК З
ЕКСТРАКТОМ СМОРОДИНИ ЧОРНОЇ СУХИМ»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи ТФПс19(5,5з)-02
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Технології фармацевтичних
препаратів

Олександр СЕРГІЄНКО

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

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
біотехнології, к.фарм.н., доцент Ольга КАЛЮЖНА

Харків – 2025 рік

АНОТАЦІЯ

Магістерська робота присвячена питанню розробки таблеток антиоксидантної дії. Обрано склад та технологію отримання таблеток. За методиками ДФУ проведено контроль якості таблеток.

Робота складається зі змісту, вступу, трьох розділів, висновків. Загальний обсяг роботи – 47 сторінок, 8 таблиць, 8 рисунків, 33 найменування літератури.

Ключові слова: антиоксидантна дія, таблетки, чорна смородина, сухий екстракт, допоміжні речовини.

ANNOTATION

The master's thesis is devoted to the development of tablets with antioxidant activity. The composition and technology of obtaining tablets are selected. The quality control of tablets was carried out according to the methods of the DFU.

The work consists of a table of contents, an introduction, three sections, and conclusions. The total volume of the work is 46 pages, 8 tables, 8 figures, 33 references.

Key words: antioxidant action, tablets, black currant, dry extract, excipients.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	8
1.1 Оксидативний (окислювальний) стрес	8
1.2 Пероральні тверді лікарські форми.....	9
1.3 Склад і властивості таблеток.....	10
1.3.1 Технологія прямого пресування.....	13
1.3.2 Сучасні допоміжні речовини для прямого пресування.....	14
1.4 Маркетингові дослідження.....	16
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1.....	18
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	19
2.1. Характеристика ЛРС, діючої та допоміжних речовин як об'єктів дослідження	20
2.1.1 Характеристика ЛРС та сухого екстракту чорної смородини.....	20
2.2 Характеристика допоміжних речовин.....	22
2.3 Первинне пакування для таблеток.....	27
2.4 Контроль якості таблеток.....	28
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2.....	29
РОЗДІЛ 3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	30
3.1 Фармако-технологічні дослідження	30
3.2 3.2 Вибір складу таблеток.....	34
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3.....	42
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	43
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	44
ДОДАТКИ.....	48

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

ДФУ – Державна фармакопея України

МКЦ – мікрокристалічна целюлоза

ЛРС – лікарська рослинна сировина

ЛФ – лікарська форма

НІЗ – неінфекційні захворювання

ОС – оксидативний стрес

ПАР – поверхнево-активні речовини

ПВХ - полівінілхлорид

ВСТУП

Актуальність роботи. Перспективний і актуальний шлях розвитку фармацевтичної промисловості передбачає створення високоефективних конкурентоспроможних лікарських форм, що надають позитивний комплексний вплив на організм, і виробництво яких не вимагає великих фінансових вкладень і трудовитрат.

На сьогодні перспективним є створення ефективних і безпечних ліків на основі біологічно активних сполук рослинного походження, покликаних підвищувати стійкість організму до дії патогенних факторів.

Сучасні умови життя характеризуються негативним впливом стресових ситуацій, гіподинамії, що тягне за собою підвищення оксидативного стресу (ОС), який може призвести до виникнення дегенеративних захворювань, наприклад онкологічних тощо [7,8,10].

Вирішенням даної проблеми є рання профілактика виникнення ОС.

Таким чином, актуальність розробки препарату антиоксидантної дії на основі лікарської рослинної сировини є доведеною.

Метою роботи є розробка складу і технології препарату антиоксидантної дії у формі таблеток.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити **наступні завдання:**

- з використанням літературних джерел вивчити технологію отримання таблеток в промислових умовах;
- провести маркетингові дослідження фармацевтичного ринку України лікарських препаратів антиоксидантної дії;
- розробити склад та технологію таблеток з антиоксидантною дією на основі лікарської рослинної сировини;
- провести контроль якості отриманих таблеток за ДФУ.

Об'єкт дослідження: профілактика підвищення оксидативного стресу.

Предмет дослідження: таблетки антиоксидантної дії.

Методи дослідження: при виконанні роботи використовувались фізико-хімічні та технологічні методи, що забезпечують отримання відтворюваних та достовірних даних згідно ДФУ.

Практичне значення отриманих результатів: обґрунтовано склад таблеток антиоксидантної (антиокислювальної) дії, обрано технологію. Розширення номенклатури вітчизняного виробника.

Апробація результатів дослідження і публікації: Тези за темою роботи.

Сергієнко О.М. Розробка складу та технології таблеток антиоксидантної дії / О.М. Сергієнко, О.А. Манський, І.О. Криклива // «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» : Матеріали XI Міжнародної науково-практичної

Об'єм і структура роботи: Кваліфікаційна робота викладена на 47 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, огляду літератури, розділу з результатами експериментальних досліджень, списку використаних інформаційних джерел. Робота ілюстрована 8 таблицями і 8 рисунками. Бібліографія включає 33 інформаційних джерела, у тому числі 16 іноземних видань.

н

ц

і

ї

,

(

2

7

л

и

с

т

ГЛАВА 1. ОГЛЯД ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Оксидативний (окислювальний) стрес

Оксидативний (окислювальний) стрес - це ситуація дисбалансу між виробництвом непотрібних речовин (вільні радикали) і здатності нашого організму (антиоксиданти) нейтралізувати їх [5].

Таким чином, це не справжнє захворювання, а стан, що сприяє виникненню патологій в середньо - і довгостроковій перспективі. Це може статися або через надмірне вироблення реактивних видів, або через дефіцит антиоксидантів, або через обидва [9].

Вільні радикали є небезпечними речовинами, коли антиоксидантна система не може їх нейтралізувати, оскільки вони прикріплюються до молекули клітини і можуть викликати різні захворювання, включаючи так зване передчасне старіння. Є первинний і вторинний захист, які працюють синергетично, блокуючи окислюючі реактивні частинки. Цей баланс вчені визначають як гомеостаз [5,6].

Первинний захист - це ферментні системи, які зумовлені генетично, оскільки залежать від ДНК. Вторинні захисні засоби, з іншого боку, виявляються в крові, і саме завдяки спеціалізованим тестам їх можна кількісно оцінити та надати детальний звіт про їх якість.

Важливу роль відіграють основні екзогенні для організму фактори [8]:

- Неправильне харчування
- Сидячий спосіб життя
- Зловживання алкоголем
- Приймання наркотиків
- Паління
- Хронічні хвороби
- Зловживання ліками
- Забруднення навколишнього середовища
- Надмірне психофізичне напруження

- Надмірний вплив сонячного випромінювання тощо.

Стан окислювального стресу пов'язаний з пошкодженням, викликаним найбільш поширеними хронічними дегенеративними захворюваннями, а також з патологічним старінням [1-3]. Крім того, у списку патологічних станів, пов'язаних з окислювальним стресом, є так звані "неінфекційні захворювання" (НІЗ) [5]:

- Гострі серцево-судинні захворювання
- Цукровий діабет
- Хронічні респіраторні захворювання
- Рак

тощо.

Разом з тим, «у разі інфікування SARS-CoV-2 виникає оксидативний стрес та послаблення антиоксидантного захисту. У пацієнтів із COVID-19 оксидативний стрес пов'язаний із посиленням та подовженням цитокінового шторму, коагулопатії та клітинної гіпоксії, розвитком автоімунних ускладнень» [4].

Корегувати окислювальний стрес можна шляхом усунення дисбалансу [8]:

- Покращення способу життя
- Здорова дієта, багата антиоксидантами
- Фізична активність, що підходить за типом, інтенсивністю та частотою
- Прийом дієтичних добавок.

1.2 Пероральні тверді лікарські форми

На сьогоднішній день пероральний шлях введення лікарських препаратів є найбільш затребуваним і кращим.

Частка численних лікарських форм для прийому per os становить до 50-60%. До твердих пероральних лікарських формам відносяться таблетки, капсули, гранули, драже, пелети, мікросфери та ін. [34].

1.3 Склад і властивості таблеток

Таблетки залишаються привабливою лікарською формою через простоту виробництва, зручності в застосуванні, точного дозування і стабільності в процесі тривалого зберігання.

