

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет медико-фармацевтичних технологій
кафедра промислової технології ліків та косметичних засобів

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
на тему: **«ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБКИ ШИПУЧИХ ТАБЛЕТОК**
СПАЗМОЛІТИЧНОЇ ДІЇ»

Виконала: здобувачка вищої освіти групи ТФПм20(4,10д)
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Технології фармацевтичних препаратів
Діана ДАЦЕНКО

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
промислової технології ліків та косметичних засобів,
к.фарм.н., доцент Євген БЕЗРУКАВИЙ

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
фармацевтичної технології, стандартизації та сертифікації
ліків ІПКСФ, к.фарм.н., доцент В'ячеслав ШЕВЧЕНКО

АНОТАЦІЯ

У кваліфікаційній роботі представлено розробку шипучих таблеток дротаверину як сучасної твердої лікарської форми з високою біодоступністю та швидким терапевтичним ефектом. Проведено аналіз властивостей діючої речовини та допоміжних компонентів, оптимізовано технологічний процес виготовлення. Доведено ефективність, стабільність і доцільність використання шипучої форми у фармацевтичній практиці.

Робота складається з таких частин: вступ, три розділи, висновки, список використаних джерел. Загальний обсяг роботи 48 сторінок, містить дві таблиці, один рисунок та 31 джерело використаної літератури

Ключові слова: дротаверин, допоміжні речовини, шипучі таблетки.

ANNOTATION

The qualification work presents the development of drotaverine effervescent tablets as a modern solid dosage form with high bioavailability and rapid therapeutic effect. The pharmacological properties of the active substance and excipients were analyzed, and the manufacturing process was optimized. The study confirmed the effectiveness, stability, and feasibility of using the effervescent form in pharmaceutical practice.

The work consists of the following parts: introduction, three chapters, conclusions, list of sources used. The total volume of the work is 48 pages, contains one table, one figure and 31 sources of used literature.

Keywords: drotaverine, excipients, effervescent tablets.

ЗМІСТ

ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРИ.....	7
1.1. Актуальність проблеми	7
1.2. Наявність препаратів на ринку	13
1.3. Характеристика складу та технології шипучих таблеток.....	18
1.4. Недоліки та переваги шипучих таблеток	23
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1	31
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	33
2.1. Об'єкти дослідження	33
2.2. Методи дослідження.....	33
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2	37
РОЗДІЛ 3. ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ВИГОТОВЛЕННЯ ШИПУЧИХ ТАБЛЕТОК ДРОТАВЕРИНУ	38
3.1. Обґрунтування складу шипучих таблеток.....	38
3.2. Технологічний процес виготовлення	41
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3	46
ВИСНОВКИ.....	47
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	49
ДОДАТКИ.....	53

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АЦЦ – ацетилцистеїн;

ДФУ – Державний фармакопея України;

GMP – Good manufacturing practice (Належна виробнича практика);

ПЕГ – поліетиленгліколь;

ПВП – полівінілпіролідон;

ШКТ – шлунково-кишковий тракт.

ВСТУП

Актуальність теми. Актуальність даної теми зумовлена тим, що шипучі таблетки є сучасною лікарською формою, що забезпечує швидке всмоктування активної речовини, зручність застосування та покращену біодоступність. Вони особливо актуальні для пацієнтів, які мають труднощі з ковтанням традиційних таблеток.

Дротаверин є ефективним спазмолітичним засобом, що широко використовується в медицині для зняття спазмів гладкої мускулатури. Однак його стандартні лікарські форми (таблетки, ін'єкції) мають певні обмеження, зокрема тривалий початок дії. Створення шипучої форми дротаверину дозволить скоротити час настання терапевтичного ефекту, покращити засвоєння препарату та підвищити комфорт пацієнтів при його застосуванні.

Таким чином, дослідження та розробка шипучих таблеток дротаверину є актуальним напрямом у фармацевтичній технології, що спрямований на підвищення ефективності лікування спазмів.

Мета дослідження. Розробка складу та технології отримання шипучих таблеток спазмолітичної дії на основі дротаверину, а також дослідження їх фізико-хімічних та фармако-технологічних характеристик.

Завдання дослідження. Провести аналіз наукової літератури щодо використання шипучих таблеток та характеристик дротаверину.

Дослідити основні допоміжні речовини, оптимальний склад та технологію отримання шипучих таблеток.

Розробити технологічну схему одержання шипучих таблеток дротаверину гідрохлорид.

Об'єкт дослідження. Шипучі таблетки спазмолітичної дії на основі дротаверину гідрохлориду, допоміжні речовини, технологічний процес виготовлення таблеток, а також фізико-хімічні та фармако-технологічні властивості таблеток і таблеткових мас.

Предметом дослідження. Технологія отримання та фізико-хімічні, фармако-технологічні властивості шипучих таблеток і таблеткових мас з дротаверину гідрохлоридом.

