

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
фармацевтичний факультет
кафедра промислової технології ліків та косметичних засобів

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «РОЗРОБКА СКЛАДУ КОМБІНОВАНОГО ЛІКАРСЬКОГО
ЗАСОБУ У ФОРМІ ПОРОШКУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГРВІ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи

Фм20(4,10д)-01

спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Юлія ЧЕРНЯЄВА

Керівник: професор закладу вищої освіти
кафедри промислової технології ліків та
косметичних засобів, д. фарм. н., професор
Лариса БОБРИЦЬКА

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
аптечної технології ліків, к. фарм. н., доцент
Марина БУРЯК

Харків – 2025 рік

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота містить 47 сторінок, 11 таблиць, 27 рисунків, список літератури з 33 найменувань.

Доведено доцільність застосування технології роздільного приготування порошку з парацетамолом, левоцетиризином та порошком Лайма. Було обґрунтовано теоретично та експериментально фармацевтичну розробку у вигляді порошку для лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій.

Ключові слова: порошок, ГРВІ, парацетамол, технологія.

ANNOTATION

Qualification work contains 47 pages, 11 tables, 27 figures, bibliography of 33 titles.

The feasibility of using the technology of separate preparation of powder with paracetamol, levocetirizine and Lime powder has been proven. The pharmaceutical development in the form of a powder for the treatment of acute respiratory viral infections has been theoretically and experimentally substantiated.

Key words: powder, acute respiratory viral infections, paracetamol, technology.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	4
РОЗДІЛ 1 АКТУАЛЬНІСТЬ РОЗРОБКИ КОМБІНОВАНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ У САШЕ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ.....	5
1.1 Загальна характеристика ГРВІ, причини виникнення та симптоми.....	5
1.2 Характеристика порошків для орального застосування як лікарської форми у саше.....	9
1.3 Статистика захворюваності населення на гострі респіраторні вірусні інфекції.....	10
РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	13
2.1 Характеристика об'єктів дослідження.....	13
2.2 Методи дослідження	16
РОЗДІЛ 3 РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ПОРОШКУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГРВІ.....	19
3.1 Аналіз ринку фармацевтичних препаратів для лікування ГРВІ у формі саше.....	19
3.2 Перспективи розробки комбінованого лікарського засобу у формі саше.....	25
3.3 Розробка складу та технології порошку для саше	34
ВИСНОВКИ.....	47
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	48

ВСТУП

Актуальність теми. Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) залишаються одними з найбільш поширених захворювань у світі. У зв'язку з цим, розробка ефективних засобів для лікування та профілактики ГРВІ є вкрай актуальною. Порошок в саше від захворювань ГРВІ, які поєднують у собі різні активні речовини для полегшення симптомів, стають все більш популярними завдяки зручності у використанні та швидкості дії. Таким чином, дослідження такого складу набуває особливої важливості.

Мета дослідження. Метою цієї роботи є розробка оптимального складу та технології порошку в саше для лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій, який би забезпечив швидке полегшення симптомів та підтримку імунної системи.

Завдання дослідження. Основними завданнями цього дослідження є: огляд літератури, здійснення комплексу фармакотехнологічних досліджень, підбір допоміжних речовин та розробка раціональної технології виробництва.

Об'єктом дослідження є основні речовини: парацетамол, левоцетиризин та порошок лайма, допоміжні речовини, порошок.

Предметом дослідження є розробка складу та технології лікарського засобу у формі порошку для лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій.

Методи дослідження. Технологія та розробка складу порошку створювалася на таких методах дослідження: технологічних, фізичних та фізико-хімічних.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Робота викладена на 47 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, експериментальної частини, висновків і списку використаних джерел. Робота ілюстрована 11 таблицями та 27 рисунками. Список використаних джерел містить 33 найменувань.

РОЗДІЛ 1

АКТУАЛЬНІСТЬ РОЗРОБКИ КОМБІНОВАНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ У САШЕ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ

1.1. Загальна характеристика ГРВІ, причини виникнення та симптоми

Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) є одними з найрозповсюджених захворювань на сьогоднішній день, і з роками вони все більше поширюються.

Гостра респіраторна вірусна інфекція (ГРВІ) – загальна назва групи вірусних інфекцій, що вражають слизову оболонку дихальних шляхів, включаючи поширені захворювання верхніх дихальних шляхів (риніт, фарингіт, тонзиліт, ларингіт, трахеїт, бронхіт і бронхіоліт), викликані переважно вірусними збудниками [18, 19].

Висока частота захворюваності людей на ГРВІ зумовлена тим, що існує велика кількість збудників (понад 200) та легкістю передачі інфекції, а саме повітряно-краплинним шляхом. Захворюваність на гострі респіраторні вірусні інфекції зростає у всьому світі, а також змінюються компоненти етіологічних факторів цих захворювань. Основними збудниками ГРВІ є віруси грипу, парагрипу, риновіруси, аденовіруси, коронавіруси та багато інших.

Класифікація ГРВІ:

- за клінічним перебігом – атипові (затухаючі, безсимптомні) та типові (явні);
- за ступенем тяжкості – легкі, середньої тяжкості, тяжкі та дуже тяжкі;
- за характером перебігу – неускладнені та ускладнені (фарингіт, синусит, середній отит, круп, пневмонія, плеврит);

- за анатомічним розташуванням по відношенню до структур дихальних шляхів риніт, назофарингіт, фарингіт, ларингіт, трахеїт, бронхіт та їх поєднання.
- Тривалість: гострий (5-10 днів), підгострий (11-30 днів), затяжний (>30 днів) [1-5, 9].

Причини виникнення ГРВІ

Основною причиною ГРВІ є потрапляння в організм вірусів, які викликають запальні процеси в дихальних шляхах. Ці захворювання викликані великою кількістю вірусів, серед яких найпоширенішими є риновіруси, аденовіруси, коронавіруси, віруси грипу та інші.

Механізм передачі ГРВІ здебільшого здійснюється через повітряно-крапельний шлях. Хвора людина може бути джерелом інфекції для багатьох здорових людей. Віруси передаються через вдихання дрібних крапель, які утворюють патоген і виділяються під час кашлю, чхання або розмови з хворою людиною. Під час чхання вірус може поширюватися на відстань до 3 метрів, при кашлі – до 2 метрів, а при розмові – до 1 метра (рис. 1.1).



Рис. 1.1. Процес проникнення в організм людини вірусів

Одна з головних причин виникнення гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) — зниження активності імунної системи, яке часто відбувається під впливом різних факторів. Серед них особливу увагу варто приділити хронічному стресу, який може виникнути через складні життєві ситуації, наприклад під час воєнного стану. Такий стан провокує запалення в організмі, що суттєво пригнічує захисну функцію імунної системи.

Відхилення від звичного режиму сну також відіграє важливу роль в ослабленні імунітету. Недостатній сон або порушення природного циклу сну може послабити захист від інфекції через виснаження ресурсів організму.

Епідемії, спричинені ГРВІ відбуваються в зимовий сезон. Механізми, що лежать в основі сезонного характеру респіраторних вірусних інфекцій, давно досліджуються та обговорюються. Двома основними факторами є зміни параметрів навколишнього середовища та поведінка людини. Дослідження показали, що температура і вологість впливають на стійкість і частоту інфікування респіраторними вірусами. Нещодавні дослідження підкреслили важливість факторів навколишнього середовища, особливо температури і вологості, у модулюванні імунних реакцій організму на респіраторні вірусні інфекції [20, 24].

Симптоми ГРВІ

Симптоми гострих респіраторних вірусних інфекцій можуть бути різноманітними, залежно від типу вірусу, стану імунної системи пацієнта та інших факторів.

Першими ознаками захворювання часто є підвищення температури тіла та озноб, які супроводжуються загальною слабкістю та млявістю. Крім того, пацієнти можуть відчувати м'язові та суглобові болі, які проявляються через запальні процеси в тканинах.

Катаральний синдром є одним із основних проявів ГРВІ. Він включає нежить, яка спочатку проявляється водянистими виділеннями, але з часом

вони можуть стати густішими. Частим симптомом є закладеність носа, чхання, яке виникає у відповідь на подразнення слизової оболонки носа. Біль у горлі може проявлятися першінням або болем при ковтанні. Кашель спочатку сухий, потім стає продуктивним із виділенням мокротиння. У разі уражень нижніх дихальних шляхів кашель може бути глибоким і болючим [25].

Лімфопроліферативний синдром, він є наслідком активації імунної системи, та може призвести до збільшення лімфатичних вузлів (підщелепних та шийних).

У деяких випадках можуть спостерігатися менш розширені прояви захворювання. Кон'юнктивіт, який проявляється почервонінням очей, слезотечею та запаленням, характерний для аденовірусної інфекції. Диспепсичні явища, такі як нудота, блювання та діарея, частіше зустрічаються у дітей або при тяжкому перебігу хвороби (рис. 1.2).

СИМПТОМ	COVID-19	Застуда (ГРВІ)	Грип
 Гарячка	Часто	Рідко	Характерна
 Кашель	Майже завжди, сухий	Інколи, помірний	Часто, зазвичай сухий
 Втома	Часто	Інколи	Характерна
 Задишка	Може бути	Ні	Ні
 Головний біль	Менш часто	Рідко	Часто
 Ломота в тілі	Менш часто	Інколи, помірна	Часто
 Біль у горлі	Менш часто	Часто	Інколи
 Озноб	Менш часто	Рідко	Часто
 Нежить або закладеність носу	Практично не буває	Часто	Інколи
 Чхання	Не характерно	Часто	Інколи

Рис. 1.2. Порівняльна характеристика симптомів

1.2. Характеристика порошків для орального застосування як лікарської форми у саше

Порошок (лат. Pulvis) – це тверда лікарська форма для внутрішнього або зовнішнього застосування, що складається з подрібнених до різного ступеня дисперсності твердих лікарських речовин. Порошки характеризуються сипучістю [30].

Порошки є однією з найдавніших лікарських форм, відомих людям. Їх простота у виготовленні та застосуванні зумовила широке використання в минулому.

Переваги порошків як лікарської форми:

- Порошки є універсальними, так як є можливість дозування різних лікарських речовин.
- Зручні у використанні як всередині, так і зовнішньо.
- Порошкоподібні лікарські речовини мають високу лікувальну активність. Це пояснюється тим, що у процесі диспергування частинок полегшується та прискорюється всмоктування і розчинення лікарських речовин, особливо тих, які важко розчиняються.
- У сухому вигляді лікарські речовини більш стабільні, ніж у розчинах.

Вимоги до порошків: сипучість, точність дозування, рівномірний розподіл лікарських речовин у порошковій масі, однорідність змішування, стабільність.

Класифікація порошків.

I. За складом порошки поділяються на:

- прості, які складаються з однієї лікарської речовини
- складні, які складаються з декількох інгредієнтів

II. За характером дозування:

- дозовані
- недозовані

III. За способом застосування порошки поділяються на:

- для внутрішнього застосування або орального (зазвичай використовують з водою або іншою рідиною)
- для зовнішнього застосування

IV. За ступенем дисперсності (розміром частинок):

- порошки грубого помелу
- порошки середнього помелу
- порошки дрібного помелу
- порошки найдрібнішого помелу

Сучасна фармація невпинно розвиває напрямок порошків для перорального застосування, акцентуючи увагу на вдосконаленні їх властивостей, підвищеній зручності використання та розширеному спектрі терапевтичних можливостей. Серед провідних тенденцій виділяється розробка швидкорозчинних формул. Важливим аспектом є маскування неприємного смаку лікарських речовин, яке реалізується шляхом використання смакових добавок і підсолоджувачів. Розширюється практика створення комбінованих препаратів, що включають кілька активних компонентів, для досягнення комплексного терапевтичного ефекту. Все це вказує на те, що порошки для орального застосування залишаються перспективною лікарською формою з великим потенціалом для подальшого розвитку.