«Таблетки відносяться до твердих дозованих лікарських форм, які отримують на виробничому обладнанні шляхом пресування порошків або гранул. До складу таблеток входять одне або кілька активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), також вони можуть містити різні за структурою і технологічними властивостями допоміжні речовини в якості наповнювачів» [26].

Наповнювачі в таблетці формують масу таблетки, полегшують технологічний процес пресування і забезпечують біодоступність активної речовини. Найбільш поширеною формою таблеток є невисокі прямі циліндри невеликої товщини, круглі та плоскі або двоопуклі. Таблетки можуть випускатися витягнутої овальної (облонг), багатокутної форми. Більша частина таблеток має фаски [26].

Таблетки ділять на групи в залежності від способу отримання і застосування, від швидкості вивільнення лікарської речовини, наявності покриття [26].

Промисловістю випускаються як таблетки без оболонки, так і покриті оболонкою. Оболонка може забезпечувати захисну кишковорозчинну дію, або захищати вміст таблетки від впливу факторів навколишнього середовища, або надавати привабливий зовнішній вигляд. Різнобарвне покриття таблеток одного найменування полегшує дозування лікарського препарату.

За способом застосування таблетки поділяються на наступні групи [26]:

- таблетки, що проковтуються цілком;

- таблетки жувальні або таблетки, що диспергуються в порожнині рота;
- таблетки, які застосовують в порожнині рота шляхом розсмоктування, поміщаючи під язик (сублінгвальні) або за щоку (защічні або трансбукальні);
- таблетки, які попередньо перед прийомом розчиняють. До них відносять розчинні, дисперговані, шипучі таблетки;
- таблетки вагінальні.

Таблетки отримують шляхом прямого пресування або з використанням стадії попередньої грануляції (сухої або вологої).

Допоміжні речовини, будучи фізіологічно індиферентними сполуками, відіграють важливу роль в ефективності таблеток [25,26,28,29,30,31,33]. В склад таблеток входять наповнювачі (розріджувачі), дезінтегранти, зв'язуючі, ковзні, коригенти смаку, запаху і кольору та ін. Різноманіття наповнювачів в таблетках обумовлено фізико-хімічними, біологічними (біодоступність) і технологічними характеристиками діючої речовини [28].

Для забезпечення необхідної маси застосовують різного роду наповнювачі, такі як прості цукри, солі кальцію, шестиатомні спирти, похідні целюлози тощо [26,28].

Введення до складу таблеток дезінтегратор забезпечує здатність до розпадання таблетки. До цієї групи допоміжних речовин відносять високомолекулярні сполуки, що набухають у воді, наприклад, кросповідон ((поперечно-зшитий повідон), альгінати натрію і калію і сама альгінова кислота, ефіри целюлози, крохмаль тощо. Здатність до розпадання таблетки може бути обумовлена газоутворенням при введенні до її складу твердих органічних кислот в комплексі з карбонатами або гідрокарбонатами. Наявність поверхнево-активних речовин в таблетці покращує її змочування, яке сприяє поліпшенню здатності до розпадання [26,28].

Міцність твердих лікарських форм залежить від наявності в складі зв'язуючих речовин, таких як желатин, крохмальний клейстер, гелі альгінової кислоти та альгінати, природні камеді, похідні целюлози тощо [26,28].

Для запобігання прилипання до прес-інструменту і поліпшення ковзання і плинності таблеткових мас в процесі пресування до складу таблеток вводять лубриканти. Серед останніх поширені солі стеаринової кислоти, такі як стеарат магнію, кальцію, натрію стеарилфумарат, макроголи [26,28].

За вимогами ДФУ, таблетки перевіряють за наступними показниками [13-16]:

- Опис. Тест передбачає оцінку зовнішнього вигляду таблеток за формою і кольором, наявності вкраплень або пористості, а також наявності запаху;
- Однорідність маси або однорідність дозування. Визначення цього показника свідчить про те, що таблеткова маса однорідна по вмісту діючих речовин і споживач в будь-якому випадку буде отримувати однакову дозу діючої речовини;
- Міцність на стирання. Таблетки повинні бути міцними, що виключає їх викрошування при різних маніпуляціях з ними, що може призвести до порушення дози та біодоступності;
- Розпадання. Таблетки повинні розпадатися за певний проміжок часу, що гарантує своєчасний наступ терапевтичного ефекту при їх прийомі;
- Розчинення. Цей тест гарантує вивільнення АФІ з таблетки в процесі розчинення, забезпечуючи біодоступність препарату при прийомі;
- Дисперсність. Цей показник визначають для таблеток, диспергируемых в порожнини рота, при цьому розмір частинок повинен не перевищувати 710 мкм.

1.3.1 Технологія прямого пресування

Останнім часом посилюється тенденція до переходу на технологію отримання таблеток шляхом прямого пресування. Ця технологія передбачає виключення стадії грануляції, тобто пресування негранульованих порошків власне АФІ або маси для таблетування, які містять крім діючих речовин необхідні допоміжні речовини.

«Використання методу прямого пресування економічно вигідно, так як підвищується продуктивність за рахунок скорочення тривалості технологічного процесу і виключення ряду технологічних операцій – грануляції, сушіння та калібрування» [26]. При цьому зменшується число одиниць технологічного обладнання, скорочуються виробничі площі і витрати електроенергії та праці працівників. Пряме пресування-це метод щадного впливу на АФІ, так як виключаються процеси вологої грануляції і подальшої сушки отриманого грануляту. Це підвищує стабільність таблеток і збільшує термін придатності препарату [26].

Разом з тим, для прямого пресування підходять речовини з оптимальними технологічними властивостями. Маса для таблетування повинна мати кристалічну структуру з ізодіаметричної формою кристалів, що досягається проведенням процесу грануляції [26].

Таблеткова маса повинна добре сипатися і пресуватися, при цьому не прилипати до пуансонів. Для поліпшення заповнення матриць масою для таблетування використовують вакуумування в матрицях, тобто примусове наповнення.

Для здійснення попередньої спрямованої кристалізації використовують метод перекристалізації або підбір технологічних режимів процесу кристалізації при синтезі речовин для виробництва таблеток. При дотриманні цих умов отримують кристалічну речовину з рівно-вісними кристалами, яка легко сиплется з воронки і мимовільно дозується за обсягом. Мимовільне об'ємне дозування є необхідним властивістю речовин для прямого пресування.

Для поліпшення пресованості АФІ при прямому пресуванні використовують полівінілпіролідон, поліетиленоксид, сорбітол, модифіковані крохмалі, спеціально оброблені марки лактози та манітолу тощо [26,28].

При пресуванні більшості крупнокристалічних речовин виходять таблетки, на поверхні яких видно мармурові вкраплення, тому поверхня таблетки здається неоднорідною. Уникнути цього недоліку можливо при підвищенні тиску пресування, щоб виключити утворення великих

кристалічних уламків, що відбивають світло під іншим кутом, ніж вихідний кристал. Також для уникнення такого явища таблеткова маса має мати однорідний фракційний (або гранулометричний) склад.

1.3.2 Сучасні допоміжні речовини для прямого пресування

Обмеженням використання прямого пресування є те, що менше 20% АФІ можуть бути використані для прямого пресування, оскільки більшість з них не володіють достатніми структурно-механічними властивостями (сипкість, пресованість, когезія до робочих органів таблеткового пресу тощо). Для прямого пресування речовини не повинні мати дрібнодисперсну і дрібнопористу структуру.

Оптимальний розмір частинок повинен знаходитися в межах 0,5-1 мм, а пористість порошку не повинна перевищувати 37 %.

Переважає більшість АФІ містять значну кількість (більше 70%) дрібних фракцій з нерівномірною поверхнею частинок, що викликає сильне тертя між частинками. У зв'язку з цим необхідно вводити до складу таблеток ковзні допоміжні речовини (ДР).