Методи дослідження. У дослідженні використовуються фармацевтичний та технологічний аналіз для вивчення складу і технології шипучих таблеток, фізико-хімічні методи для оцінки розчинності та швидкості розпаду таблеток, а також статистичні методи для порівняння ефективності з традиційними формами препарату.

Практичне значення результатів дослідження. Результати дослідження можуть бути використані для розробки нових ефективних шипучих таблеток дротаверину, що забезпечать швидший терапевтичний ефект і зручність у застосуванні. Отримані дані допоможуть вдосконалити технологічні процеси виробництва лікарських форм та поліпшити їх якість, що в кінцевому підсумку сприятиме підвищенню ефективності лікування спазмів і покращенню якості життя пацієнтів.

Апробація результатів дослідження і публікації. За темою роботи опубліковані тези доповіді:

1. Даценко Д. О. Безрукавий Є. А. Перспективи створення та виробництва швидкорозчинних лікарських форм з дротаверину гідрохлоридом // Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології: Збірник наукових матеріалів IV Міжнародної науково-практичної конференції (м. Харків, 25 жовтня 2024 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2024. - С. 290-291.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається на 48 сторінках, складається зі вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних джерел та додатків. Робота ілюстрована 2 таблицями та 1 рисунком.

Список використаних джерел містить 31 джерело, у тому числі 11 іноземних авторів.

РОЗДІЛ 1. АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Актуальність проблеми

Шипучі таблетки є ефективною лікарською формою, яка забезпечує швидке розчинення активної речовини і її швидке всмоктування в організм. Це особливо важливо для препаратів, що повинні швидко надавати терапевтичний ефект, зокрема спазмолітичних засобів [18].

Спазмолітики належать до числа найбільш уживаних лікарських засобів, багато з яких дозволені для використання без рецепта та підходять для самолікування. Вони представляють собою групу препаратів із різними механізмами дії та ступенем вибірконості.

Дротаверин – це добре відомий спазмолітичний препарат, який широко застосовується для полегшення спазмів гладкої мускулатури. Однак традиційні лікарські форми, такі як таблетки та ін'єкції, мають ряд недоліків. Серед них – повільний початок дії, що може бути не зовсім зручним для пацієнтів, які потребують швидкого полегшення симптомів. Крім того, у деяких людей спостерігається підвищена чутливість до дротаверину або його складових, що може призвести до розвитку алергічних реакцій. Особливо обережними слід бути пацієнтам з тяжкою печінковою, нирковою чи серцевою недостатністю, оскільки в цих випадках можуть виникнути ускладнення при застосуванні препарату [9].

У порівнянні з традиційними таблетками, шипучі таблетки мають низку переваг:

1. Повільний початок дії

Традиційні таблетки, потрапляючи до організму, спочатку мають пройти кілька етапів перед тим, як активна речовина почне діяти. Після проковтування таблетка потрапляє у шлунок, де вона поступово розчиняється під дією шлункового соку. Однак цей процес залежить від багатьох чинників:

pH шлункового середовища, наявність або відсутність їжі, швидкість моторики шлунку, властивості оболонки таблетки.

Після розчинення таблетка переходить у кишечник, де відбувається абсорбція активної речовини у кровоток. Далі речовина проходить через печінковий метаболізм (ефект першого проходження), що ще більше затримує початок дії препарату [16].

У підсумку, повний початок дії традиційної таблетки може займати 30–60 хвилин і більше, особливо якщо таблетку приймають після їжі або при порушеній моторно-евакуаторній функції ШКТ.

Шипучі таблетки, навпаки, розчиняються у склянці води ще до прийому. Це створює вже готову до всмоктування лікарську форму – розчин, у якому діюча речовина перебуває в диспергованому, активному стані. Потрапивши у шлунково-кишковий тракт у рідкому вигляді, препарат: минає стадію розчинення таблетки, швидше всмоктується через слизову оболонку, забезпечує помітний клінічний ефект вже через 10–15 хвилин після прийому.

Такий механізм особливо важливий у випадках гострого болю, спазмів або необхідності швидкого полегшення стану пацієнта – наприклад, при нирковій чи жовчній коліці.

2. Зниження біодоступності

Біодоступність – це показник, що визначає, яка частина введеної дози лікарського засобу досягає системного кровотоку в незміненому вигляді та може чинити терапевтичну дію. Для пероральних форм цей показник значною мірою залежить від здатності речовини розчинятися, абсорбуватися та уникати метаболічного руйнування в організмі.