1.3. Статистика захворюваності населення на гострі респіраторні вірусні інфекції

Під час епідемічного сезону в Україні, з 30.09.2024 року по 2.03.2025 року, на ГРВІ захворіли 2 991 977 осіб, що становить 8,3% населення країни. Цей показник на 13,1% нижча за аналогічний період сезону 2023-2024 років. З початку цього сезону у 18 829 хворих на ГРВІ було діагностовано COVID-19, що становить 0,6% від загальної кількості зареєстрованих випадків ГРВІ. За 9-

й тиждень 2025 року в Україні на ГРВІ захворіло 273 220 осіб, серед них 144 335 були дітьми віком до 17 років, що становить 52,8% від загальної кількості хворих на ГРВІ. Показник захворюваності на ГРВІ, включаючи випадки COVID-19, становить 758,4 на 100 000 населення. Цей показник відповідає середньому рівню епідемічного порогу і на 9,6% перевищує показник попереднього тижня [16] (рис. 1.3).

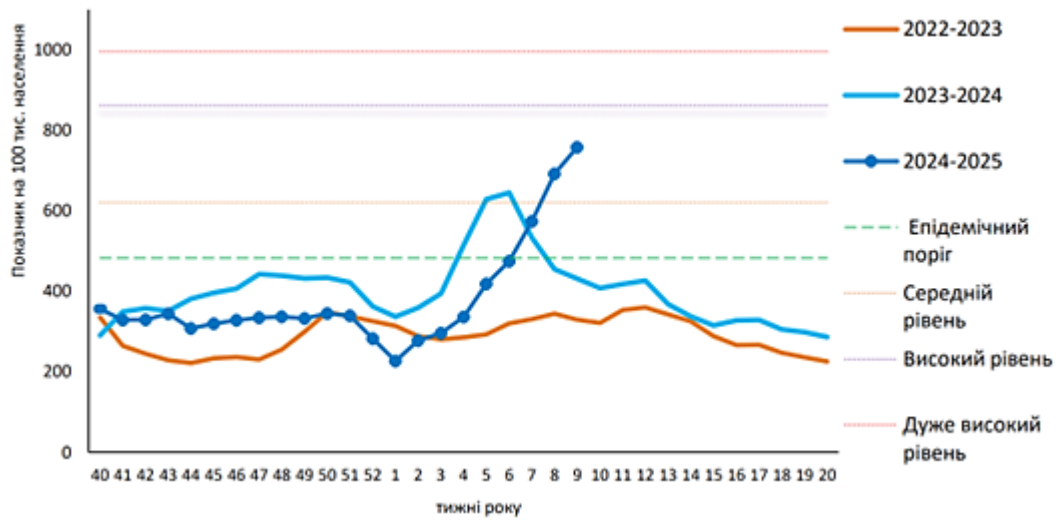


Рис. 1.3. Захворюваність на ГРВІ та рівень перевищення епідемічного порогу

На рисунку 1.4 зображено розподіл регіонів України за рівнями активності спалахів на ГРВІ.



Рис. 1.4. Регіональний розподіл захворюваності на ГРВІ в Україні за епідемічними рівнями на 9 тижні 2025 року

ВИСНОВОК ДО РОЗДІЛУ 1

У першому розділі розглянуто загальну характеристику ГРВІ, причини виникнення та основні симптоми. Представлено порівняльну характеристику симптомів ГРВІ від грипу та COVID-19. Наведено загальну характеристику порошків, їх класифікація та переваги. Також було проаналізовано захворюваність населення на гострі респіраторні вірусні інфекції.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Характеристика об'єктів дослідження

Парацетамол (Paracetamol), *N*-(4-гідроксифеніл) ацетамід – кристалічний білий або майже білого кольору порошок без запаху. Важкорозчинний у воді та легко розчинний в етанолі і ацетоні, майже нерозчинний в ефірі.

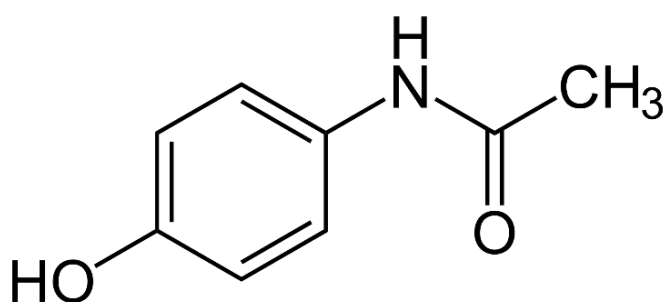


Рис. 2.1. Структурна формула парацетамолу

Левोцетиризин (Levocetirizinum) – кристалічний порошок білого кольору без запаху. За хімічною структурою подібний до цетиризину. Він є лівообертаючим ізомером цетиризину.

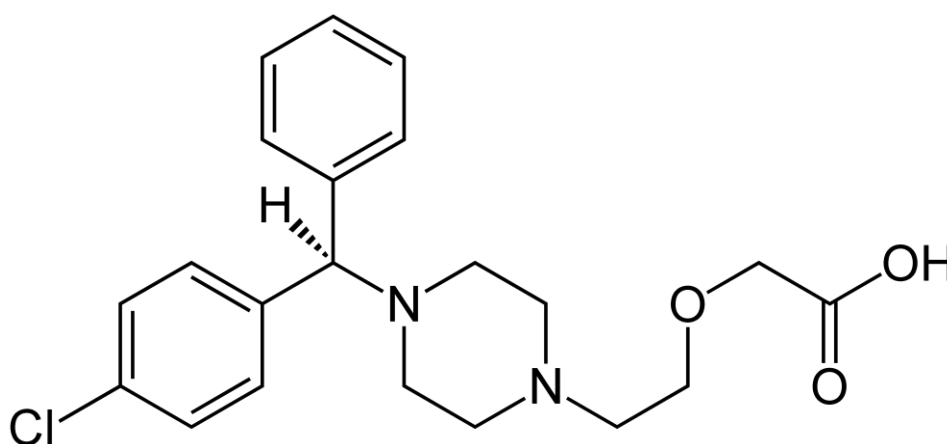


Рис. 2.2. Структурна формула левоцетиризину

Біластин – це сучасний антигістамінний препарат (рис. 2.3).

Він не є седативним препаратом, не проникає крізь ГЕБ і відноситься до АГП, оскільки не окупує центральні H₁-рецептори. Біластин також має вищу спорідненість до H₁-рецепторів, ніж фексофенадин. Об’єктивно не доведено, що біластин впливає на психомоторну й рухову активність [23] (рис. 2.4).

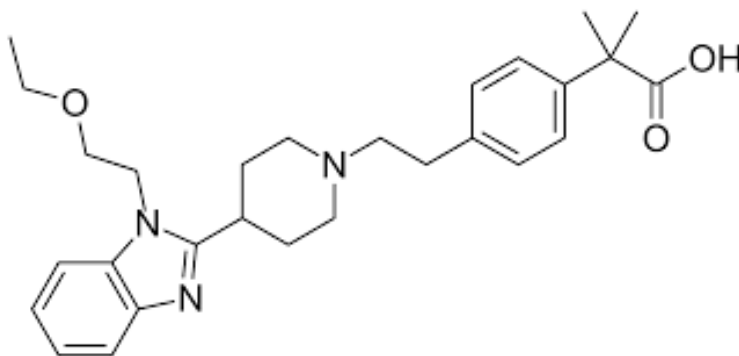


Рис. 2.3. Структурна формула біластину

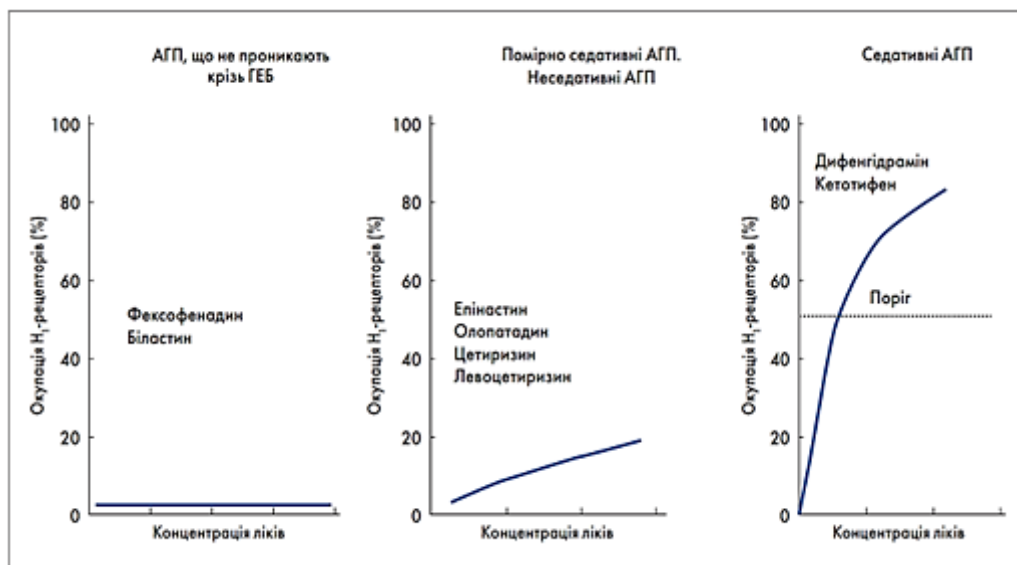


Рис. 2.4. Характеристика антигістамінних препаратів

Сублімаційний порошок лаймового соку – порошок жовто-зеленого кольору, характерний запах лайма. Добре розчинний у воді.



Рис. 2.5. Фото порошку лайма

Загальний огляд властивостей допоміжних речовин розглянуто в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Характеристика допоміжних речовин

Сахароза (Ph Eur, с. 4311 Німеччина) – кристалічний порошок, без запаху, солодкий на смак, гарно розчинний у воді. Малорозчинна в метанолі, не розчинна в діетиловому ефірі.
ПВП К 29/32 (Євр. Фарм. 2002 ф. «ISP Global Technologies», США) - порошок білого кольору, легко розчинний у воді.
Маніт (Євр. Фарм. 2002, ф. «Merck», Німеччина) – кристалічний порошок білого кольору, розчинний у воді.
Магнію стеарат (ТУ У 22942814.004-2000, Євр. Фарм. 2002 НВП «Електрогазохім») - порошок білого кольору, нерозчинний у воді.
Сорбіт (ДФУ 2.2, с. 593, Shanghai Merryyang Enterprise Co., Ltd, Китай) – кристалічний порошок білого кольору, за солодкістю подібний до ксиліту, але менший за фруктозу, добре розчинний у воді.
Сашелак 80 (Євр. Фарм. 2002 ф. «Meggles Excipients», Німеччина) - кристалічний порошок білого кольору, повільно розчинний у воді, практично нерозчинний в спирті 96%.

2.2. Методи дослідження

Фармакотехнологічні властивості мас суміші порошків для саше, а саме плинність, кут природного укосу, насипний об'єм та насипну густину вивчали на приладах фірми «Pharma Test» (Німеччина). Для визначення пластичної міцності використовували конусний метод.