Розвиток сучасної фармацевтичної науки передбачає використання багатофункціональних допоміжних речовин з метою створення дешевих препаратів з поліпшеними фармако-технологічними властивостями. Висока функціональність наповнювачів може бути отримана шляхом розробки нових допоміжних речовин або частковим удосконаленням існуючих наповнювачів [26-28,32]. Зміна технологічних властивостей наповнювачів шляхом використання їх спільної обробки (співпроцесинг) забезпечує спосіб отримання наповнювача з високою функціональністю. Співпроцесингові наповнювачі представляють собою суміш двох або більше наповнювачів, що взаємодіють на субчастинному рівні. В результаті отримують наповнювач з поліпшеною функціональністю і з мінімізованими небажаними властивостями [27].

При цьому замість декількох функціональних інгредієнтів використовується один ексципієнт з поліфункціональними властивостями, що спрощує рецептуру таблетки, скорочує тривалість технологічного процесу і знижує трудові та фінансові витрати. Співпроцесинг дуже рентабельний метод отримання високо функціональних допоміжних речовин [27].

Так, процесинговою допоміжною речовиною, яка широко використовується, є Prosolv®. Ця речовина складається з 98% МКЦ і 2% аеросилу. За рахунок спеціальної спільної обробки цих речовин виходить більш сипучий порошок, який використовується для прямого пресування [27].

Його зручність полягає також і в спрощеному використанні на виробництві, тобто виключається проблема з просівом аеросилу і його однорідного розподілу по всій масі.

Одним із сучасних наповнювачів, що випускаються фармацевтичною промисловістю, є манітол різних марок і виробників. Для прямого пресування найбільш підходять манітол 200 SD (Pearlitol 200 SD, виробництво компанії Roquette, Франція) і манітол 200 М (Partek 200m, виробництво компанії Merck). Манітоли цих марок отримують шляхом розпилювального сушіння. Вони являють собою суміш однорідних дрібних сферичних гранул білого кольору, з діаметром частинок близько 200 мкм, що володіють хорошою сипучістю і пресованістю. Завдяки гарним технологічним властивостям, широко використовується у виробництві жувальних таблеток, порошку для приготування розчину, таблеток для розсмоктування, жувальних гумок, у виробництві таблеток методом прямого пресування [28, 32,33].

Для посилення перорального всмоктування малорозчинних у воді флавоноїдів і підвищення їх розчинності в технології таблеток використовують різні прийоми (тверді дисперсії, мікроемульсії, ліпосоми, екструзію розплаву та ін.). Тверді дисперсії отримують розчиненням АФІ в розплаві поверхнево-активної речовини (ПАР), частіше всього полуксамера 407 [28, 32,33].

Таким чином, для виготовлення таблеток найкращою є технологія прямого пресування і використання допоміжних речовин, здатних покращувати технологічні та фармакологічні властивості таблетки.

1.4 Маркетингові дослідження [17].

Результати проведених маркетингових досліджень наведено в таблиці 1.1.

Таблиця 1.1

Дієтичні добавки антиоксидантної дії

Назва лікарського препарату, форма випуску	Виробник	Ціна, грн.
Вазолайф-С, порошок, саше №20. Д.р.: L-аргінін, карнітин, бурштинова кислота.	ТОВ Бовіос Фарм, Україна	407,84
Антиоксидант формула Powerful, капсули по 1,0 г, №60, банка. Д.р.: екстракт виноградної кісточки, порошок виноградної кісточки.	ТОВ Красота та здоров'я, Україна	402,40
SupraSOD, капсули, №10. Д.р.: ТетраСОД, ресвератрол, цинк.	IF3LAB S.L., Іспанія	1457,00
Blueberryhealth, таблетки, №30. Д.р.: екстракт ягід лохини	ТОВ ОзимукФарм, Україна	757,85
KRK Supplements Tart Cherry Extract 900 мг, капсули, №90	KRKA, Словенія	699,00

Серед дієтичних добавок антиоксидантної дії, наявних на фармацевтичному ринку України, як діюча речовина використовують екстракт ягід лохини, екстракт кислої вишні. Дієтичні добавки зі вмістом екстракту чорної смородини не представлені.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Проведені маркетингові дослідження показали актуальність теми магістерської роботи.
2. Обґрунтовано вибір таблетки як лікарської форми.
3. Розглянуто сучасні допоміжні речовини, які використовуються при отриманні таблеток.

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У цьому розділі представлено методологію, об'єкти та методи досліджень, які у своїй сукупності найбільш повно віддзеркалюють суть і характер проведеної роботи з вирішення поставлених задач згідно мети.

2.1. Обґрунтування доцільності складу таблеток

На сьогодні безсумнівним є факт, що нездоровий спосіб життя, наявність стресових ситуацій, широке використання в харчовій промисловості транс-жирів тощо призводить до значного погіршення здоров'я населення, зокрема до підвищення рівня оксидативного стресу. Останнє є «спусковим механізмом» для розвитку онкологічних захворювань, атеросклерозу тощо.

Широке використання діючих речовин синтетичного походження сприяє розвитку сенсibiliзації хворих.

Тому створення лікарського препарату антиоксидантної дії на основі сировини рослинного походження є обґрунтованою

Як лікарську форму обрали таблетки.

Як діючу речовину використовували сухий екстракт чорної смородини екстракт (розроблений к. т. н., доц. Домарьовим А.П., НТУ «ХПІ», м. Харків). Ефективність чорної смородини обумовлена наявністю, зокрема, флавоноїдів [18-24].

Як основний наповнювач використовували маннітол, ізомальт, натрію крохмалю гліколят, МКЦ марок Просольв.

Як речовину, що покращують плинність, використовували аеросил 200; як ковзну речовину обрали магнію стеарат.

За даними розробника сухого екстракту чорної смородини, орієнтовна доза, яка чинить терапевтичний ефект, складає 20 мг.

2.2 Характеристика ЛРС, діючої та допоміжних речовин як об'єктів дослідження

2.2.1 Характеристика ЛРС та сухого екстракту чорної смородини

Як ЛРС використовували чорну смородину.

В якості вихідної сировини були обрані ягоди чорної смородини.

В роботі використовували сухий екстракт чорної смородини.

Сухий екстракт смородини являв собою порошок темного кольору. Технологічні властивості сухого екстракту чорної смородини наведено в розділі 3.

Смородина чорна

Смородина чорна (лат. *Ribes nigrum*) - листопадний чагарник, вид роду Смородина (*Ribes*) монотипного сімейства Агрусові (*Grossulariaceae*). Виростає в районах з помірним кліматом Центральної і Північної Європи і Північної Азії, де віддає перевагу вологим родючі ґрунти[11].

Вид Смородина чорна відноситься до роду Смородина (*Ribes*) сімейства Агрусові (*Grossulariaceae*) порядку Камнеламкоkwіткові (*Saxifragales*) [11].

Зовнішній вигляд кущів чорної смородини наведено на рисунку 2.1



Рис. 2.1 Зовнішній вигляд кущів чорної смородини.

«Листопадний чагарник висотою 1-2 м. Форма куща розлога або стисла. Коренева система потужна, основна маса коренів на глибині 30-40 см, пагони прямі, молоді — пухнасті, бліді; до кінця сезону коричневіють.

Листя прості, довжиною і шириною 3-5 (до 12) см, з зазубреними краями, трьох-, рідше пятилопатеві. Поверхня листової пластинки тьмяна, темно-зелена, гола, знизу по жилках пухнаста. Листя ароматні. За характерний аромат листя і бруньок відповідають трихоми, які несуть тіоли, особливо 4-метокси-2-метилбутан-2-тіол, компонент, який додає нотку «котячої сечі» до верхніх фруктових нот.

Суцвіття-пониклі кисті довжиною 3-5 (до 8) см, 5-10-квіткові, з голими або пухнастими квітконіжками довжиною 3-8 мм і приквітками довжиною 1-2 мм, форма яких варіюється від овальної до лінійно-ланцетної. Квітки довжиною 7-9 мм, діаметром 4-6 мм, п'ятичленні дзвонові, лілуваті або рожево-сірі, зовні здебільшого густо опушені. Пелюстки овальні. Чашолистки відігнуті назовні, гоструваті, досить широкі» [11].

На рисунку 2.2 наведено зовнішній вигляд ягід чорної смородини.