У випадку традиційних таблеток дротаверину біодоступність може бути зниженою через низку чинників. Після прийому традиційної твердої лікарської форми, такої як таблетка, вона повинна пройти кілька послідовних етапів, перш ніж активна речовина почне діяти. Спочатку таблетка надходить у шлунок, де під впливом шлункового соку поступово розчиняється. Цей процес може тривати різний час, залежно від фізико-хімічних властивостей

таблетки, рН середовища, наявності їжі, моторики шлунка тощо. Після розчинення активна речовина переходить до тонкого кишечника, де відбувається її абсорбція у кровоносне русло через слизову оболонку.

Однак на цьому шляху значна частина препарату піддається впливу так званого ефекту першого проходження через печінку. Потрапивши у систему ворітної вени, речовина транспортується до печінки, де може частково інактивуватися ферментами, що знижує її біодоступність – тобто кількість діючої речовини, яка досягає системного кровотоку в активній формі. У результаті лише певна частка прийнятої дози здатна реалізувати фармакологічний ефект. Для деяких пацієнтів, особливо тих, хто має функціональні порушення печінки, або індивідуальні особливості ферментативної активності, ефект першого проходження може бути настільки вираженим, що терапевтична дія препарату буде ослабленою або нестабільною [16, 17].

Шипучі таблетки мають перевагу у контексті біодоступності лікарських засобів. Основна з них полягає в тому, що перед вживанням така форма повністю розчиняється у воді, утворюючи однорідний (гомогенний) розчин, у якому активна фармацевтична субстанція перебуває в уже готовому до абсорбції, активному стані. Це означає, що препарат не потребує часу на додаткове розчинення у шлунково-кишковому тракті, як це відбувається з традиційними твердими формами.

Після прийому розчину, діюча речовина швидко проходить через шлунок і надходить до тонкого кишечника, де всмоктується значно ефективніше. Завдяки цьому зменшується ймовірність втрати частини дози під час шлункової фази або внаслідок часткового руйнування в агресивному середовищі шлунка. Крім того, така форма дозволяє мінімізувати втрати на етапі печінкового метаболізму, тобто ефекту першого проходження, оскільки активна речовина потрапляє в кров у стабільнішому й більш передбачуваному вигляді [25].

Навіть попри те, що шипуча форма також піддається метаболічній трансформації у печінці, її швидке і рівномірне всмоктування дозволяє уникнути різких коливань концентрації препарату в крові. Це забезпечує стабільніший та передбачуваніший терапевтичний ефект, що є особливо важливим для лікарських засобів, які мають вузький терапевтичний діапазон або потребують точного дозування для досягнення бажаного клінічного результату.

3. Ускладнення при ковтанні

Одна з найпоширеніших проблем, пов'язаних із традиційними твердими лікарськими формами – це труднощі при ковтанні, особливо у певних категорій пацієнтів. Ця проблема має як фізіологічні, так і психологічні причини.

Застосування традиційних таблетованих форм лікарських засобів нерідко супроводжується труднощами, пов'язаними з ковтанням, що є серйозною проблемою для багатьох категорій пацієнтів. Однією з основних причин є великий розмір або незручна форма таблетки, яка може викликати відчуття застрягання в горлі або навіть спровокувати блювотний рефлекс. Додатковим фактором є неприємний смак або запах препарату, що проявляється особливо тоді, коли пошкоджена оболонка таблетки або коли використовуються жувальні та під'язикові форми. Це може викликати огиду, нудоту або інші неприємні відчуття, які перешкоджають регулярному прийому ліків. Особливо гостро ця проблема постає у пацієнтів із дисфагією – порушенням процесу ковтання. До таких пацієнтів належать діти, які ще не навчилися ковтати тверді форми, люди похилого віку із віковими змінами моторики стравоходу, а також хворі з онкологічними, неврологічними або післяопераційними станами, що ускладнюють або унеможливають ковтання. У подібних випадках пацієнти часто змушені самотійно розламувати таблетки, що може призвести до порушення точності дози, або взагалі уникати прийому лікарського засобу, шукаючи менш ефективні

альтернативи. Усе це негативно позначається на перебігу лікування та знижує його ефективність.

Шипучі таблетки мають властивість швидко розчинятися у воді, утворюючи приємний на смак напій, що значно полегшує процес прийому лікарського засобу. Такий формат є особливо зручним для людей, які мають труднощі з ковтанням, зокрема для пацієнтів з дисфагією або дітей. Розчинення таблетки у воді забезпечує рівномірний розподіл діючої речовини, що сприяє точному дозуванню та стабільній терапевтичній дії. Завдяки додаванню ароматизаторів і підсолоджувачів, отриманий розчин має приємний смак і запах, що знижує психологічний бар'єр до прийому ліків. Споживання лікарського засобу у вигляді напою також асоціюється з меншим рівнем стресу, порівняно з ковтанням традиційних твердих форм, що позитивно впливає на дотримання режиму лікування. Усе це робить шипучі таблетки зручним і комфортним варіантом для пацієнтів, особливо у випадках необхідності тривалого або частого прийому препаратів, таких як дротаверин [18].