Також були розглянуті методи оцінки коригувальних речовин (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Методи оцінки коригувальних речовин

Метод оцінки	Опис	Результати
Метод визначення граничних концентрацій	Готують 10 зразків препарату з різними концентраціями, де кожна концентрація до наступної становить 1:1,5. Поріг смаку визначають у водному середовищі з додаванням коригувальних речовин.	Різниця між отриманими значеннями порогів смаку демонструє маскувальну ефективність препарату-коригенту: чим більша ця різниця, тим вищий потенціал маскування.
Метод оцінки числових індексів	Цей метод базується на основному смаку речовини.	Ступінь вираженості основного смаку оцінюється за шкалою від 0 до 5: чим вищий числовий індекс, тим ефективніше маскувальна здатність середовища.
Органолептичний метод оцінки коригентів	Цей метод запропонований А. І. Тенцовою та базується на розмежуванні інтенсивності сприйняття відчуттів та емоцій під час проведення аналізу. Оцінка досліджуваного коригенту проводиться групою людей з 20 осіб за п'ятибальною шкалою.	На основі отриманих даних обчислюється смаковий індекс, який є середнім арифметичним від усіх показників, розділене на кількість учасників. Чим вищий числовий індекс, тим більший маскувальний потенціал коригенту. Потім проводиться повторна оцінка тих самих розчинів із застосуванням інших значень балів.

Метод оцінки смаку за допомогою літерних та числових індексів	Цей метод запропонований І. А. Єгоровим. Він дозволяє більш об'єктивно виражати дані органолептичної оцінки препарату через так звану «формулу смаку». Основна ідея полягає в тому, що ключові характеристики препарату оцінюються за допомогою літерних та числових індексів, що дозволяють створити «смакову картку», для запису загальної формули смаку лікарських засобів.	При розробці лікарських форм, зокрема під час вивчення складів і вибору допоміжних речовин, карта смаку сприяє більш раціональному та цілеспрямованому пошуку коригентів.
Метод оцінки смаку за допомогою літерних та числових індексів	Цей метод запропонований І. А. Єгоровим. Він дозволяє більш об'єктивно виражати дані органолептичної оцінки препарату через так звану «формулу смаку». Основна ідея полягає в тому, що ключові характеристики препарату оцінюються за допомогою літерних та числових індексів, що дозволяють створити «смакову картку», для запису загальної формули смаку лікарських засобів.	При розробці лікарських форм, зокрема під час вивчення складів і вибору допоміжних речовин, карта смаку сприяє більш раціональному та цілеспрямованому пошуку коригентів.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. У роботі наведені об'єкти та методи дослідження. Також представлені основні властивості активних речовин парацетамолу, левоцетиризину та порошку лайма, а також допоміжних речовин, які широко використовуються у фармацевтичних технологіях під час виробництва лікарських форм.

2. У роботі викладені методи фізико-хімічних, фармакотехнологічних та аналітичних досліджень, які були застосовані під час дослідження.

РОЗДІЛ 3

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ПОРОШКУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГРВІ

3.1. Аналіз ринку фармацевтичних препаратів для лікування ГРВІ у формі саше

Було проведено аналітичне дослідження ринку лікарських засобів у формі порошку для орального застосування в саше, які призначенні для профілактики та лікування ГРВІ. Аналіз фармацевтичного ринку проводився з використанням даних сайту tabletki.ua. Результати дослідження наведено в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Фармацевтичні препарати у формі порошку у саше, які застосовують при ГРВІ

№	Препарат	Діючі речовини	Виробник
1	Фервекс	Аскорбінова кислота (вітамін С), парацетамол, фенірамін	УПСА САС, Франція
2	Фармацитрон	Парацетамол (ацетамінофен), фенілефрину гідрохлорид, феніраміну малеат, кислота аскорбінова	Фармасайнс Інк, Канада
3	Комбігрип Хот Сіп	Парацетамол, фенілефрін, цетиризин	Евертоджен Лайф Саєнсиз Лімітед, Індія
4	Терафлю Екстра	Парацетамол, фенілефрін, фенірамін	Дельфарм Орлеан, Франція
5	Аміцитрон	Парацетамол, фенілефрину гідрохлорид, феніраміну малеат, кислота аскорбінова	Товариство з додатковою відповідальністю «ІНТЕРХІМ», Україна

6	Тайлолфен хот	Парацетамол, хлорфеніраміну малеат, фенілефрину гідрохлорид	НОБЕЛ ІЛАЧ САНАЇ ВЕ ТІДЖАРЕТ А.Ш., Туреччина
7	Цитрік	Парацетамол, фенілефрину гідрохлорид, феніраміну малеат, кислота аскорбінова	АТ «Фармак», Україна
8	Хелпекс Антиколд нео МАКС	Парацетамол, левоцетиризину дигідрохлорид, фенілефрину гідрохлорид	Алпекс Фарма СА, Швейцарія
9	Колдрекс	Парацетамол, фенілефрину гідрохлорид, кислота аскорбінова	ХАЛЕОН АЛКАЛА, С.А., Іспанія
10	Вікс АнтиГрип	Парацетамол, гвайфенезин, фенілефрину гідрохлорид	Рафтон Лабораторіз Лімітед, Великобританія
11	Антикатарал	Парацетамол, фенілефрину гідрохлорид, хлорфенаміну малеат	Лабораторіос Алкала Фарма, Іспанія
12	Грипомед хот	Парацетамол, аскорбінова кислота, феніраміну малеат	ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», Україна
13	Трицитрон екстра	Парацетамол, фенірамін, фенілефрин	ТОВ «Фармацевтична компанія «ФарКоС», Україна
14	Парацитрон	Парацетамол, фенілефрину гідрохлорид, феніраміну малеат, кислота аскорбінова	АТ «Фармак», Україна
15	Антифлу	Парацетамол, фенілефрін, хлорфінерамін	Контракт Фармакал Корпорейшн, США
16	Айдрінк	Парацетамол, фенілефрину гідрохлорид	АТ «Фармак», Україна
17	Астрацитрон	Фенірамін, аскорбінова кислота (вітамін С), фенілефрин, парацетамол	ТОВ «АСТРАФАРМ», Україна
18	Тет 36.6	Парацетамол, фенілефрину гідрохлорид, феніраміну малеат, аскорбінова кислота	Приватне акціонерне товариство «Лекхім-Харків», Україна
19	Флюколд	Парацетамол, кислота аскорбінова, фенілефрину гідрохлорид	Наброс Фарма Пвт. Лтд., Індія

20	Грипоцитрон хот	Фенірамін, фенілефрин, парацетамол, аскорбінова кислота (вітамін С)	Товариство з обмеженою відповідальністю «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна
21	Грипекс хотактив	Аскорбінова кислота (вітамін С), парацетамол, фенілефрин	ТОВ ЮС Фармація, Польща
22	Мілістан	Парацетамол, феніраміну малеат, фенілефрину гідрохлорид, кислота аскорбінова	ІксЕль Лабораторіес Pvt. Лтд., Індія
23	Афлугрип	Парацетамол, гвайфенезин, фенілефрин	Рафтон Лабораторіз Лімітед, Великобританія
24	Хелпекс Антиколд нео для дітей	Парацетамол, левоцетиризину дигідрохлорид	Алпекс Фарма СА, Швейцарія
25	Грипаут	Парацетамол, феніраміну малеат, фенілефрину гідрохлорид, аскорбінова кислота	ФДС Лімітед, Індія
26	Антифлу кідс	Ацетамінофен, аскорбінова кислота, хлорфеніраміну малеат	Контракт Фармакал Корпорейшн, США
27	Аміцитрон форте	Парацетамол, фенілефрину гідрохлорид, феніраміну малеат, кислота аскорбінова	Товариство з додатковою відповідальністю «ІНТЕРХІМ», Україна
28	Терафлю	Парацетамол, феніраміну малеат, фенілефрину гідрохлорид, кислота аскорбінова	Дельфарм Орлеан, Франція
29	Колдрекс максгрип	Парацетамол, фенілефрину гідрохлорид, кислота аскорбінова	ХАЛЕОН АЛКАЛА, С.А., Іспанія
30	Фервекс для дітей	Парацетамол, кислота аскорбінова (вітамін С), феніраміну малеат	УПСА САС, Франція

31	Колдрекс хотрем	Парацетамол, кислота аскорбінова, фенілефрину гідрохлорид	ХАЛЕОН АЛКАЛА, С.А., Іспанія
32	Вікс АнтиГрип Макс	Парацетамол, фенілефрину гідрохлорид	Рафтон Лабораторіз Лімітед, Великобританія
33	Хелпекс Антиколд нео	Парацетамол, левоцетиризину дигідрохлорид, фенілефрину гідрохлорид	Алпекс Фарма СА, Швейцарія
34	Грипоцитрон форте	Парацетамол; кислота аскорбінова (вітамін С); фенірамін; фенілефрин	Товариство з обмеженою відповідальністю «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна
35	Астрацитрон форте	Парацетамол, фенілефрину гідрохлорид, феніраміну малеат, кислота аскорбінова;	ТОВ «АСТРАФАРМ», Україна
36	Фервекс для дорослих без цукру	Парацетамол, кислота аскорбінова (вітамін С), феніраміну малеат	УПСА САС, Франція
37	Аміцитрон форте без цукру	Парацетамол, фенілефрину гідрохлорид, феніраміну малеат, кислота аскорбінова	Товариство з додатковою відповідальністю «ІНТЕРХІМ», Україна
38	Колдрекс ментол актив	Парацетамол, фенілефрину гідрохлорид, кислота аскорбінова	ХАЛЕОН АЛКАЛА, С.А., Іспанія
39	Комбіцитрон	Парацетамол, фенілефрину гідрохлорид, феніраміну малеат, кислота аскорбінова	АТ «Фармак», Україна
40	Грипоцитрон кідс	Парацетамол, кислота аскорбінова, хлорфенаміну малеат	Товариство з обмеженою відповідальністю «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна

41	Аміцитрон плюс	Парацетамол, гвайфенезин, фенілефрину гідрохлорид	Товариство з додатковою відповідальністю «ІНТЕРХІМ», Україна
42	Грипекс хотактив макс	Парацетамол, фенілефрину гідрохлорид, кислота аскорбінова	ТОВ ЮС Фармація, Польща
43	Лимонтар	Парацетамол, фенілефрину гідрохлорид, кислота аскорбінова	ТОВ «АСТРАФАРМ», Україна
44	Аміцитрон плюс без цукру	Парацетамол, гвайфенезин, фенілефрину гідрохлорид	Товариство з додатковою відповідальністю «ІНТЕРХІМ», Україна
45	Астрацитрон екстра	Парацетамол, фенілефрину гідрохлорид, феніраміну малеат, аскорбінова кислота	ТОВ «АСТРАФАРМ», Україна
46	Тет 36.6 максі	Парацетамол, фенілефрину гідрохлорид, феніраміну малеат, аскорбінова кислота	Приватне акціонерне товариство «Лекхім- Харків», Україна
47	Фармацитрон форте	Парацетамол (ацетамінофен), фенілефрину гідрохлорид, феніраміну малеат, кислота аскорбінова	Фармасайнс Інк, Канада
48	Комбігрипп ізі дрінк	Парацетамол, фенілефрін, цетиризин	Евертоджен Лайф Саєнсиз Лімітед, Індія
49	Хелпекс Антиколд нео без цукру	Парацетамол, левоцетиризину дигідрохлорид	Алпекс Фарма СА, Швейцарія

Після детального вивчення фармацевтичного ринку було встановлено, що на сайті представлені 49 основних препаратів (до аналізу не включались ті ж самі препарати, але з різними смаками).

Згідно з отриманими даними було встановлено, що на фармацевтичному ринку України переважають імпорتنі препарати, а саме 41% - це препарати вітчизняного виробництва, а 59% - закордонного виробництва (рис. 3.1).