Рис. 2.2 Ягоди чорної смородини.

Хімічний склад [12]:

«Сирі ягоди (на 100 г)»

Вода - 81,96 г

Білки - 1,4 г

Жири - 0,41 г

Вуглеводи 15,4 г

Вітаміни:

Тіамін (В1), мг - 0,05

Рибофлавін (В2), мг - 0,05

Ніацин (В3), мг - 0,3

Пантотенова кислота (В5), мг - 0,398

Піридоксин (В6), мг - 0,066

Аскорбінова кислота (Віт. С), мг - 181

Мікроелементи:

Кальцій, мг - 55

Залізо, мг - 1,54

Магній, мг - 24

Фосфор, мг - 59

Калій, мг - 322

Цинк, мг - 0,27»

Листя чорної смородини багаті аскорбіновою кислотою, каротином, фітонцидами, ефірними маслами.

Олія насіння чорної смородини - багате джерело гамма-ліноленової кислоти.

2.2.2 Характеристика допоміжних речовин [25,27,28,32,33].

В таблиці 2.1 наведено допоміжні речовини, що були використані при проведенні експерименту.

Таблиця 2.1

Допоміжні речовини при розробці складу таблеток

Допоміжна речовина	Характеристика
Арабіногалактан	Зв'язувальна речовина, наповнювач
Аеросил 200	Ковзна речовина
Компакцель(Compactcel P brown)	Зв'язувальна речовина
Маннітол (Parteck M200)	Наповнювач
Маннітол SD 200	Наповнювач
Магнію стеарат	Лубрикант
Натрію крохмалю гліколят (VIVASTAR® P)	Дезінтегрант
Сіліконізована целюлоза PROSOLV® SMCC 90 HD	Наповнювач
Сіліконізована целюлоза PROSOLV® SMCC 50	Наповнювач

Арабіногалактан

Являє дрібнокристалічний порошок пісочного кольору.

Розчинний у холодній і гарячій воді і водно-спиртових розчинах, не розчинний в маслах і етанолі.

На рисунку 2.1 наведено структурну формулу арабіногалактану і його складових.

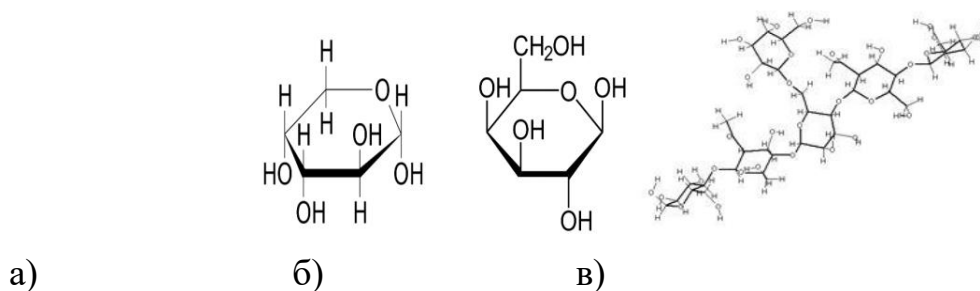


Рис. 2.1 Структурна формула арабіногалактану і його складових.

а) арабіноза; б) галактоза; в) арабіногалактан.

Арабіногалактан володіє широким спектром позитивних властивостей: стійкий у кислому середовищі, стійкий до коливання температур підвищеної вологості, утримує вологу, зв'язує жири, має бактерицидну дію і є пребіотиком. Арабіногалактан володіє гастропротекторними, імунобіологічними властивостями.

Арабіногалактан застосовується у фармацевтичній промисловості як нетоксична допоміжна речовина.

Арабіногалактан успішно використовуються в складі дієтичних добавок, що застосовуються для профілактики серцево-судинних захворювань, бронхолегеневих патологій і різних інфекцій. застосовуваних для нормалізації функцій шлунково-кишкового тракту, а також, що особливо важливо в даний час, для підвищення імунітету.

Аеросил 200 (діоксид кремнію-SiO₂) - це напівпрозорий зі злегка блакитним відтінком легкий, Летючий і аморфний порошок без запаху і смак. Безводний діоксид кремнію відноситься до групи синтетичних високодисперсних мінеральних допоміжних речовин. У фармації аеросил використовують в складі таблеток, м'яких лікарських форм в якості наповнювача, стабілізатора, гелеутворювача і адсорбенту. Він покращує плинність таблетованих мас при пресуванні, еластичність і в'язкість мазевих і гелевих структур. Бактерицидні, адсорбуючі та детоксикаційні властивості діоксиду кремнію роблять можливим його застосування в якості активного фармакологічного інгредієнта в лікарських формах, що призначаються при отруєннях. Аеросил нетоксична речовина, не розщеплюється в організмі, не всмоктується в кишковнику і виводиться в незмінному вигляді.

Кремнію діоксид колоїдний (Aerosil 200) - являє собою Вискодисперсний (колоїдний) чистий діоксид кремнію, хімічно інертна, пожежо - та вибухобезпечна речовина, яка не чинить загальнотоксичної дії. Хімічна формула: SiO₂.

Компакцель (Eur.Ph., Compactcel p brown, вироб. Biogrand). Придатний для прямого пресування у вигляді сухої гранульованої однорідної суміші гідроксипропілметилцелюлози і карбоксиметилцелюлози.

Завдяки збільшеному розміру частинок гранульований компактцель володіє оптимізованою сипкістю. Здатний збільшувати сипкість таблеткової суміші і міцність таблеток, забезпечує однорідність дозування АФІ.

Манітол або маніт (Eur.Ph., Parteck M200, виробництво компанії Merck і Pearlitol 200 SD, виробництво компанії Roquette) отримують з використанням розпилювальної сушарки.

На рисунку 2.2 наведено структурну формулу манітолу.

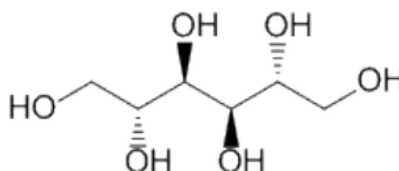


Рис. 2.2 Структурна формула манітолу.

За своїми властивостями манітол Pearlitol 200 SD різко відрізняється від подібних продуктів інших виробників, що обумовлено особливою будовою частинок, яке відзеркалено в назві бренду-Particle Technology (технологія частинок), або Parteck. Порошок має діаметр частинок близько 200 мкм і має гарну сипкість і пресованість. Манітол застосовується як наповнювач переважно в твердих лікарських формах. Завдяки своїй гарній сипкості, він дозволяє використовувати переваги прямого пресування в рецептурах як з дуже низькими дозуваннями АФІ, так і в рецептурах з дуже високими дозами діючої речовини. Він сприяє гомогенному розподілу інгредієнтів і запобігає їх розшарування.

Магнію стеарат (Eur.Ph., произв. Nitika) - сіль магнію і стеаринової кислоти з формулою $(C_{17}H_{35}COO)_2$, безбарвні (білі) кристали, не розчиняється у воді.

На рисунку 2.3 наведено структурну формулу магнію стеарату.

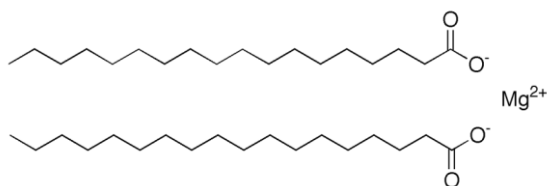


Рис. 2.3 Структурна формула магнію стеарату.

Використовується для опудрювання суміші перед таблетуванням в кількості 1 % для запобігання налипанню на робочі частини таблеткового преса, сприяє виштовхуванню таблетки з матриці.

Натрію крохмаль гліколят (Eur.Ph., виробник JRS) за хімічною будовою є натрієвою сіллю частково зшитого карбоксиметілірованого ефіру картопляного крохмалю.

На рисунку 2.4 наведено структурну формулу натрію крохмалю гліколяту.

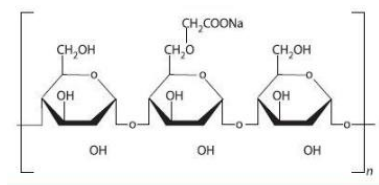


Рис. 2.4 Структурна формула натрію крохмалю гліколяту.