4. Імовірність місцевого подразнення ШКТ

Традиційні таблетки, особливо при недостатньому запиванні водою або повільному розчиненні, можуть викликати місцеве подразнення шлункової стінки через прямий контакт із нею. У певних випадках, зокрема в осіб похилого віку або пацієнтів із гастритом, таблетки можуть затримуватись у шлунку, прилипати до слизової оболонки або повільно розчинятись через знижене вироблення шлункового соку. При тривалому застосуванні чи вживанні високих доз подібні ситуації здатні спричинити нудоту, печію, дискомфорт, загострення хронічного гастриту або навіть розвиток ерозивних змін слизової оболонки шлунка. Особливо вираженим цей негативний вплив може бути у випадку відсутності кишковорозчинного покриття таблетки або при високій кислотності діючої речовини [13].

Шипучі таблетки характеризуються значно нижчим подразнювальним впливом на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту завдяки

особливостям способу застосування. Перед вживанням така таблетка повністю розчиняється у воді, утворюючи однорідний розчин, який після ковтання рівномірно вкриває слизову, не створюючи точкового навантаження. Відсутність механічного контакту твердої форми з шлунковою стінкою суттєво знижує ризик місцевого подразнення. До того ж, завдяки наявності буферних речовин, отриманий розчин зазвичай має близький до нейтрального рН, що зменшує кислотне навантаження на шлунок. Така форма препарату краще переноситься пацієнтами з гастритом, підвищеною кислотністю, функціональними розладами травлення, а також людьми похилого віку.

5. Особливості лікарської взаємодії

При одночасному застосуванні дротаверину з іншими лікарськими засобами можливі значущі фармакологічні взаємодії, які варто враховувати під час призначення комплексної терапії. Наприклад, у присутності інших спазмолітиків, таких як папаверин або бендазол, спостерігається потенціювання спазмолітичного ефекту дротаверину, що може мати клінічне значення при виражених спазмах. Аналогічно, препарати з М-холіноблокуючою активністю також можуть посилювати дію дротаверину. Деякі лікарські засоби, як-от фенобарбітал, здатні додатково підвищувати ефективність дротаверину за рахунок посилення його спазмолітичної дії.

Водночас, взаємодія з іншими препаратами може мати зворотний ефект. Наприклад, при комбінації з леводопою спостерігається зниження її протипаркінсонічного ефекту, що є клінічно небажаним у пацієнтів з хворобою Паркінсона. З морфіном дротаверин послаблює спазмогенну дію останнього, що може бути корисним у деяких ситуаціях, але потребує обережності. Крім того, у разі сумісного застосування з трициклічними антидепресантами, а також антиаритмічними засобами, такими як хінідин або прокаїнамід, існує ризик посилення гіпотензивного ефекту, що може призводити до небажаного зниження артеріального тиску.

Ці фармакологічні особливості є актуальними незалежно від лікарської форми, однак саме шипучі таблетки, у порівнянні з традиційними твердими

формами, мають більш швидке вивільнення та всмоктування активної речовини, що сприяє швидшому досягненню терапевтичного ефекту. У контексті взаємодій це означає, що вплив дротаверину може проявлятися інтенсивніше та швидше, особливо в умовах комбінації з препаратами, що мають подібну або протилежну дію

Тренд до розробки таких форм лікарських засобів спостерігається на глобальному рівні вже кілька десятиліть. Завдяки впровадженню нових технологій у фармацевтичне виробництво, сьогодні доступний широкий спектр препаратів у таких формах – від анальгетиків до засобів для лікування серцево-судинних захворювань. В Україні фармацевтичний ринок активно розвивається, і підприємства мають значний потенціал для освоєння новітніх технологій.

Однак на сьогодні виробництво швидкорозчинних форм із дротаверином залишається недостатньо розвинутим, що обмежує доступність цього ефективного спазмолітичного засобу для пацієнтів у таких зручних формах. Розробка шипучих таблеток дротаверину є важливим кроком для покращення терапевтичного ефекту, оскільки ця форма дозволяє швидше засвоювати препарат і досягати необхідного результату. Шипучі таблетки також є зручними для пацієнтів, оскільки не потребують ковтання, що особливо корисно для людей з проблемами ковтання або дітей [18].

1.2. Наявність препаратів на ринку

Шипучі таблетки займають важливе місце в сучасній фармацевтичній практиці завдяки своїм численним перевагам, таким як швидке розчинення у воді, зручність застосування та підвищена біодоступність активної речовини. На сьогоднішній день на фармацевтичному ринку представлена велика кількість лікарських засобів у шипучій формі, які використовуються для лікування найрізноманітніших захворювань. Наприклад, шипучий Аспірин ефективно застосовується для зниження температури тіла, полегшення головного болю, м'язових та суглобових болей, а препарат АЦЦ у формі

шипучих таблеток широко використовується при захворюваннях дихальних шляхів, таких як бронхіт, завдяки здатності розріджувати мокротиння.[18].