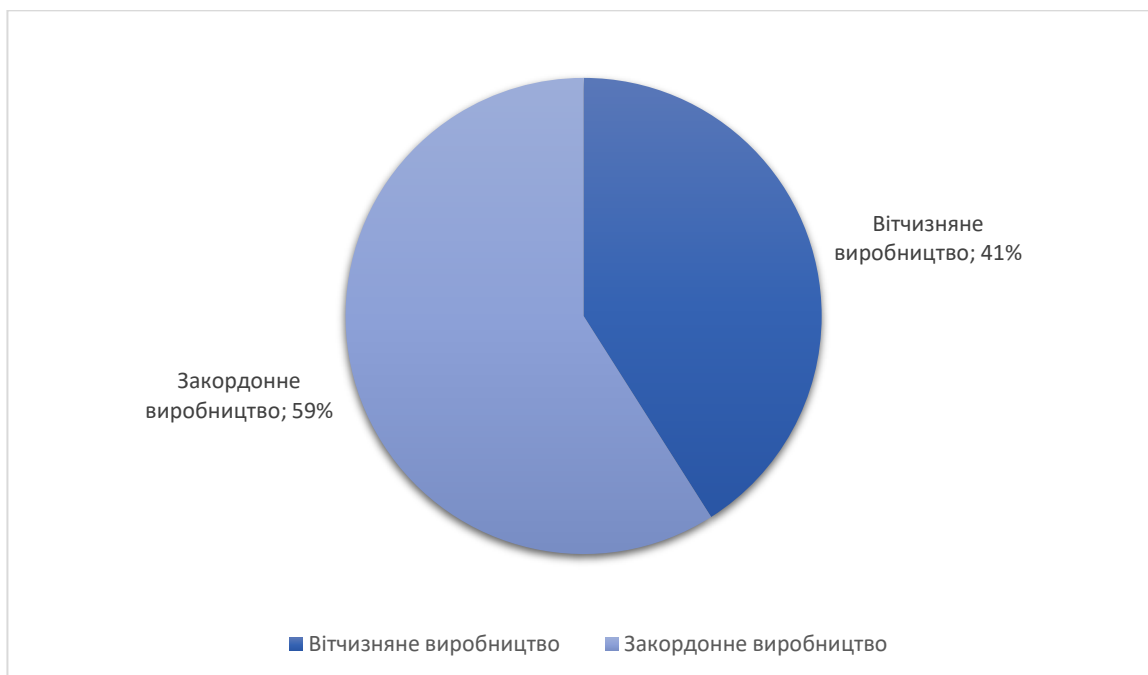


Рис. 3.1. Аналіз ринку за виробництвом

Потім досліджувані препарати було детально проаналізовано за країнами-виробниками. Результати виявилися наступними: Україна – 41%, Франція – 10%, Канада – 4%, Індія – 10%, Туреччина – 2%, Швейцарія – 8%, Іспанія – 10%, Великобританія – 6%, США – 5%, Польща – 4% (рис. 3.2).

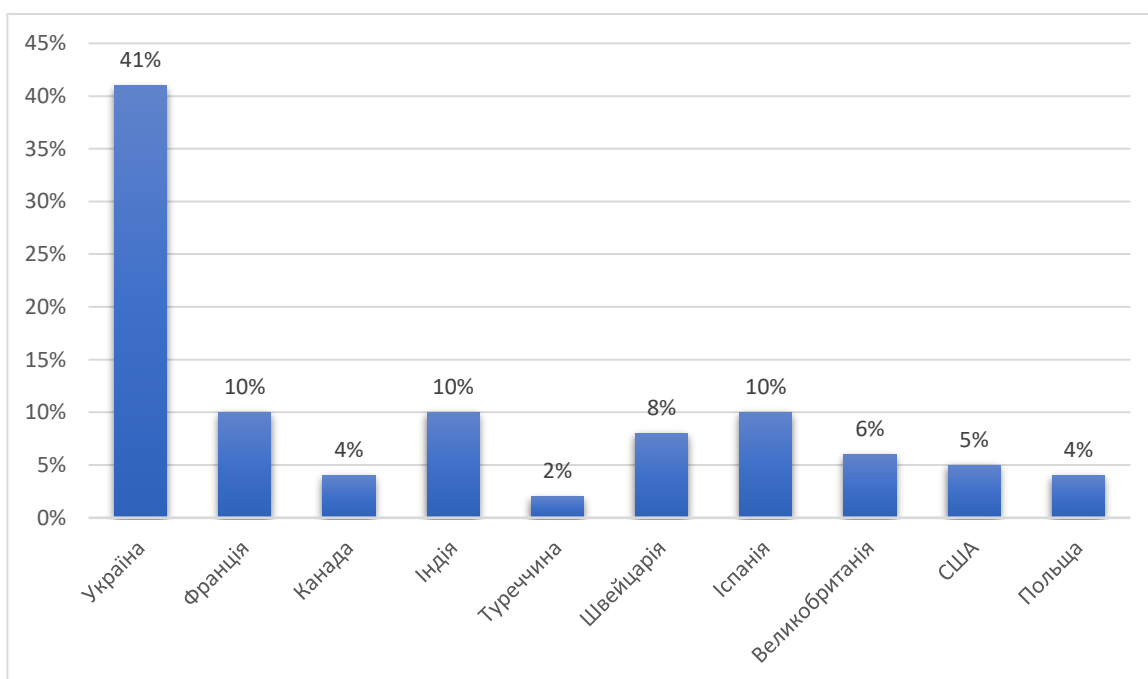


Рис. 3.2. Аналіз ринку за країнами-виробниками

Серед лікарських засобів іноземного виробництва на ринку переважають препарати з Франції, Індії та Іспанії (по 5 найменувань ЛЗ, кожна країна по 10% від загальної кількості препаратів).

Вітчизняні препарати представлені 7 національними виробниками (рис. 3.3), де найбільша частка ринку ЛЗ (25%) належить Товариству з додатковою відповідальністю «ІНТЕРХІМ», що виробляє 5 найменувань.

Також в лідерах ТОВ «АСТРАФАРМ» та АТ «Фармак».

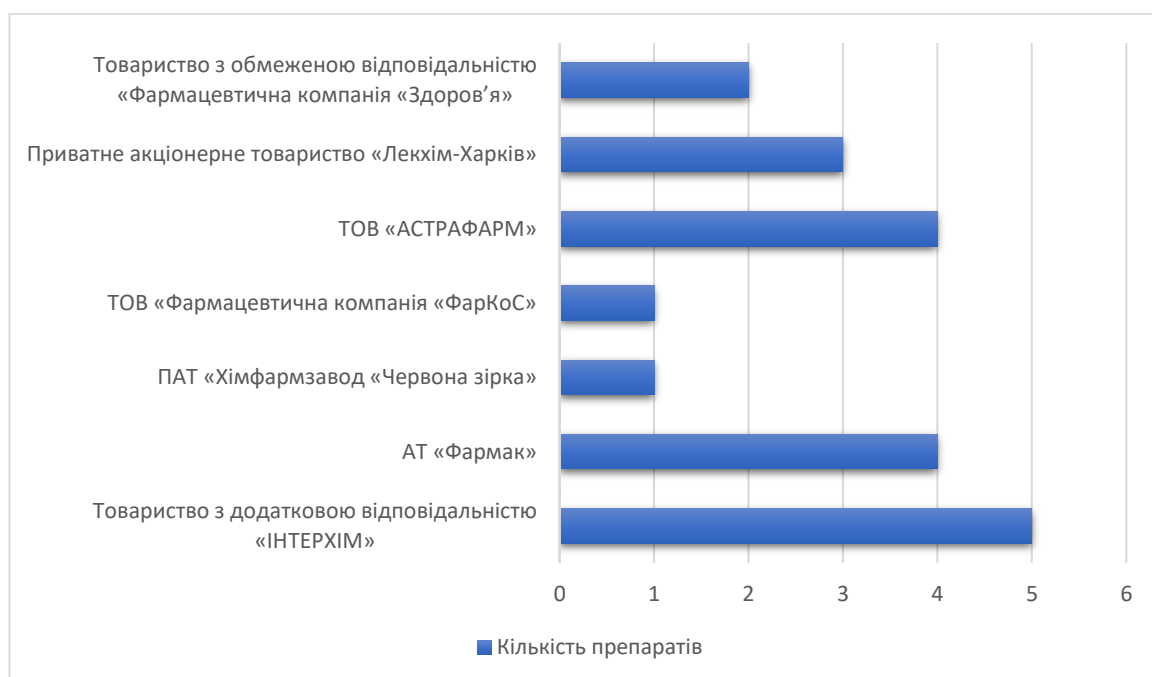


Рис. 3.3. Кількість вітчизняних виробників

3.2. Перспективи розробки комбінованого лікарського засобу у формі саше

Все частіше починають використовувати комбіновані препарати, які містять дві або більше діючі речовини в одній лікарській формі. Використання комбінованих препаратів забезпечує високу ефективність лікування, швидку терапевтичну дію і хороший профіль безпеки.

Крім того, перевагами є зручність застосування, зокрема зменшення лікарських засобів, спрощення схеми лікування та зниження витрат на придбання різних лікарських засобів [1, 17, 32, 33].

Ефективність вибраної комбінації залежить від таких факторів, як хімічна сумісність, синергізм та взаємодія окремих активних інгредієнтів.

Саше стають все більш популярними як лікарська форма для комбінованих препаратів, особливо при лікуванні застуди. Ця форма має свої переваги, а саме:

- порошок у саше може забезпечити швидке всмоктування препарату в порівнянні з традиційними таблетками;
- ця форма є зручною, тому що легко розчиняється у воді і особливо важлива для людей у яких є проблеми з ковтанням таблеток;
- порошок у саше має приємний смак і може бути більш приємним для дітей та людей, які не люблять таблетки;
- також перевагою є те, що вони є не такими затратними у виготовленні, порівняно з таблетками, так як пакети саше потребують менше матеріалів порівняно з іншими типами упаковки (рис. 3.4).



Рис. 3.4. Упаковка саше

Як було розглянуто раніше, у саше часто входить парацетамол. Він є одним із найпоширеніших анальгетиків і антипіретиків, широко використовуваних у різних лікарських формах. Крім жарознижувальної та знеболювальної дії, він має ще й протизапальну, що полегшує головний біль, біль у горлі та знижує температуру тіла.

Гострі респіраторні вірусні інфекції супроводжуються алергічними симптомами такими як чхання, почервоніння очей, свербіж у носі та очах, саме тому доцільно в комбінацію з парацетамолом використовувати антигістамінні препарати у саше. Механізм розвитку алергії (рис. 3.5).