За зовнішнім виглядом це тонкий, вільно текучий порошок, білого або майже білого кольору, швидко вбирає вологу. У воді утворює напівпрозору суспензію. Під мікроскопом видно гранули неправильної яйцевидної або грушоподібної форми. Розмір гранул варіює від 30 до 100 мкм, округлі гранули мають розмір 10-35 мкм, можуть зустрічатися агломерати з 2-4 гранул.

Силіконізована мікрокристалічна целюлоза (Eur.Ph., виробник Jrs марки PROSOLV ® SMCC 90 HD і PROSOLV ® SMCC 50 (виробник JRS) є продуктом спільної обробки двох компонентів: мікрокристалічної целюлози (98 %) і колоїдного діоксиду кремнію (2%).

На рисунку 2.5 наведено структурну формулу мікрокристалічної целюлози.

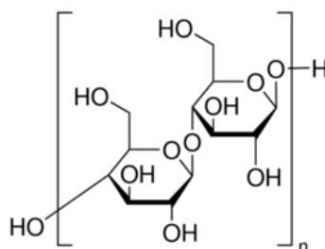


Рис. 2.5 Структурна формула мікрокристалічної целюлози.

Використовується в якості з'єднувальної речовини і наповнювача для виробництва твердих лікарських форм. Як продукт зі процесингу має краще ущільнення в порівнянні зі звичайною мікрокристалічною целюлозою і призначений як для вологої грануляції, так і прямого пресування, збільшуючи міцність таблеток. JRS випускає також силіконізовану целюлозу марки PROSOLV® SMCC 50, яка являє собою готову суміш для таблетування, з розміром частинок, більших, ніж у PROSOLV® SMCC 90 HD, використовується також для виробництва таблеток методом прямого пресування.

2.3 Первинне пакування для таблеток

Для таблеток в якості первинного пакування можна використовувати контурне чарункове пакування (блістери) [26].

Блістери в свою чергу пакуються в картонну пачку разом з інструкцією для медичного застосування.

Блістерне пакування забезпечує стабільність таблеток при зберіганні, за рахунок бар'єрних властивостей захищає продукт від впливу зовнішніх факторів: світла, ультрафіолету, кисню повітря, вологи тощо. Пластик може бути представлений полівінілхлоридом (ПВХ), полістиролом або комбінацією ПВДХ/ПВХ. В якості підкладки найчастіше використовують алюмінієву

фольгу, ламіновану поліетиленом для забезпечення зварювання і створення герметичного шва.

2.4 Контроль якості таблеток

Контроль якості таблеток проводили згідно стандартних методик ДФУ [13-16].

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Обґрунтовано методологію дослідження.
2. Охарактеризовано об'єкти досліджень.
3. Наведено методи оцінки фармако-технологічних властивостей таблеток.

РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

3.1 Фармако-технологічні дослідження

Від фізико-хімічних і технологічних властивостей лікарської субстанції багато в чому залежить вибір раціонального технологічного циклу отримання лікарської форми.

Вихідна субстанція являла собою порошок коричневого кольору, розчинний у водно-спиртовій суміші.

Розмір частинок грає важливу роль в процесі таблетування.

Занадто великі кристали в процесі пресування розламуються на більш дрібні частинки, які відбивають світло під різним кутом. Це призводить до неоднорідності сприйняття кольору таблетки, вона здається "мармуровою" або з вкраплення. Крім того, такі великі частинки при низькому дозуванні седиментують в таблетковій масі, що призводить до неоднорідності дозування. Дуже дрібні кристали здатні до агрегації і утворення конгломератів, що призводить до зменшення їх сипучості і плинності, ускладнюючи процес таблетування. У зв'язку з цим, необхідно регламентувати розмір частинок речовини при розробці лікарської форми.

Таким чином, АФІ в лікарському препараті повинні мати оптимальну ступінь дисперсності, від якої залежить однорідність дозування, біодоступність і технологія виготовлення.

В таблиці 3.1 наведено фракційний склад сухого екстракту чорної смородини.

Таблиця 3.1

Фракційний склад сухого екстракту чорної смородини

Розмір фракції, мкм	Вміст, %		
	Випробування 1	Випробування 2	Випробування 3
1000	0,53	0,46	0,57

Продовження таблиці 3.1

500	0,40	0,48	0,46
250	2,10	2,18	2,14
150	1,32	1,26	1,37
125	4,25	4,39	4,36
100	10,32	10,47	10,24
65	15,67	15,65	15,75
≤45	65,41	65,11	65,11

Як видно зданих, наведених в таблиці 3.1, фракційний склад представлений частинками, полідисперсними за розміром. Слід зазначити, що вихідна сировина не буде мати показник сипкості, достатній для здійснення безпосередньо процесу пресування.

Гранулометричний склад лікарської субстанції впливає не тільки на біодоступність таблеток, а і, значною мірою, на сипучість таблеткової маси, що особливо важливо в процесі пресування. Сипучість порошку забезпечує ритмічну роботу таблеткового преса, однорідність маси таблетки, точність дозування АФІ. Зрештою, сипучість також впливає на зовнішній вигляд, здатність до розпадання, стійкість до стирання і розчинність отриманої таблетки.

Подальшим кроком було вивчено технологічні властивості сухого екстракту чорної смородини. Результати випробувань наведено в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Технологічні характеристики сухого екстракту чорної смородини

Найменування показника	Значення		
	Випробування 1	Випробування 2	Випробування 3
Насипна густина, г/мл	0,475	0,477	0,472

Продовження таблиці 3.2

Насипна густина після ущільнення, г/мл	0,652	0,656	0,652
Сипкість, г/с	∞	∞	∞

Аналізуючи дані, наведені в таблиці 3.2, можна дійти висновку, що отримання таблеток шляхом прямого пресування є неможливим.

З метою поліпшення сипучості і пресованості субстанції при отриманні таблеток необхідно вводити в технологічний цикл додаткову стадію грануляції або використовувати допоміжні речовини, здатні поліпшити технологічні властивості вихідної субстанції.

У зв'язку з наявністю сучасних наповнювачів для твердих лікарських форм, що дозволяють спростити і здешевити технологічний цикл виробництва таблеток, є доцільним використовувати для отримання таблеток методу прямого пресування.

Склад модельних зразків наведено в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Склад модельних зразків

Найменування інгредієнту	Кількість інгредієнту в 1 таблетці, мг									
	№ складу									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Сухий екстракт чорної смородини	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Аеросил 200	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Ізомальт				126,35						
Компактцел							12			
Магнію стеарат	1,5	2,15	2,15	2,15	2,15	2,15	2,15	1,5	1,5	1,5

Продовження таблиці 3.3

Манітол і Pearlitol 200 SD	127,0	126,35	156,35							
Манітол Partek М 200					158,5	156,35	146,5			
Натрію крохмалю гліколят								8	8	8
Просольв SMCC HD 90										149,0
Просольв SMCC 50								149,0	149,0	
Маса таблетки	150	150	180	150	180	180	180	180	180	180

Таблеткову масу, яка складалась з сухого екстракту чорної смородини та відповідних допоміжних речовин, отримували в змішувачі типу «п'яна бочка».

Були використані допоміжні речовини як різної хімічної природи, так і одного хімічної будови або складу, але різних виробників. Відомо, що у різних виробників можуть бути різні технологічні цикли, в результаті яких отримують речовини з відмінними технологічними властивостями і ціною.

Як видно з даних таблиці 3.3, модельні суміші складались з невеликого набору допоміжних речовин. Таблеткова маса містила від 4 до 6 інгредієнтів. В якості основного наповнювача (в кількості близько 85 %) використовували манітол Partek 200m і Pearlitol 200 SD, ізомальт, натрію крохмалю гліколят, силіконізовану мікрокристалічну целюлозу марок Просолив SMC HD 90 і Просолив SMCC 50. В якості речовин, що поліпшують плинність, використовували аеросил 200 (близько 1 %) і в якості ковзного магнію стеарат (від 1 до 1,5 %). Задля збільшення міцності і сипучості таблеткової маси і запобігання її налипання вводили близько 8% компактцеля.