Незважаючи на активне впровадження шипучих форм для багатьох терапевтичних напрямів, серед спазмолітичних засобів, особливо тих, що містять дротаверин, такі лікарські форми зустрічаються вкрай рідко або майже відсутні на ринку. Це свідчить про наявність вільної ніші, що відкриває перспективи для створення нових ефективних лікарських засобів у формі шипучих таблеток з дротаверином. На фармацевтичному ринку України присутній широкий асортимент спазмолітичних лікарських засобів, які застосовуються для усунення спазмів гладкої мускулатури внутрішніх органів. Ці препарати різняться між собою за механізмом дії, тривалістю ефекту, ступенем вираженості спазмолітичної активності, а також профілем безпеки та переносимістю [18].

Нижче наведено аналіз основних спазмолітиків, їх особливостей та порівняння з дротаверином.

Таблиця 1.3

Порівняння дротаверину з іншими спазмолітиками

Препарат	Механізм дії	Переваги	Недоліки	Порівняння з дротаверином
Мебеверин (Аспазмін)	спазмолітик, блокує кальцієві канали гладкої мускулатури кишечника	Пролонгована дія (до 16 год), не викликає атонії кишечника	Висока вартість, менш ефективний при позакишкових спазмах	Дротаверин має ширший спектр дії, зокрема при жовчаних і ниркових коліках
Отилонію бромід (Спазмомен)	блокує М-холінорецептори в гладкій мускулатурі кишечника	Висока селективність дії на кишечник, ефективний при синдромі подразненого кишечника	Можливі антихолінергічні побічні ефекти (сухість у роті, тахікардія)	Дротаверин не викликає антихолінергічних побічних ефектів, безпечніший при тривалому застосуванні
Папаверин	Знижує тонус гладкої мускулатури	Низька вартість, доступність	Менш потужний, може впливати на серцево-судинну систему	Дротаверин має сильнішу дію і менше небажаних ефектів

Продовж. табл. 1.3

1	2	3	4	5
	Блокують М-холінорецептори, знижує тонус гладкої мускулатури	Швидка дія при холінергічних розладах	Виражені побічні ефекти: сухість, порушення зору, тахікардія, затримка сечі	Дротаверин має подібну ефективність без характерних для цих засобів небажаних ефектів
Дротаверин	Спазмолітик, знижує кальцієвий вхід у клітини	Швидка дія, відсутність побічних ефектів на серцево-судинну систему	Коротка тривалість дії, необхідність повторного застосування	-

Таким чином, дротаверин володіє широким спектром фармакологічної активності, демонструючи високу ефективність при спазмах різного походження. Він здатен усувати як гладком'язові спазми шлунково-кишкового тракту, так і жовчовивідних шляхів, сечовидільної системи та судин, що робить його універсальним засобом для симптоматичного лікування спастичних станів незалежно від їхньої етіології.

Відсутність антихолінергічних побічних ефектів, що часто обмежують застосування інших спазмолітиків. Препарат не спричиняє сухості в роті, не провокує порушень акомодатії чи розмитості зору, а також не викликає прискореного серцебиття (тахікардії), що особливо важливо для пацієнтів із супутніми серцево-судинними захворюваннями

Вирізняється високою доступністю як з точки зору поширеності, так і вартості. Він широко представлений в аптеках та медичних установах, що дозволяє пацієнтам легко придбати його без труднощів з пошуком. Крім того, помірна ціна робить його фінансово доступним.

Наразі препарати з дротаверином, такі як Но-Шпа, здебільшого доступні у вигляді звичайних таблеток. Відсутність шипучих форм обмежує їх використання, особливо для пацієнтів, яким важко ковтати таблетки або які потребують швидшого ефекту від ліків. Таким чином, створення шипучих

таблеток дротаверину може бути важливим досягненням на фармацевтичному ринку, що дозволить запропонувати пацієнтам більш ефективний та зручний варіант лікування. Шипучі таблетки є ідеальною платформою для розробки комбінованих лікарських засобів, які містять дротаверин у поєднанні з анальгетиками або жарознижувальними компонентами (наприклад, парацетамолом чи ібупрофеном). Такі комбінації можуть значно підвищити ефективність при лікуванні болю та спазмів, дозволяючи діяти одночасно на кілька патогенетичних ланок. Враховуючи, що наразі таких форм в Україні немає, це створює вільну нішу на ринку.