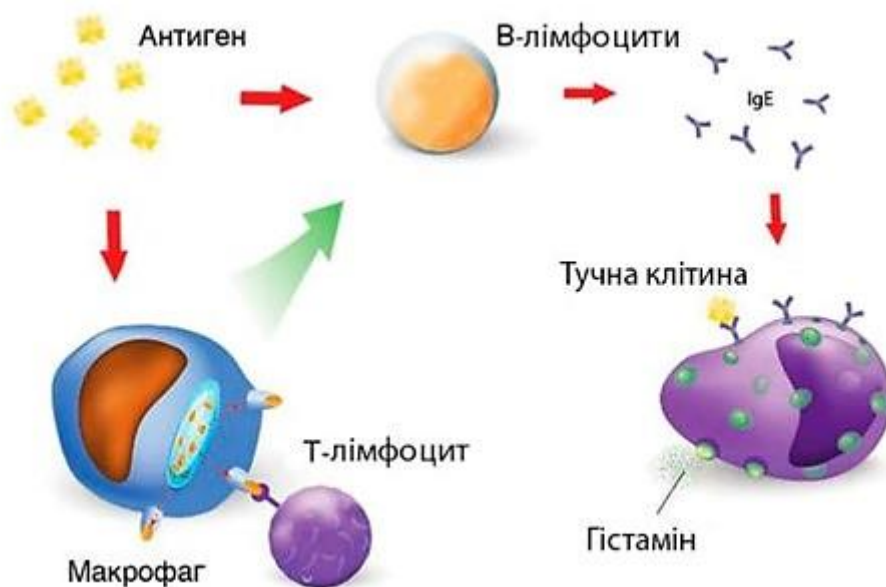


Рис. 3.5. Механізм розвитку алергії

Антигістамінні препарати класифікують на 3 покоління. Препарати першого покоління часто називають седативними через їх виражений побічний ефект, на відміну від препаратів другого покоління, які не мають такого ефекту. Третє покоління складається з нових засобів, які є активними метаболітами препаратів другого покоління та терапевтично активними енантіомерами (хімічно чистими молекулами). Ці препарати демонструють найвищу нову антигістамінну активність, при цьому не викликають седативного ефекту і не мають кардіотоксичної дії, характерної для препаратів

другого покоління. В табл. 3.2 та на рис. 3.6 описана класифікація та історія створення антигістамінних препаратів.

Таблиця 3.2

Класифікація антигістамінних препаратів за поколіннями

1 покоління	2 покоління	3 покоління
Азеластин Алімемазин Антазолін Дексхлорфенірамін Дименгідринат Диметинден Дифенгідрамін Дифенілпіралін Квіфенадин Клемастин Мебгідролін Меклозин Мепірамін Оксомемазин Піриламін Прометазин Тримеразин Фенірамін Хлоропірамін Хлорфенірамін Циклізин Ципрогептадин	Акривастин Астемізол Ебастин Епінастин Левакабастин Лоратадин Мізоластин Оксатомід Терфенадин Цетиризин	Дезлоратадин Левосетиризин Фексофенадин

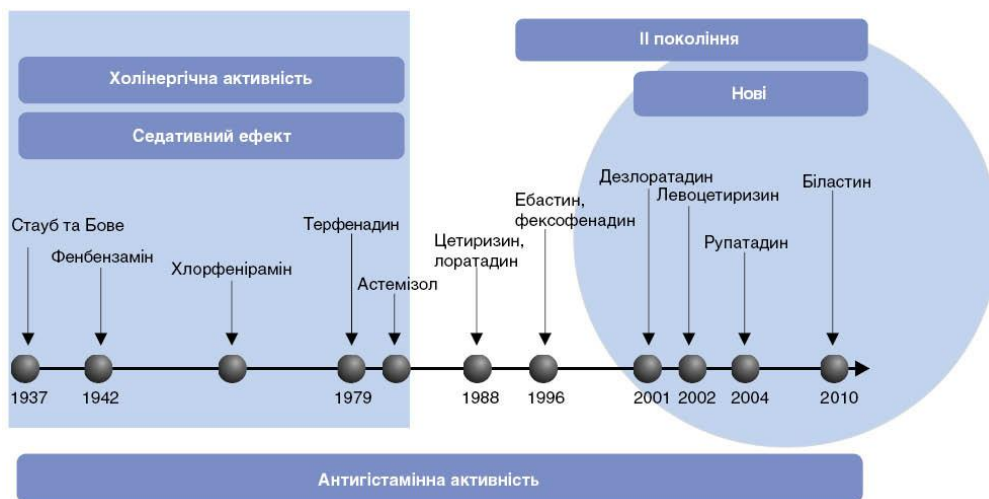


Рис. 3.6. Історія створення антигістамінних препаратів

Левоцетиризин – потужний селективний антагоніст H₁-гістамінових рецепторів, що є фармакологічно активним енантіомером цетиризину. Цей препарат має протиалергічні та протизапальні властивості, які реалізуються через вплив на гістамінозалежну стадію алергічних реакцій. Він зменшує проникнення судин, міграцію еозинофілів і обмежує вивільнення медіаторів запалення.

Левоцетиризин демонструє вдвічі більшу спорідненість до H₁-гістамінових рецепторів у порівнянні з цетиризином, що робить його ефективним у запобіганні та полегшенні симптомів алергії.

Так як левоцетиризин не проходить через гематоенцефалічний бар'єр, його використання в терапевтичних дозах практично не демонструє седативний ефект. Седативний ефект значно менш виражений не тільки в порівнянні з попередниками, але й з новими антигістамінними засобами, такими як фексофенадин і дезлоратадин.

В окремих дослідженнях зв'язування було встановлено, що левоцетиризин має високу спорідненість до H₁-рецепторів людини ($K_i = 3,2$ нмоль/л). Його спорідненість вдвічі відрізняється від цетиризину, який має $K_i = 6,3$ нмоль/л. В табл. 3.3 наведені клінічні профілі антигістамінних препаратів [6-8, 10-12].

Таблиця 3.3

Клінічні профілі антигістамінних препаратів

Характеристики	Біластин	Цетиризин	Дезлоратадин	Ебастин	Фексофенадин	Левоцетиризин	Лоратадин
Селективність H ₁ -рецепторів	+++	+	++	++	+	++	+
Афінність до H _{1,2} -рецепторів	±	±	±	+	±	±	±
	Не метаболізується	±	+++	+++	±	++	+++
T _{max} (год)	1,3	1,0	3,0	2,6-4,0	1,0-3,0	0,9	1,0-1,5

T _{1/2} (год)	14,5	10,0	27,0	15-19	11-15	7,9	8,4
Рекомендований при алергічному рино-кон'юнктивіті?	√	√/х	х	х	х	х	х
Рекомендований при АР?	√	√	√	√	√	√	√
Рекомендований при кропив'янці?	√	√	√	√	√	√	√
Застосування в педіатрії	х	√	√	√	√	√	√
Корекція дозування при нирковій недостатності	х	√	З обережністю	З обережністю	х	√	х
Корекція дозування при печінковій недостатності	х	√	Немає згадувань	З обережністю	х	√	√
Корекція дозування для літніх людей	х	х	Немає згадувань	х	х	√	х
Взаємодія з їжею	√	х	х	х	Немає згадувань	х	х
Вагітність і лактація	Обмежені дані	З обережністю	х	х	х	З обережністю	х
Взаємодія з ліками	х	х	х	З обережністю	√	Малоймовірно	Потенційно
Взаємодія з алкоголем	х	З обережністю	х	х	Немає згадувань	З обережністю	х
При керуванні автомобілем	√	√	√	√	√	√	√
Протипоказання	х	Тяжка ниркова недостатність	х	Тяжка ниркова недостатність	х	Тяжка ниркова недостатність	х

Кількість антигістамінних властивостей, рекомендованих ARIA	10	6	6,5	6,5	9,5	6,5	6,5
Примітки: ± незначний; + м'який; ++ помірний; +++ зазначено; tmax – час досягнення максимальної концентрації в плазмі; t1/2 – період напіввиведення; √ – так; х – ні (немає).							



Рис. 3.7. Фото лайма

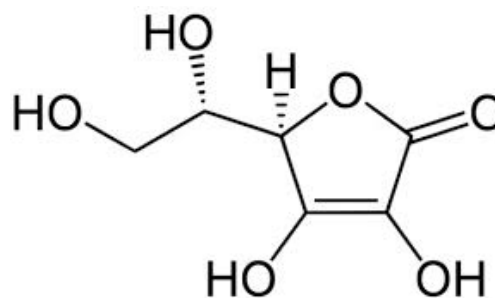


Рис. 3.8. Структурна формула аскорбінової кислоти

Аскорбінова кислота (вітамін С) є однією з ключових біологічно активних сполук, що відіграє важливу роль у підтримці антиоксидантного статусу організму, стимулює імунну систему та сприяє регенераційним процесам. Вміст вітаміну С у цитрусових може варіюватися залежно від сорту, умов вирощування та ступеня дозрівання плодів (рис. 3.8).

Середній вміст аскорбінової кислоти в лаймі становить 29 мг на 100 г їстівної частини плоду, тоді як у лимоні цей показник вищий – приблизно 53 мг на 100 г. Незважаючи на нижчий вміст вітаміну С, лайм має ряд особливостей, які роблять його перспективним компонентом для використання у фармацевтичних препаратах (рис. 3.7).

Переваги лайма перед лимоном у фармацевтичних препаратах:

1. Лайм містить менше лимонної кислоти, ніж лимон, що зменшує його подразнюючу дію на слизову оболонку шлунка. Це є важливим чинником при розробці лікарських засобів для пацієнтів із гастроентерологічними захворюваннями (гастрит, виразкова хвороба, гіперацидний стан).

2. Лайм містить значну кількість біофлавоноїдів, зокрема флаванонів (гесперидин, нарингін), які проявляють виражені антиоксидантні, протизапальні та капіляротонізуювальні властивості.

3. Органолептичні характеристики

М'якший, освіжаючий смак лайма може бути важливим при розробці фармацевтичних засобів для перорального застосування та розчинних порошків.

Хоча лимон містить більшу кількість вітаміну С, лайм має низку фармакологічних переваг, які наведені вище. Ці фактори роблять лайм перспективною сировиною для розробки лікарських засобів.

Сублімаційний порошок лаймового соку – це продукт, виготовлений шляхом сублімації соку лайма. Сублімація, також відома як ліофілізація – це процес, коли речовина із твердого стану переходить в газоподібний, без переходу в рідку фазу.

Ліофілізація починається з підготовки сировини, яка включає вибір високоякісної сировини, очищення, нарізку та обробку теплом для руйнування ферментів і мікроорганізмів, якщо це необхідно. Потім відбувається замороження продукту при низьких температурах від -30 до -50°C. Цей процес потрібно робити швидко для збереження максимальної кількості корисних речовин.

Далі заморожені продукти поміщають у вакуумну камеру, де повітря повністю відкачується. Вода в продуктах переходить з твердого стану в газоподібний без переходу через рідку фазу. Етап відбувається при зниженому тиску та низьких температурах.

Після видалення основної кількості вологи відбувається вторинне сушіння для досягнення бажаної вологості. Тиск у камері знижується, а температура досягає 30 – 40 °C. Під час вторинного сушіння з продукту видаляються залишки вологи. Процес сублімації можливий лише у вакуумному середовищі, що дозволяє повністю видалити вологу з продукту

без їхнього розморожування. На рис. 3.9 представлено фото сублімаційної сушки.



Рис. 3.9. Фото сублімаційної сушки

Сублімаційне сушіння має свої переваги, які наведені в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Порівняння сублімаційної та класичної сушки

	Сублімовані	Висушені
Технологія	Сублімація рідини	Випаровування рідини
Вплив температури при сушінні	Низька температура	Висока температура
Вміст води	Видаляється до 95% - 98%	Видаляється до 80 %
Термін зберігання	До 10 років	До 2 років
Збереження вітамінів та поживних речовин	Зберігається до 97% нутрієнтів	Втрачається до 40 % усіх вітамінів
Текстура	Легкі та хусткі	В'ялі або тверді
Вага	1/10 від початкової ваги	1/4 від початкової ваги

Продовж. табл. 3.4

Використання консервантів та інших штучних добавок	Не містять консервантів	Потребують додавання незначної кількості консервантів для тривалішого зберігання
Смак	Зберігають первісний смак продукту	Смак та аромат змінюється

3.3. Розробка складу та технології порошку для саше

Для отримання фармацевтичної розробки у формі порошку, що містить парацетамол та суміш порошку Лайма з левоцетиризином, доцільно застосовувати технологію роздільного приготування мас для саше.