В таблиці 3.4 наведено результати випробувань модельних сумішей на сипкість.

Коефіцієнт пресованості розраховували за формулою:

$$K = 100 \cdot ((V_0 - V_1)/V_0),$$

де V_0 – насипний об'єм, мл;

V_1 – насипний об'єм після ущільнення.

Таблиця 3.4

Випробування модельних сумішей на сипкість

Найменування показнику	№ складу									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Сипкість, г/с	2,65	2,73	2,70	2,68	2,70	2,72	2,67	2,68	2,71	2,70
Коефіцієнт пресованості	13,6	13,2	15,7	16,3	18,2	17,9	22,7	24,5	27,1	17,4

Як видно з даних таблиці 3.4, модельні суміші для таблетування мали в основному задовільні технологічні характеристики і були придатні для прямого пресування, так як мали достатню сипучість і пресованість.

Таблетки з наведених модельних сумішей отримували з використанням лабораторного таблеткового пресу.

Під час таблетування відзначалося налипання маси на пуансони, зависання маси в живильнику, налипання маси при виштовхуванні. У зв'язку з цим проводили відпрацювання режимів роботи таблеткового пресу і коригування складів маси для таблетування.

3.2 Вибір складу таблеток

В таблиці 3.5 наведено фізико-хімічні і технологічні властивості таблеток, отриманих з модельних сумішей.

Таблиця 3.5

Фізико-хімічні і технологічні властивості таблеток

Найменування показника	№ складу									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Середня маса, мг	150	150	180	150	180	180	180	180	180	180
Діаметр, мм	7,00	7,00	8,00	7,00	8,00	7,00	8,00	8,00	8,00	8,00
Висота, мм	3,7	3,7	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2
Міцність, Н	60	70	122	91	90	91	124	80	80	70
Стираність, %	0,33	1,10	0,81	1,22	2,25	1,22	0,23	0,42	0,60	0,50
Час розпадання, хв	8	8	9	8	8	7	5	7	8	8
Вологість, %	2,5	2,6	2,5	2,5	2,4	2,0	2,8	2,2	2,4	2,1

Аналіз даних таблиці 3.4 показав, що таблетки всіх десяти модельних складів мають різні числові значення показників якості.

Таблетки сумішей №1 і 2, в якості наповнювача в яких використаний Pearlitol 200 SD (вироб. Roquette), мали велику адгезію до частин преса. Спостерігалось сильне налипання маси до пуансонів, що призводило до отримання таблеток неоднорідних по масі і міцності і гальмувало процес пресування. Відбувалося зависання суміші в живильнику, що відбивалося на нестабільності середньої маси таблеток. Міцність таблеток була задовільною і становила близько 60 кН. Збільшення вмісту магнію стеарата в суміші № 2 з 1,0% до 1,5% не дало позитивних результатів, як і раніше маса налипала на пуансони.

В модельній суміші № 3 з метою запобігання сил адгезії суміші на пуансони була збільшена маса таблетки за рахунок збільшення процентного вмісту в Pearlitol 200 SD. Були отримані міцні, але при цьому розпадаються за мінімальний час таблетки з мінімальними відхиленнями по середній масі і

стійкі до стирання. Однак, спостерігалось також налипання суміші на пуансони.

У суміші для таблетування №4 досліджували можливість заміни магнітола на ізомальт. Однак таблетки були недостатньо стійкими до стирання.

В суміші № 5 манітол марки Pearlitol 200 SD замінили на манітол марки Partek м 200. Таблетки мали відповідні показники якості, однак вони не були стійкі до стирання через низьку міцність. Спостерігалось невелике налипання на частини таблеткового пресу і при виштовхуванні таблетки з матриці, деякі таблетки кришилися.

При отриманні таблеток із суміші № 6 були змінені умови отримання таблеткової суміші, а саме порядок введення і змішування інгредієнтів. Сухий екстракт чорної смородини, манітол і аеросил змішували між собою і просівали через сито 500 мкм. Цей прийом не усунув налипання суміші на пуансони.

Для запобігання налипання суміші на пуансони в суміші № 7 збільшили магнію стеарат. Таблетки були отримані з відповідною середньою масою і стиранистю більше 1%.

Потім в суміші для таблетування № 8 використовували комбінацію просолиту марки SMC 50 і натрію крохмалю гліколяту. Таблетки вийшли задовільної якості. Однак, через кілька циклів при пресуванні також спостерігалось налипання маси на пуансони.

Таблетки модельного складу №9 за показниками міцність та стиранисть не відповідали вимогам ДФУ.

Суміш складу № 10, в якій використана силіконізована целюлоза марки Просольв SMC HD 90 дозволила отримати таблетки, показники якості яких відповідали вимогам ДФУ.

Результати випробування таблеток на розчинність наведено в таблиці 3.6.

Таблиця 3.6

Випробування таблеток на розчинність

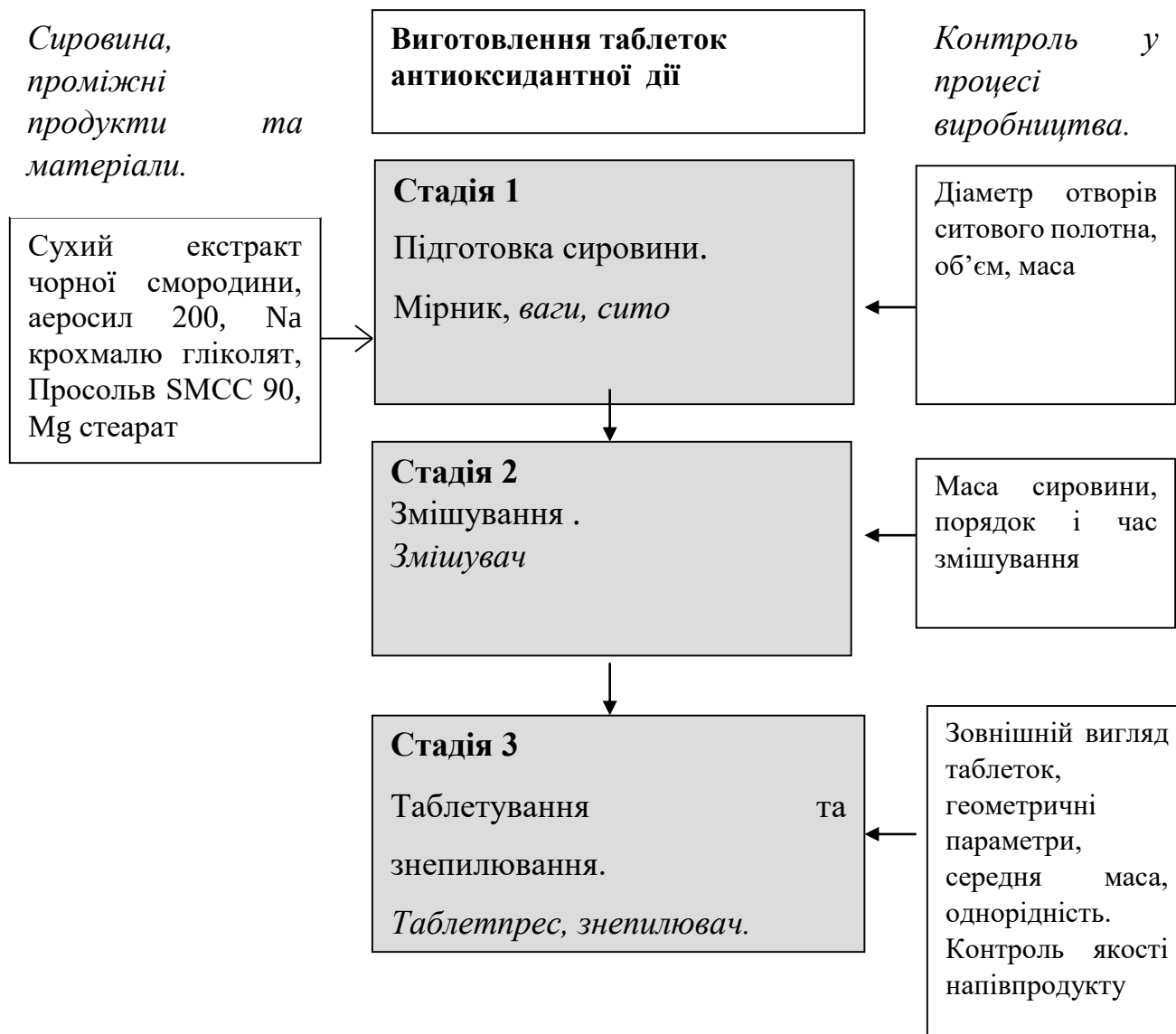
Найменування показнику	№ складу									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Розчинність, %.	52	56	55	65	66	68	72	73	69	90

Як видно з даних таблиці 3.6, найкращий профіль розчинення 90 % показав склад № 10, вироблений на основі Просольва марки SECC HD 90 і натрію крохмалю гліколяту.