Україна має добре розвинену фармацевтичну інфраструктуру, що створює сприятливі умови для впровадження інноваційних технологій у виробництво лікарських засобів. Вітчизняні фармацевтичні підприємства активно модернізують свої виробничі потужності, впроваджують системи забезпечення якості відповідно до стандартів GMP (належної виробничої практики) та постійно вдосконалюють технологічні процеси. Уже зараз на фармацевтичному ринку України присутні кілька провідних підприємств, які успішно налагодили випуск швидкорозчинних форм інших препаратів, таких як анальгетики, жарознижувальні та вітамінні комплекси. Це свідчить про наявність сучасного технологічного обладнання, професійно підготовленого персоналу, досвіду розробки складних лікарських форм, а також стабільних каналів постачання високоякісних допоміжних речовин – як вітчизняного, так і імпортного походження [18].

Фармацевтична промисловість України на сьогодні має значний потенціал для впровадження інновацій у виробництво лікарських засобів, зокрема – у створенні швидкорозчинних форм препаратів, таких як дротаверин гідрохлорид. Національні фармацевтичні підприємства володіють сучасним технологічним обладнанням, кваліфікованими фахівцями та доступом до високоякісної сировини, що створює всі необхідні умови для розробки і серійного випуску шипучих таблеток або інших швидкорозчинних форм цього популярного спазмолітичного засобу. Поява швидкорозчинної форми

сприятиме розширенню асортименту вітчизняних лікарських засобів, покращуючи їх конкурентоспроможність як на внутрішньому, так і на міжнародному ринку.

Окрему роль у цьому процесі відіграє активна наукова діяльність у сфері фармації. Україна має розвинену мережу профільних вищих навчальних закладів, таких як Національний фармацевтичний університет, Львівський медичний університет та інші, які проводять фундаментальні і прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології, біофармації та фармакології. Ці установи виступають не лише освітніми центрами, а й науковими партнерами для промислових підприємств.

Крім того, налагоджена співпраця між виробничими підприємствами та науково-дослідними інститутами сприяє впровадженню результатів наукових досліджень у практику. Завдяки цьому з'являється можливість швидше проходити етапи розробки, доклінічної та клінічної оцінки нових лікарських форм, оптимізувати рецептуру та адаптувати виробничі процеси до сучасних вимог якості та безпеки [18].

Таким чином, українська фармацевтична галузь володіє всіма необхідними інструментами для розробки та масового виробництва швидкокорозчинних форм дротаверину гідрохлориду, що дозволить не лише задовольнити актуальні потреби пацієнтів, а й сприятиме зміцненню національного фармринку загалом [18].

Слід підкреслити, що вітчизняні фармацевтичні виробники вже активно взаємодіють з міжнародними, зокрема європейськими партнерами, що створює умови для впровадження сучасних технологій у сфері виготовлення лікарських препаратів. Україна володіє розвиненою науково-дослідною інфраструктурою, яка сприяє створенню інноваційних лікарських форм, зокрема швидкокорозчинних. Завдяки цьому локальні підприємства мають можливість утримувати конкурентні позиції як на внутрішньому ринку, так і за його межами [18].

1.3. Характеристика складу та технології шипучих таблеток

Шипучі таблетки – це сучасна швидкорозчинна лікарська форма, призначена для забезпечення швидкого та ефективного надходження активної речовини в організм. Вони спеціально розроблені для розчинення у воді безпосередньо перед вживанням, що дозволяє створити розчин, готовий до швидкого всмоктування в шлунково-кишковому тракті. Завдяки цьому усувається необхідність у проходженні таблеткою стадії дезінтеграції (розпаду), що властива традиційним твердим лікарським формам, і, відповідно, зменшується час до настання клінічного ефекту [13].

Основу шипучих таблеток становлять речовини, що при контакті з водою утворюють газ – так звані газоутворювальні компоненти. Їх частка в загальній масі таких лікарських форм є домінуючою та коливається в межах 75-89%. Ці речовини забезпечують характерну для шипучих препаратів швидку дезінтеграцію у воді з виділенням вуглекислого газу, що полегшує вживання засобу та покращує його засвоєння організмом. Наприклад, при виробництві вітамінно-мінеральних комплексів у формі шипучих таблеток масою 2,5-3,9 г частка газоутворювальних компонентів може сягати до 85%. Аналогічно, у випадку аспіриновмісних препаратів цей показник доходить до 87%, тоді як у протикашльових таблетках на основі мукалтину (масою близько 0,3-0,35 г) вміст газоутворювальних речовин становить приблизно 83% [16, 17, 13].

Газоутворювальна система формується шляхом поєднання кислотної і карбонатної (лужної) фракцій, які при взаємодії з водою вступають у реакцію нейтралізації з утворенням вуглекислого газу. Кислотна складова найчастіше представлена органічними (карбоновими) кислотами, серед яких широко застосовуються лимонна, винна, фумарова, адипінова, янтарна, яблучна та інші. Окрім того, використовуються кислоти у вигляді їх солей – наприклад, натрій дигідрофосфат, динатрій дигідрофосфат, кислі цитрати. З-поміж усіх перерахованих речовин найпоширенішою є безводна лимонна кислота, що має

торгову назву "лимонний ангідрид". Її перевага полягає в низькій вартості, добрій розчинності, інертності щодо інших компонентів препарату та безпечності при фармакологічному застосуванні [16, 17, 13].