Фармакотехнологічні властивості субстанції парацетамолу, а саме низьке значення плинності та дрібнодисперсність обумовлюють застосовувати тільки метод вологої грануляції з використанням зволожувача (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Властивості зволожувачів

Група зволожувача	Приклади зволожувачів
Міцно зв'язувальні	5 % розчин ГПМЦ (3-6 сР), 5 % розчин желатину, 10 % розчин пласдону (S-630), 10 % крохмальний клейстер, 50 % розчин сахарози
Помірно зв'язувальні	1 % розчин ГПМЦ (50 сР), 5 % розчин пласдону (S-630), 5 % крохмальний клейстер
Слабко зв'язувальні	вода, водно-спиртові розчини, 2 % крохмальний клейстер

Використовуючи пластичну міцність можна правильно обрати зволожувач. Вплив розчинності речовин на пластичну міцність наведено на рис. 3.10.

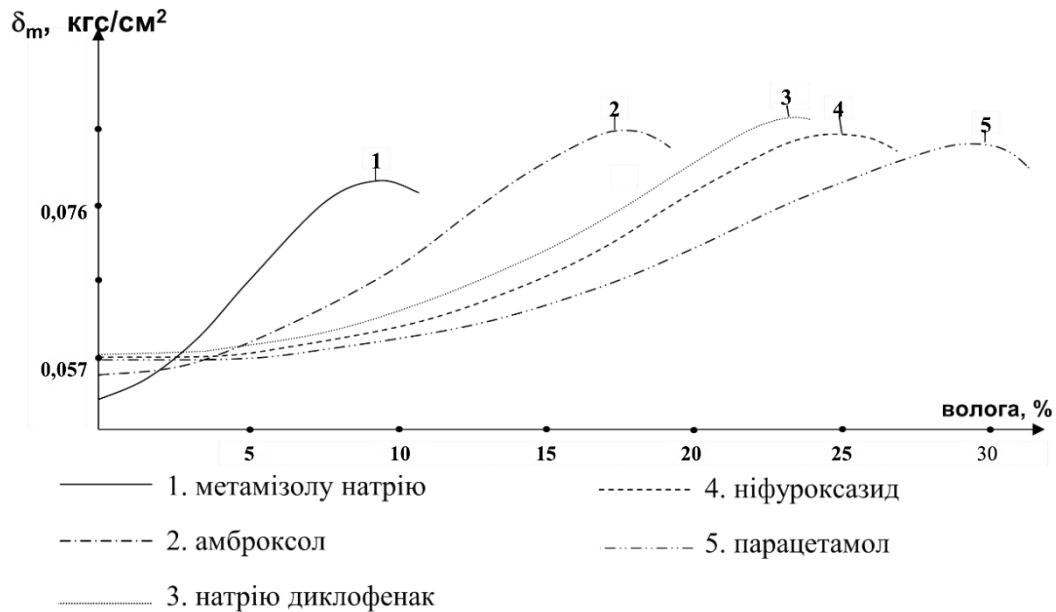


Рис. 3.10. Значення пластичної міцності

З рис. 3.10 видно, що водорозчинні речовини (метамізол натрію, амброксол) досягають пластичної міцності у межах від (8 % до 18 %), а для малорозчинних (натрію диклофенак, ніфуросазид) і нерозчинних як парацетамол зміцнення маси відбувається при волозі від (23 % до 40 %).

Для подальшої роботи використовували зволожувачі з міцно зв'язувальними характеристиками.

Значення максимальної пластичної міцності (δ_m , кгс / см^2) для порошку парацетамолу наведено на рис. 3.11.

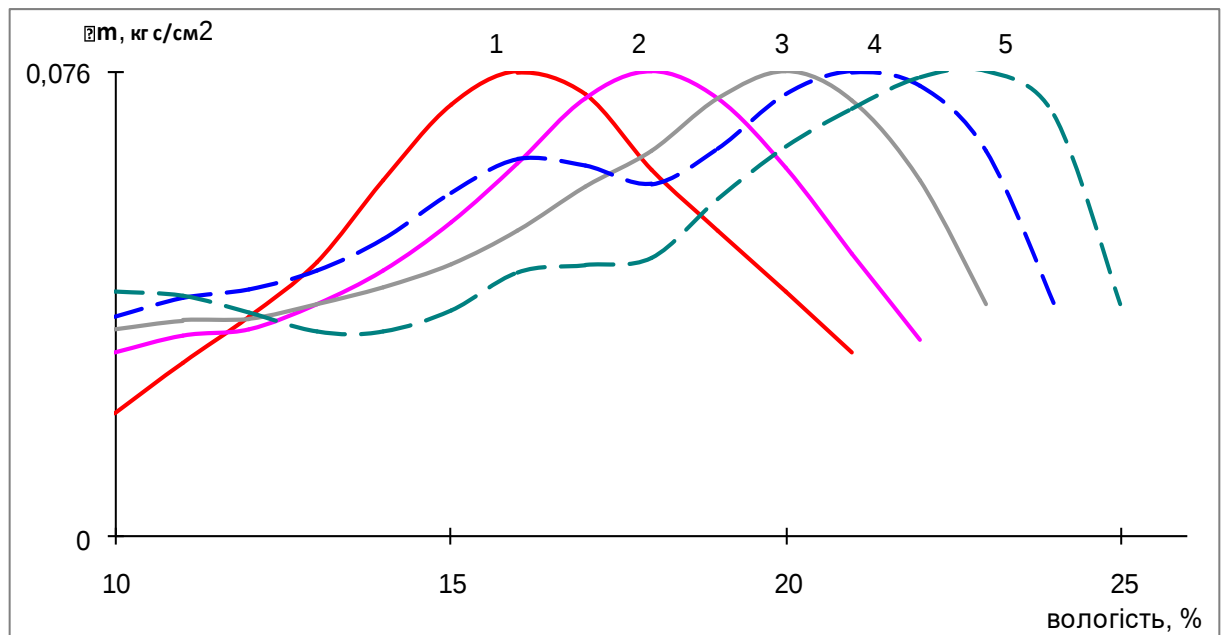


Рис. 3.11. Значення пластичної міцності парацетамолу

1 - розчин ПВП К-29/32 10 %

4 - розчин ГПМЦ 2 % (50 сР)

2 – розчин сахарози 45 %

5- крохмальний клейстер 10 %

3 - розчин пласдону S-630 10 %

Встановлено, що максимум міцності маси для парацетамолу досягається при зволоженні 10% розчином ПВП К-29/32 (волога 17%) та 45 % розчином сахарози (волога 18%).

Для інших розчинів значення вологи більше .

Аналізуючи експериментальні результати на рис. 3.11 встановлено, що розчин ПВП буде покращувати розчинність парацетамолу, тому що має здатність утворювати водорозчинні комплекси.

При отриманні гранул з парацетамолом доцільно до маси додати незначну кількість порошку ПВП 0,2 %.

Враховуючи гіркий смак парацетамолу доцільно застосовувати, зволожувач, який додатково буде впливати на покращення смаку, тобто це розчин сахарози (рис. 3.12).

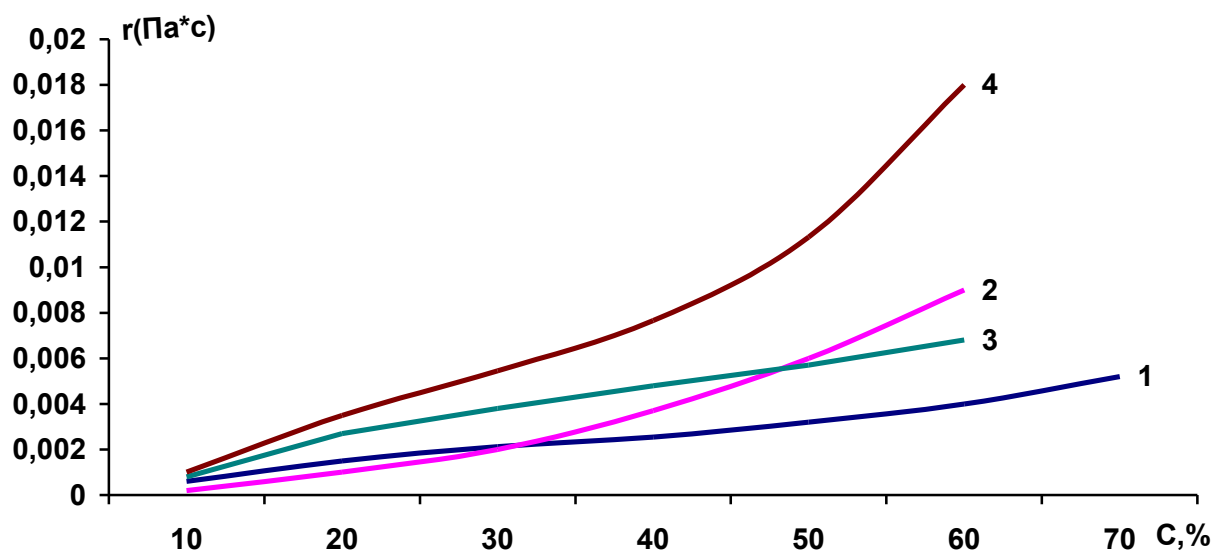


Рис. 3.12. В'язкість розчинів коригентів:

1 – глюкоза; 2 – ксиліт; 3 – сорбіт; 4 – сахароза

Аналізуючи фізико-хімічні властивості коригентів встановлено, що в'язкість сахарози, порівняно з іншими речовинами при концентрації 50 % вища, ніж для глюкози, ксиліту та сорбіту. Тому обраний розчин сахарози має міцно зв'язувальні властивості. [29]

Подальші дослідження полягали у визначенні технологічних властивостей гранул (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Технологічні властивості гранул

Показники	Одиниці вимірювання	Зволожувач для отримання гранул	
		55 % розчин сахарози	45 % розчин сахарози
Опис		Гранули міцні, їх поверхня гладка	Гранули крихкі, їх поверхня шорстка
Насипна густина	г/мл	0,63±0,01	0,53±0,01

Продовж. табл. 3.6

Густина після усадки	г/мл	$0,67 \pm 0,01$	$0,65 \pm 0,01$
Плинність	с/100 г зразка	$17 \pm 0,50$	$23 \pm 0,50$
Carra Index	%	$6 \pm 0,2$	$15 \pm 0,2$
Hausner Index	-	$1,07 \pm 0,05$	$1,27 \pm 0,05$

Примітка: n=5, P=95%.

Гранули з 55 % розчином сахарози за описом міцні, однорідні, мають добре значення плинності.

Таким чином обрали зволожувач для порошку парацетамолу - 55 % розчин сахарози.

Подальші дослідження полягали у вивченні властивостей суміші з порошком Лайма та левоцетиризином.

Таблиця 3.7

Властивості суміші порошку Лайма з левоцетиризином

№ п/п	Показники	Величина показника	Метод контролю
1	Втрата в масі при висушуванні, %	0,20	ДФУ, 2.2.32
2	Насипна густина, m/V0, г/мл	0,34	ДФУ, 2.9.15
3	Густина після усадки, m/V2500, г/мл	0,48	ДФУ, 2.9.15
4	Коефіцієнт Карра, %	29,17	-
5	Плинність, с/ 100 г зразка, лійка з d=25 мм	87	ДФУ, 2.9.16
6	Кут природного укусу, град	65	ДФУ, 2.9.16

Наведені результати в таблиці 3.7 показують, що суміш має незадовільні властивості, тому що плинність низька (87 с/ 100 г зразку), коефіцієнт Карра має значення 29,17 %, а кут укосу 65 град.