Таким чином, склад таблеток може бути наступний:

Сухий екстракт чорної смородини	20 мг	11,11%
Аеросил 200	1,5 мг	0,83%
Натрію крохмалю гліколят	9 мг	5%
Просольв SMCC 90	147,7 мг	82,06%
Магнію стеарат	1,8 мг	1%
Маса	180 мг	100%

Технологічна схема отримання таблеток з сухим екстрактом чорної смородини методом прямого пресування наведено на рисунку 3.1.



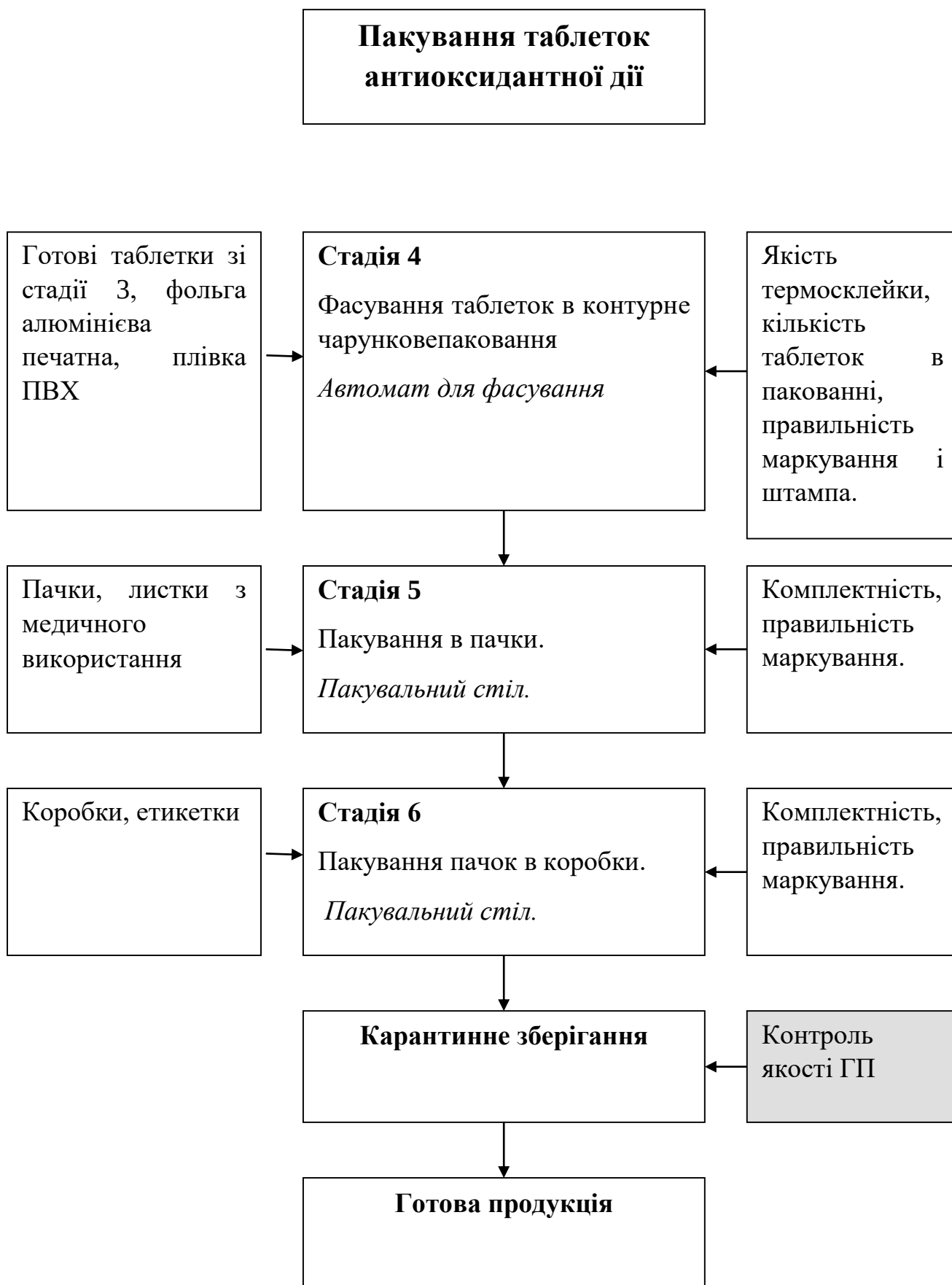


Рис. 3.1 Технологічна схема отримання таблеток антиоксидантної дії

Процес виробництва таблеток включає наступні технологічні стадії:

1. Зважування сировини;
2. Необхідну кількість сухого екстракту чорної смородини змішують протягом 5 хв з аеросилом 200 у змішувачі по типу "п'яна бочка" зі швидкістю 20 об/хв для зменшення сил когезії між частинками сухого екстракту чорної смородини з метою поліпшення технологічних характеристик таблеткової суміші;
3. Суміш просівають через сито 500 мкм для більш рівномірного розподілу аеросилу в сухому екстракті чорної смородини з метою поліпшення сипучості і однорідності дозування;
4. У змішувач завантажують попередньо просіяну суміш сухого екстракту чорної смородини і аеросилу, потім додають половину кількості Просольв SMC HD 90 і перемішують 10 хвилин при 20 об/хв.
5. Потім в змішувач додають натрію крохмалю гліколят і змішують ще протягом 5 хвилин, 20 об/хв.
6. У змішувач потім додають залишився Просольв SMC HD 90 і перемішують суміш протягом 20 хвилин, при 20 об/хв.
7. Магнію стеарат перед додаванням в суміш для таблетування просівають через сито 500 мкм для більш рівномірного опудрювання суміші для таблетування.
8. У змішувач потім додають попередньо просіяний магнію стеарат і перемішують ще 5 хвилин при 20 об/хв.
9. Відбирають з отриманої маси для таблетування пробу і віддають на аналіз однорідності дозування.
10. Суміш таблетують на таблетковому пресі. Кожні 10 хвилин перевіряють якість таблеток за показниками якості.

Технологічний процес отримання таблеток необхідно проводити в приміщеннях класу чистоти D з дотриманням правил GMP, відповідно з якими проводяться всі необхідні роботи з підготовки виробництва, що включають підготовку води, повітря, виробничих приміщень, обладнання, персоналу та сировини.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Вивчено фармако-технологічні властивості сухого екстракту чорної смородини.
2. Як спосіб отримання таблеток обрано метод прямого пресування.
3. Проведено контроль якості таблеток згідно вимог ДФУ.