Інші органічні кислоти, хоча й можуть бути використані у складі шипучих форм, мають обмежене застосування. Це пов'язано або з їхньою біологічною активністю (як, наприклад, у випадку янтарної або фумарової кислот), що може впливати на дію препарату, або з несприятливими фізико-хімічними властивостями (наприклад, погана розчинність або нестійкість), які ускладнюють виробництво та знижують якість готової продукції.

Окрім газотворювальних речовин, до складу шипучих лікарських форм входить також велика кількість допоміжних компонентів – іноді до десяти різних груп. Ці речовини виконують важливі функції, пов'язані з удосконаленням технологічних процесів виробництва, забезпеченням стабільності препаратів при зберіганні, а також поліпшенням їх фізико-хімічних і біофармацевтичних властивостей. Зокрема, йдеться про сполуки, які сприяють кращому розчиненню діючих речовин у воді, стабілізують їх шляхом утворення хімічних комплексів, маскують неприємний смак, запах або колір, а також покращують зовнішній вигляд та споживчі властивості препарату [16].

Важливу роль відіграють наповнювачі, які формують необхідну масу та об'єм таблетки або гранул, сприяють рівномірному розподілу компонентів і створюють відповідну текстуру. У шипучих формах найчастіше використовують такі речовини, як сахароза, безводна глюкоза, маніт, лактоза, а також її імпортовані модифіковані варіанти з різним ступенем подрібнення та додатковими домішками. Ці речовини забезпечують не лише фізичну форму препарату, а й значною мірою впливають на його смакові характеристики та розчинність [17, 16].

Окрім цього, до складу часто входять компоненти, які запобігають утворенню піни при розчиненні, стабілізують фізико-хімічні властивості готового продукту, зменшують злипання під час виробництва, а також

поглинають залишкову вологу, запобігаючи передчасному початку реакції газоутворення.

Зв'язувальні речовини, що використовуються у виробництві шипучих таблеток і гранул, повинні поєднувати в собі дві важливі властивості: добру розчинність у водному середовищі та здатність стабілізувати препарат у процесі зберігання. Висока розчинність забезпечує ефективне вивільнення активних компонентів при розчиненні у воді, тоді як стабілізуючий ефект полягає в запобіганні передчасній взаємодії кислотної та карбонатної фракцій, яка може призвести до небажаного утворення газу ще до моменту застосування препарату [13,17].

Щоб досягти таких характеристик, у фармацевтичній практиці широко застосовують різноманітні молекулярні модифікації полівінілпіролідону (ПВП), які завдяки своїй структурі здатні надійно зв'язувати частинки діючих речовин і допоміжних компонентів, створюючи стабільні гранули або таблетки. Крім того, використовуються його імпорتنі аналоги, що відомі під торговою назвою "колідони", які також відзначаються хорошими фізико-хімічними властивостями [16, 13, 17].

У технології виготовлення шипучих таблеток існують дві типові та досить складні проблеми, які потребують особливої уваги під час розробки та виробництва. Перша з них пов'язана з вмістом вологи у готовому продукті. Допустимий рівень вологи у шипучих таблетках має бути суворо обмежений і контролюється в дуже вузьких межах. Якщо гранулят надто сухий, це ускладнює процес пресування таблеток – матеріал стає крихким, погано зв'язується, і, як наслідок, отримати міцну, однорідну таблетку складно. Водночас надлишкова волога в складі вже сформованої таблетки є ще небезпечнішою, оскільки вона може передчасно активувати газоутворювальні компоненти. Це призводить до того, що шипуча реакція починається ще до моменту застосування, і таблетки можуть повністю або частково розкластися під час зберігання. Саме тому при виробництві шипучих форм зазвичай забезпечують, щоб вміст вологи в грануляті не перевищував 0,9-1% [16, 17].

З метою запобігання негативному впливу залишкової вологи під час зберігання, в упаковку часто додають спеціальні адсорбенти, які поглинають водяну пару. Найпоширенішим варіантом є використання силікагелю, який вміщується у кришку упаковки або вкладений в пенал. Більшість шипучих таблеток наразі фасуються у спеціальні герметичні контейнери, виготовлені з поліпропілену, що забезпечує додатковий бар'єр проти вологи.

Друга проблема пов'язана з тим, що шипуча таблетка повинна миттєво та рівномірно розчинятися або диспергуватись у воді при її додаванні. Це означає, що вся система допоміжних речовин у складі – зокрема зв'язувальні, розбавлювальні, змазувальні та інші – має бути підібрана так, щоб забезпечити швидке змочування поверхні таблетки, проникнення води в її глибину та ініціацію газоутворювальної реакції в усьому об'ємі таблетки. Тільки за цієї умови досягається бажаний ефект швидкого розчинення та зручності застосування препарату, що є ключовою характеристикою шипучих форм [16, 17].