Для покращення плинності та смаку суміші застосовували речовини: сашелак 80 (гранулометрична лактоза), сорбіт та маніт PARTECK M 200.

Маніт – це шестиатомний цукровий спирт (поліол) і стереоізомер сорбіту. В даний час маніт отримують шляхом гідролізу фруктози. Різні види маніту мають різні розміри частинок, а також різну морфологію, що забезпечує максимальну гнучкість у використанні (рис. 3.13).

Порошок в саше відносно нові та інноваційні тверді препарати були добре сприйняті пацієнтами, оскільки вони поєднують переваги таблеток (точне дозування препарату) з можливістю більш легкого прийому (немає необхідності ковтати таблетки). Органолептичні властивості таких продуктів є важливими для застосування. Маніт є найкращим наповнювачем завдяки своїй високій розчинності, м'якій солодкості, охолоджувальному ефекту та вершковому смаку. Він також покращує плинність суміші, що важливо для процесу наповнення пакетиків саше. [13, 14, 15, 28]

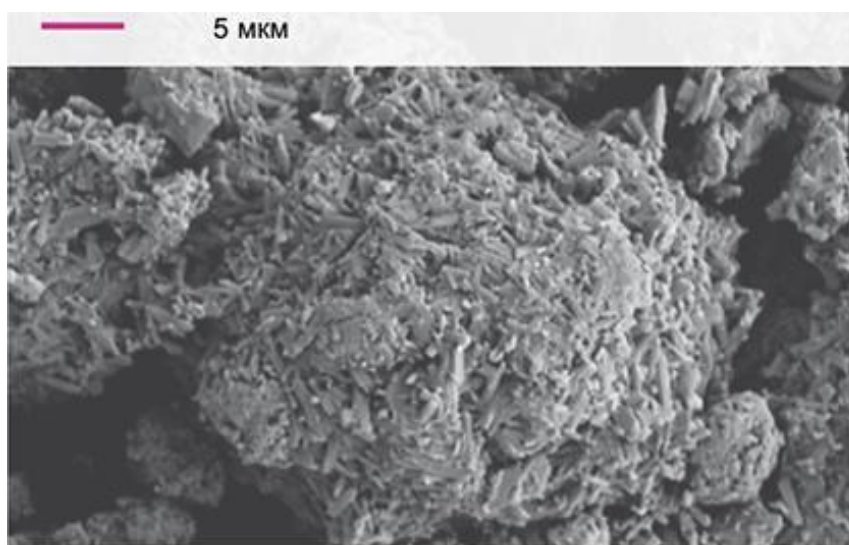


Рис. 3.13. Фото маніту під мікроскопом

В результаті просіювання сашелаку 80 отримують лактозу з різним гранулометричним складом, а розмір і форма частинок лактози визначають її сипучість. Просіяна лактоза має хорошу сипучість, оскільки частинки складаються з монокристалів і агломератів. Розподіл часток за розмірами: $<100\text{ }\mu\text{m} - \leq 20\%$; $<400\text{ }\mu\text{m} - \geq 98\%$ (рис. 3.14).

Сашелак 80 має свої переваги, а саме: однорідність, добра плинність, вузький розподіл частинок за розмірами, висока стабільність при зберіганні, хороша змішуваність. [27, 31]

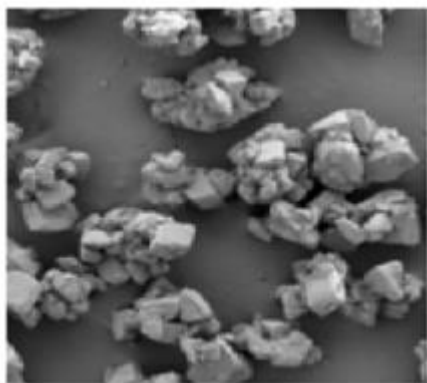


Рис. 3.14. Фото сашелаку 80 під мікроскопом

Сорбіт (Parteck SI) має пухкі, хаотично розташовані і переплетені ниткоподібні кристали; саме ці голкоподібні кристали надають сорбіту унікальні фізичні властивості (рис. 3.15).

Переваги сорбіту:

Висока адсорбційна здатність: Parteck SI володіє унікальними властивостями, які можуть створювати організовані суміші з іншими твердими речовинами. Завдяки пористості поверхні, яка здатна до адсорбції, активна речовина включена в ниткоподібну матрицю. Високий електростатичний потенціал сорбіту забезпечує стабільність утвореного комплексу. Це включає підвищення гомогенності порошкових сумішей,

запобігає утворенню пилу під час виробництва та забезпечує високу однорідність складу.

Високий потенціал розподілу: Внутрішня структура Parteck SI дозволяє йому утворювати впорядковані суміші, що робить його основним матеріалом для прямого пресування, саме це покращує технологію.

Гігроскопічність кристалічного сорбіту впливає на стабільність порошку. Parteck SI утворює плівку, яка перешкоджає проникненню вологи, тому порошок залишається стабільним.

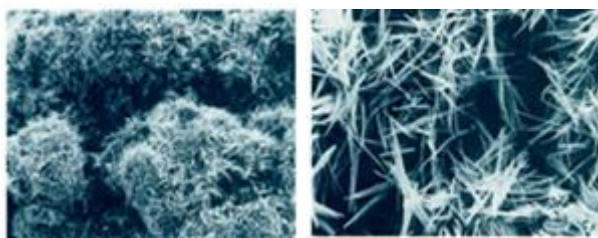


Рис. 3.15. Фото сорбіту під мікроскопом

Важливим компонентом будь-якого перорального лікарського засобу є коригент смаку. У нашому випадку парацетамол має гіркий смак, який потрібно замаскувати. Друга маса з левоцетиризином та порошком Лайма також потребує корегування, тому що вона кисла. Наповнювач виконує функцію коригенту смаку, тому з цією метою використовували для парацетамолу – глюкозу, ксиліт, сорбіт та сахарозу, а для левоцетиризину з порошком Лайма – сорбіт, сашелак та маніт [13-15, 21, 22, 26, 29].

Для оцінки органолептичних показників лікарської форми вивчали смакові показники за десятибальною системою числового індексу смаку, що характеризує його емоційне сприйняття, і числовий індекс основного смаку, що вказує на силу відчуттів [13, 14].

Група з 20 добровольців оцінила органолептичні та смакові властивості кожного коригенту смаку при використанні окремо або в комбінації. На основі

отриманих даних був виведений індекс смаку як середнє арифметичне з оцінок всіх учасників тесту. Чим вищий числовий індекс досліджуваної речовини, тим краще маскують коригенти гіркий смак.

З дослідження було встановлено, що найкращі смакові якості у сахарози та маніту.

Були отримані маси з цими речовинами та порошком Лайма з левоцетиризином (рис. 3.16).

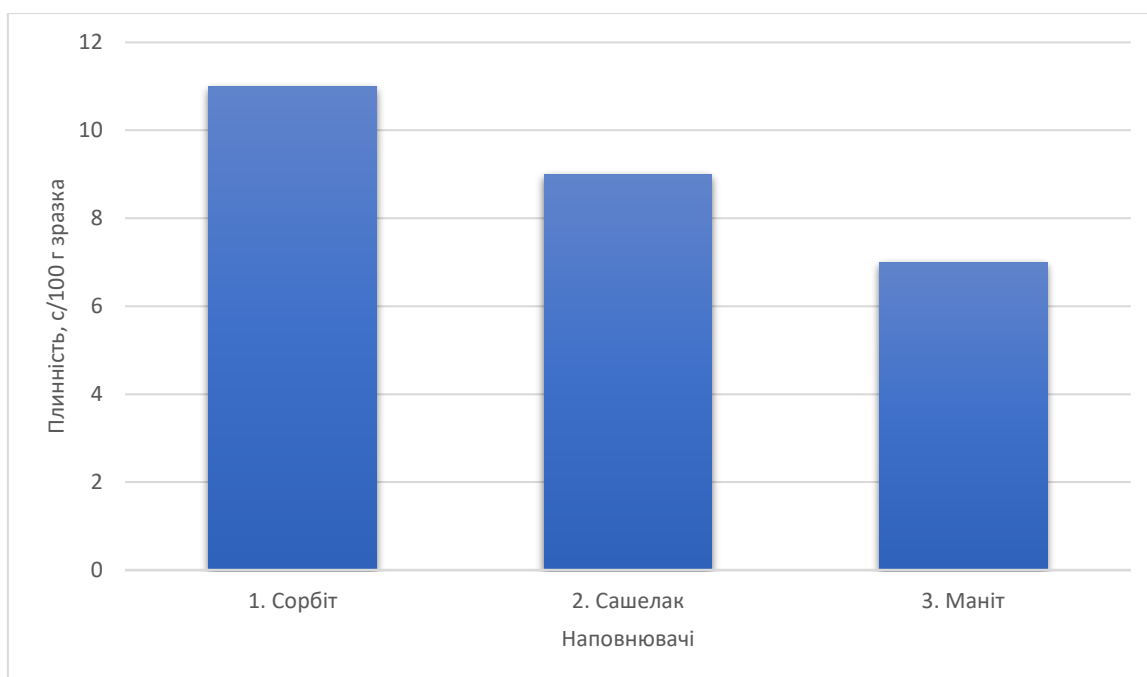


Рис. 3.16. Плинність порошку Лайма з левоцетиризином

Суміш порошку Лайма з левоцетиризином та манітом має найбільш кращі результати з плинності отримані (7 с/100 г зразка), тому що поверхнева морфологія частинок маніту PARTECK M 200 впливає на ефективність адсорбції дрібних частинок суміші (рис. 3.17).

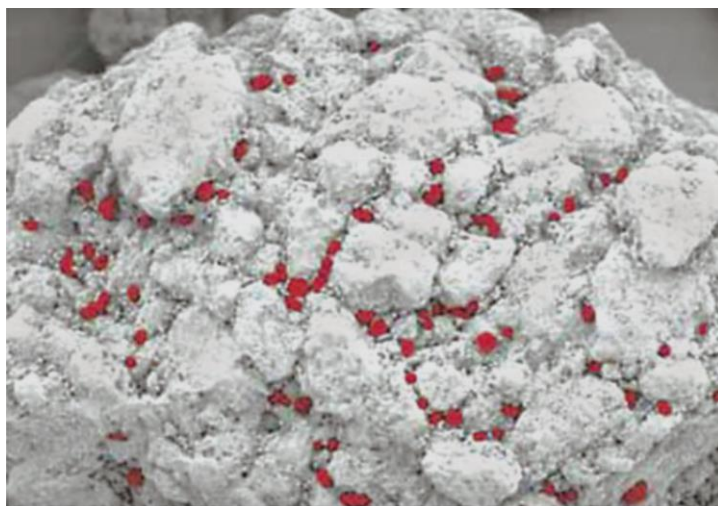


Рис. 3.17. Ефективність адсорбції дрібних частинок

В якості ковзної речовини використовували магнію стеарат.

Перед наповненням були вивчені фармакотехнологічні властивості суміші для саше (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Фармакотехнологічні властивості маси для саше

Показники	Одиниці виміру	Значення
1. Опис		Порошок жовто-кремового кольору
2. Насипна густина	г/мл	0,62±0,01
3. Густина після усадки	г/мл	0,65±0,01
4. Плинність	с / 100 г зразку	23,10±0,4
5. Кут природного укосу	град	25±0,6

Продовж. табл. 3.8

6. Carr Index	%	5,0+0,1
7. Hausner Index	-	1,05+0,03
8. Маса наповнювача	г	4,0+0,01

Примітка. n=5, P=95%.

Встановлено, що фармакотехнологічні властивості суміші для саше мають гарні значення.