ВИСНОВКИ

1. Проведено аналіз ринку групи дієтичних добавок антиоксидантної дії. З наявних в продажу дієтичних добавок антиоксидантної дії сухий екстракт чорної смородини як діюча речовина не зустрічається, що свідчить про актуальність теми.
2. На підставі вивчення фармако-технологічних характеристик сухого екстракту чорної смородини встановлено, що необхідно проводити їхню корекцію шляхом додавання допоміжних речовин.
3. Обрано оптимальну лікарську форму – таблетки і метод отримання таблеток - шляхом прямого пресування.
4. Проведено контроль якості таблеток та, за результатами випробувань, таблетки відповідають вимогам ДФУ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Effect of oxidative stress on male reproduction / A. Agarwal et al. *The World Journal of Men's Health*. 2014. Vol. 32. P. 1–17.
2. Hadwan M. H., Almashhedy L. A., Alsalman A. R. Oral Zinc Supplementation Restores Superoxide Radical Scavengers to Normal Levels in Spermatozoa of Iraqi Asthenospermic Patients. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 2015. Vol. 85(3- 4). P. 165-73.
3. Showell M. G., Mackenzie-Proctor R., Brown J. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane database of systematic reviews*. 2014. Vol. 12. P. CD007411.
4. Опімах С. Г. Оксидативний стрес та антиоксиданти в патогенезі та лікуванні COVID-19. URL: [https://kiai.com.ua/ua/archive/2024/1%28150%29/pages-6-12/oksidativniy-stres-ta-antioksidanti-v-patogenezi-ta-likuvanni-covid-](https://kiai.com.ua/ua/archive/2024/1%28150%29/pages-6-12/oksidativniy-stres-ta-antioksidanti-v-patogenezi-ta-likuvanni-covid-19) (дата звернення: 10.12.24)
5. Saikat S., Chakraborty R. The Role of Antioxidants in Human Health. *ACS Symposium Series*. 2014. Vol. 3. P. 23-34.
6. Karimov I. Z. The oxidant modification of proteins and the peroxidation of the lipids during metabolic intoxication in pathology. *Laboratory diagnostics*. 2005. Vol. 1 (31). P. 7-13.
7. Metabolic syndrome components are associated with oxidative stress in overweight and obese patients. *Archives of endocrinology and metabolism* / N. R. Morelli et al. 2018. Vol. 62(3). P. 309-18.
8. Оксидативний стрес: вплив на здоров'я та способи боротьби. <https://orthomol.life/uk/oksidativnij-stres-vpliv-na-zdorovya-ta-sposobi-borotbi.html> (дата звернення: 05.10.24)
9. Зміни показників оксидативного стресу при місцевому застосуванні міноксидилу в щурів з хімічною депіляцією / О. Є. Балюк та ін. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2024 Т.18 №3. С. 189-197. <https://pharmtox-j.org.ua/index.php/pharmtox-j/article/view/223> (дата звернення: 05.10.24)

10. Дружина М. О., Дьоміна Е. А., Маковецька Л. І. Метаболіти оксидативного стресу як предиктори променевих та канцерогенних ризиків. URL: <https://www.oncology.kiev.ua/article/7457/metaboliti-oksidativnogo-stresu-yak-prediktori-promenevix-ta-kancerogennix-rizikiv> (дата звернення: 10.12.24).
11. Смородина чорна (Ribes nigrum L.). URL: https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D0%BC%D0%BE%D1%80%D0%BE%D0%B4%D0%B8%D0%BD%D0%B0_%D1%87%D0%BE%D1%80%D0%BD%D0%B0 (дата звернення: 20.10.24).
12. Хімічний склад чорної смородини. URL: <https://dovidka.biz.ua/himichniy-sklad-chornoyi-smorodini/> (дата звернення: 17.11.24)
13. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
14. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
15. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.
16. Державна Фармакопея України. Доповнення 5 / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2021. 424 с.
17. Компендіум. Лікарські препарати України. URL: <https://compendium.com.ua/uk/> (дата звернення: 15.10.2024).
18. A significant mechanism of molecular recognition between bioflavonoids and P-glycoprotein leading to herb-drug interactions /

Wongrattanakamon P. et al. *Toxicol Mech Methods*. 2018. Vol.28, №.1. P.1-11., 144.

19. Cermak R. Wolffram S. The potential of flavonoids to influence drug metabolism and pharmacokinetics by local gastrointestinal mechanisms. *Current Drug Metabolism*. 2006. Vol. 7. P. 729–744.

20. Cushnie T. P., Lamb A. J. Recent advances in understanding the antibacterial properties of flavonoids. *Int J Antimicrob Agents*. 2011. Vol. 38, № 2. P.99-107.

21. Flavonoids: promising natural compounds against viral infections / H. Zakaryan E. et al. *Arch Virol*. 2017. Vol. 162, №.9. P.2539–2551.

22. Flavonoids Decrease the Radiation-Induced Increase in the Activity of the Angiotensin-Converting Enzyme in Rat Aorta / A. Yuri et al. *Eur J Pharmacol*. 2018. Vol. 837. P. 33-37.

23. Gould K. S. Lister C. Flavonoid functions in plants. *Flavonids. Chemistry, biochemistry and applications*. Boca Raton, 2006. Vol. 8. P. 397-441.

24. Woodman O. L., Chan E. C. Vascular and antioxidant actions of flavonols and flavones. *Clin.Exp.Pharmacol.Physiol*.2004. Vol. 31. (11). P.786–790.

25. Co-processed Excipients for Direct Compression of Tablets / Franc A. et al. *Ceska Slov Farm*. 2018. Vol.67, №. (5-6) P.175-181.

26. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підруч. для студ. вищ. фармацевт. навч.закл. (фармацевт. ф-тів) / Є. В. Гладух та ін. Харків : НФаУ, 2016. 631 с.

27. Development of Coprocessed Chitin-Calcium Carbonate as Multifunctional Tablet Excipient for Direct Compression /M. Chaheen et al. *J Pharm Sci*. 2018. Vol.107, №.8. P. 2152-2159.

28. Допоміжні речовини в технології ліків; вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студентів вищ. фармацевт. навч. закл. / авт.-уклад.: І. М. Перцев та ін.; за ред. І. М. Перцева. Харків: Золоті сторінки, 2010. - 600 с.

29. Допоміжні речовини. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2582/dopomizhni-rechovini> (дата звернення: 26.11.24).

30. Обґрунтування вибору допоміжних речовин у промисловому виробництві таблетованих лікарських препаратів / А. М. Гой та ін. *Фізико-органічна хімія, фармакологія та фармацевтична технологія біологічно активних речовин* : збірник наукових праць / за заг. ред. А. Ф. Попова. - Київ : КНУТД, 2019. - Вип. 2, Т. 1. - С. 362-370. URL: <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/18013> (дата звернення: 05.12.24).

31. Лікарські засоби. Настанова щодо допоміжних речовин у реєстраційному досьє на лікарський засіб : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.6:2023 (ЕМЕА/CHMP/QWP/396951/2006, MOD) / розроб.: ДНУ НТК «Інститут монокристалів» НАН України. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2023. 26с. URL: <https://www.dls.gov.ua/wp-content/uploads/2023/08/%D0%9D%D0%B0%D1%81%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%B0-%D0%9B%D1%96%D0%BA%D0%B0%D1%80%D1%81%D1%8C%D0%BA%D1%96-%D0%B7%D0%B0%D1%81%D0%BE%D0%B1%D0%B8-%D0%9D%D0%B0%D1%81%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%B0-%D1%89%D0%BE%D0%B4%D0%BE-%D0%B4%D0%BE%D0%BF%D0%BE%D0%BC%D1%96%D0%B6%D0%BD%D0%B8%D1%85-%D1%80%D0%B5%D1%87%D0%BE%D0%B2%D0%B8%D0%BD-%D1%83-%D1%80%D0%B5%D1%94%D1%81%D1%82%D1%80%D0%B0%D1%86%D1%96%D0%B9%D0%BD%D0%BE%D0%BC%D1%83-%D0%B4%D0%BE%D1%81%D1%8C%D1%94-%D0%BD%D0%B0-%D0%BB%D1%96%D0%BA%D0%B0%D1%80%D1%81%D1%8C%D0>

[%BA%D0%B8%D0%B9-](#)

[%D0%B7%D0%B0%D1%81%D1%96%D0%B1.pdf](#) (дата звернення:

10.11.24)

32. Particle Engineering of Excipients for Direct Compression: Understanding the Role of Material Properties / S. Mangal et al. *Curr Pharm Des.* 2015 .Vol.21. № .40. P.5877-89.

33. Characterization and evaluation of the performance of different calcium and magnesium salts as excipients for direct compression / P. Mura et al. *Int J Pharm.* 2019. Vol. 567. P.118454.

ДОДАТКИ