На підставі проведених досліджень було запропоновано наступний склад суміші для саше (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Склад саше

Склад	мг	%
1	2	3
Парацетамол	500,0	12,5
ПВП	8,0	0,2
Левоецетиризин	5,0	0,1
Порошок Лайма	50,0	1,25
Сахароза	150,0	3,75
Маніт	3247,0	81,2

Продовж. табл. 3.9

Магнію стеарат	40,0	1,0
Всього	4000	100

З урахуванням властивостей обраних речовин було розроблено раціональну технологію приготування згідно до основних вимог приготування складних порошків. Технологію наведено в технологічній схемі (рис. 3.18).

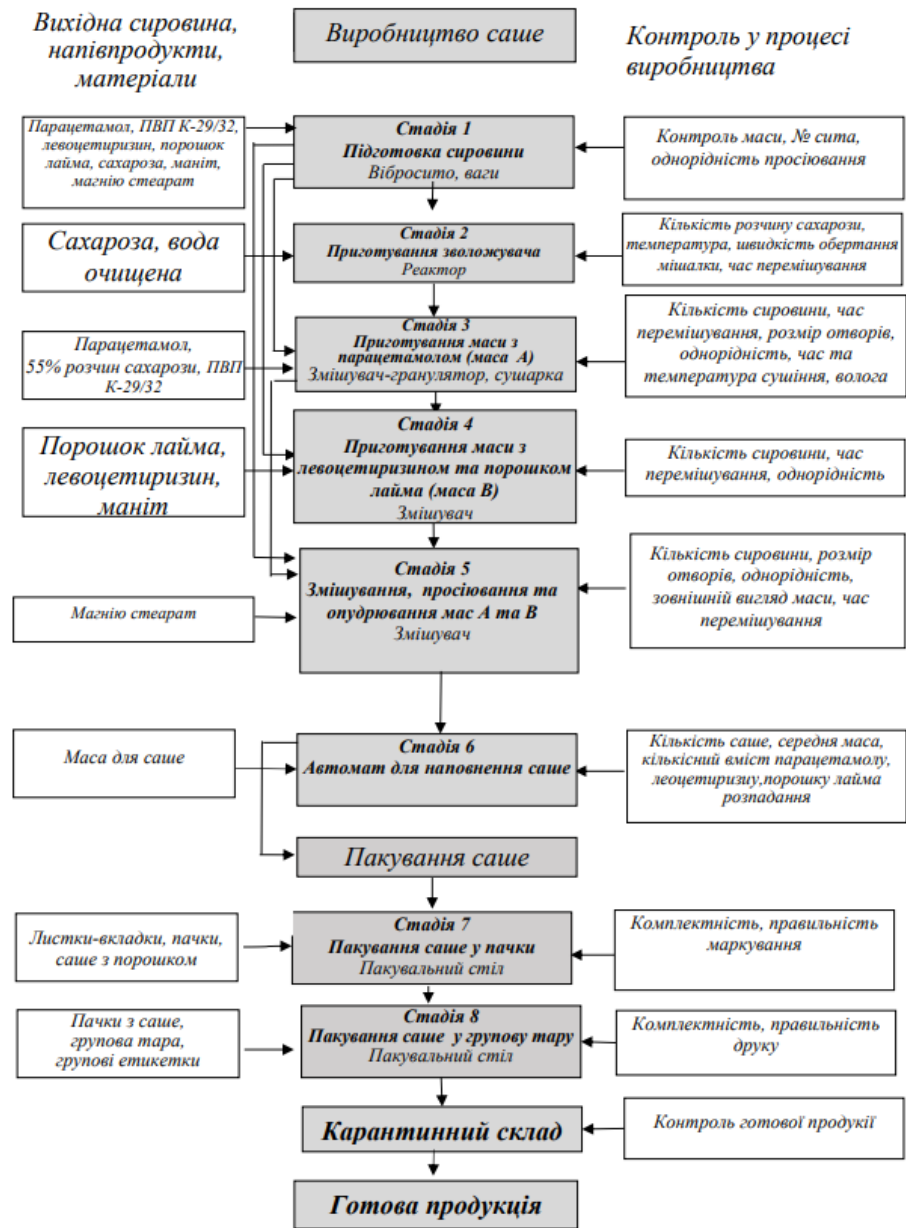


Рис. 3.18. Технологічна схема виробництва саше

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. У роботі представлений аналіз ринку фармацевтичних препаратів для лікування ГРВІ у формі саше. Після детального аналізу було встановлено, що на фармацевтичному ринку України переважають імпорتنі препарати, а лідерами на вітчизняному ринку є: Товариство з додатковою відповідальністю «ІНТЕРХІМ», ТОВ «АСТРАФАРМ» та АТ «Фармак».

2. Після дослідження основних речовин, а саме парацетамолу, левоцетиризину та порошку лайма, було встановлено, що речовини мають низьке значення плинності, тому для покращення їх властивостей доцільно використовувати допоміжні речовини. Для порошку парацетамолу як наповнювач доцільно використовувати сахарозу. А для маси левоцетиризину з порошком лайма було обрано маніт PARTECK M 200. В якості ковзної речовини використовували магнію стеарат.

3. На основі проведених досліджень був розроблений оптимальний склад і технологія виробництва порошку у саше для лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій.

4. Розроблена технологічна схема виробництва порошку у саше з парацетамолом, левоцетиридином та порошком лайма.

ВИСНОВКИ

1. Дослідження наукових джерел дозволило визначити основні причини та симптоми гострих респіраторних вірусних інфекцій та виявити основні відмінності ГРВІ від COVID-19 та грипу.

2. Дослідження фармацевтичного ринку показало наявність 49 препаратів для лікування ГРВІ, які мають приблизно однакові АФІ та переважання іноземного ринку. Це підкреслює потребу розробки нового лікарського засобу з іншими діючими речовинами.

3. На основі наукових джерел було обрано наступні активні фармацевтичні компоненти: парацетамол, левоцетиризин та порошок Лайма. У якості допоміжних речовин було обрано сахарозу, ПВП К-29/32, маніт та магнію стеарат.

4. Було розроблено раціональну технологію виготовлення порошку в саше.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Інфекційні хвороби : підручник / О. А. Голубовська та ін. ; за ред. О. А. Голубовської. 4-е вид., переробл. і допов. Київ : ВСВ «Медицина», 2022. 464 с.
2. Гострі респіраторні вірусні інфекції: навчальний посібник / М. А. Андрейчин та ін. Тернопіль : ТДМУ, 2011. 304 с.
3. Клекот О. О., Яковлева О. О. Безпека застосування парацетамолу в клінічній практиці. Медицина Болю. 2016. № 3(3). С. 41-48.
4. Протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)». Київ, 2020. 47с.
5. Симптоми та синдроми в практичній фармації. Принципи терапії : навч. посіб. для студентів вищ. навч. закл. / І. А. Зупанець та ін. ; за ред. І. А. Зупанця, В. П. Черних. 2-ге вид., доп. Харків : Золоті сторінки, 2021. 120 с.
6. Левоцетиризин. URL: <https://surl.gd/rdfgkx> (дата звернення: 06.12.2024).
7. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument> (дата звернення: 11.01.2025).
8. Компендіум. Лікарські препарати. URL: <https://compendium.com.ua/uk/>. (дата звернення: 06.12.2024).
9. Інфекції – реальна загроза населенню України / Ж. І. Возіанова та ін. *Інфекційні хвороби*. 2007. № 1. С. 347.
10. Barbaud A. Levocetirizine has a better overall efficacy than desloratadine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, clinical trial. Abstr. World Allergy Congress, Bangkok, Thailand. Bangkok, 2007. P. 75.
11. Comparative pharmacology of the H1 antihistamines / A. D. Cuvillo et al. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 2006. Vol. 16, № 1. P. 3-12.
12. Inhibition of allergen induced wheal and flare reactions by levocetirizine and desloratadine / N. Frossard et al. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 2008. Vol. 10, № 3. P. 212-223.

- 13.Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність / І. М. Перцев та ін. ; за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2010. 600 с.
- 14.Технологія ліків промислового виробництва:підр. для студ. вищ. навч. закл. / В. І. Чуєшов та ін. Вінниця : Нова Книга, 2014. 696 с.
- 15.Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують у лікарських засобах, зареєстрованих на території України / О. І. Лукашів та ін. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 3. С. 50–54.
- 16.Захворюваність на ГРВІ в Україні. URL: <https://surli.cc/zhpudg> (дата звернення: 25.02.2025).
- 17.The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria / M. Staevska et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2010. Vol. 125(3). P. 676-682. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.11.047
- 18.Фармацевтична опіка : посіб. для фармацевтів. / за ред. І. А. Зупанця, В. П. Черниха та ін. Харків : Фармацевт практик, 2018. 224 с.
- 19.Шарікадзе О. В. Лікування та профілактика вірусних інфекцій: нові можливості відомих препаратів. *Український медичний часопис*. 2021. № 4(12). С. 1–5.
- 20.DeSutter A. I., Saraswat A., van Driel M. L. Antihistamines for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015. 2015(11). P. CD009345. DOI: 10.1002/14651858.CD009345.pub2
- 21.Рубан О. А., Перцев І. М., Куценко С. А., Маслій Ю. С. Допоміжні речовини у виробництві ліків. Харків :Золоті сторінки, 2016. 720 с.
- 22.Демчук М. Б., Грошовий Т. А., Леськів О. М., Маланчук Н. В. Порівняльні дослідження деяких марок лактози як наповнювачів для прямого пресування таблеток. *Фармацевтичний часопис*. 2021. № 2. С. 5-13. DOI: 10.11603/2312-0967.2021.2.12056.
- 23.Scaglione F. Safety profile of bilastine: 2nd generation H1-antihistamines. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012. Vol. 16(14). P. 1999-2005.

- 24.Moriyama M., Hugentobler W. J., Iwasaki A. Seasonality of Respiratory Viral Infections. *Annu Rev Virol.* 2020. Vol. 7(1). P. 83-101. DOI: 10.1146/annurev-virology-012420-022445
- 25.Kuchar E., Miśkiewicz K., Nitsch-Osuch A., Szenborn L. Pathophysiology of Clinical Symptoms in Acute Viral Respiratory Tract Infections. *Adv Exp Med Biol.* 2015. Vol. 857. P. 25-38. DOI: 10.1007/5584_2015_110
- 26.Diaplant: Manufacturing technology and rationalization of costs of acute intestinal infection pharmacotherapy / R. Fares et al. *International Journal of Green Pharmacy.* 2017. № 11 (3). P. 584–589.
- 27.Манський О. А. Лактоза моногідрат. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2031/laktoza> (дата звернення: 15.02.2022).
- 28.Parreck® M Excipient. Keep your formulation safe. URL: <https://surli.cc/xqcmbl> (Date of access: 05.08.2024).
- 29.Сахароза для прямого пресування Comprі виробництва корпорації Südzucker (Германія). *Фармацевтична галузь*. 2014. № 5 (46). С. 28-29.
- 30.Сучасні напрямки в технології твердих лікарських засобів : навч. посіб. для здобувачів вищої освіти / О. А. Рубан та ін. Харків : НФаУ, 2017. 72 с.
- 31.Sachelac 80 / Meggle URL: <https://surl.li/jklznj> (Date of access: 05.08.2024).
- 32.Drogovoz S. M., Shtrygol S. Y, Shchekina E. G. Pharmacology to help the student, pharmacist stand doctor : Textbook-directory. Kharkov, 2013. P. 444-452.
- 33.Perederiy V. G., Tkach S. M. Principles of Internal Medicine: Textbook 1. Kiev, 2009. P. 359-371.