Базові допоміжні речовини для шипучої форми:

Шипучі таблетки відрізняються від традиційних твердих лікарських форм тим, що містять комплекс спеціалізованих компонентів, які забезпечують початок шипучої реакції після контакту з водою, а також створення однорідного, стабільного і приємного на смак розчину, зручного для вживання.

Ключову роль у складі таких препаратів відіграє натрію гідрокарбонат, який є основним джерелом вуглекислого газу. Саме він вступає в реакцію з кислотами, що входять до складу таблетки, спричиняючи характерне шипіння. Крім цього, гідрокарбонат натрію виконує функцію регулятора кислотності, нейтралізуючи надмірну кислотність середовища й забезпечуючи сприятливе сприйняття препарату з боку шлунково-кишкового тракту [7].

В якості кислотного компонента найчастіше використовують лимонну або винну кислоту. Ці органічні кислоти активно взаємодіють з гідрокарбонатом натрію, вивільняючи вуглекислий газ і сприяючи швидкому

розпаду таблетки у воді. До того ж, вони позитивно впливають на органолептичні властивості розчину, надаючи йому приємного кислуватого смаку, що особливо важливо при вживанні лікарського засобу [7].

Для поліпшення смаку й текстури розчину до складу часто додають сорбіт або манітол. Ці багатоатомні спирти не лише надають легку солодкуватість і підвищують стабільність таблетки, а й звожують середовище, що сприяє кращому розпаду таблетки. Водночас вони не впливають на рівень глюкози в крові, тому є безпечними для людей, які страждають на цукровий діабет [7].

Особливу роль у формуванні якісного розчину відіграють також водорозчинні полімери, зокрема поліетиленгліколь, повідон та інші подібні сполуки. Вони забезпечують рівномірне розчинення активної речовини у всьому об'ємі рідини, стабілізують розчин і підвищують біодоступність препарату [7].

Щоб зробити процес вживання максимально комфортним для пацієнта, до складу шипучих форм додають ароматизатори та підсолоджувачі. Аспартам, сукралоза або сахаринат натрію допомагають замаскувати потенційно неприємний смак діючих речовин і зробити ліки більш привабливими на смак. Це особливо важливо при застосуванні у дітей, літніх людей або пацієнтів із труднощами ковтання [7].

Процес розчинення шипучих таблеток дротаверину.

Механізм дії шипучої лікарської форми ґрунтується на активації кислотно-лужної реакції після потрапляння таблетки у воду. Основними її ініціаторами виступають лимонна кислота та натрій гідрокарбонат, які взаємодіють між собою, викликаючи інтенсивне виділення вуглекислого газу. Цей процес супроводжується характерним шипінням, що сигналізує про активне розпадання таблетки [16].

Пухирці вуглекислого газу створюють мікромеханічні турбулентні збурення у водному середовищі, які руйнують структуру таблетки зсередини. Це сприяє її швидкому розпушенню та розподілу на окремі мікрочастинки.

Таким чином, діюча речовина – дротаверин гідрохлорид – разом із допоміжними компонентами вивільняється з таблеткової матриці й переходить у розчин [16].

Надзвичайно важливо на цьому етапі дотриматися правильного співвідношення між кислотною і лужною складовими формули. Це забезпечує достатній рівень газоутворення без надмірного зміщення кислотно-лужного балансу (рН), яке могло б негативно вплинути на стабільність активного інгредієнта. Якщо співвідношення порушене, існує ризик або недостатнього шипіння, або хімічного руйнування препарату.

У процесі розчинення досягається формування гомогенного водного розчину. Допоміжні речовини, зокрема лактоза як добре розчинний наповнювач, а також стабілізатори, відіграють ключову роль у підтриманні діючої речовини у стабільному розчиненому стані, запобігаючи випадінню осаду. Паралельно коригенти смаку, зокрема підсолоджувачі типу аспартаму або сахарину, разом з ароматизаторами, покращують органолептичні властивості розчину, роблячи його приємним на смак і зручним для прийому [16, 17].

У правильно сформульованій рецептурі вся таблетка повністю розчиняється, не залишаючи осаду, а готовий розчин набуває прозорого або рівномірно мутного вигляду з однорідною консистенцією. Це не лише гарантує стабільність препарату, але й забезпечує точність дозування, оскільки вся доза діючої речовини знаходиться у рідині [16].

1.4. Недоліки та переваги шипучих таблеток

Шипучі таблетки мають значну кількість переваг, однак існують і певні недоліки, які слід враховувати при їх використанні та виробництві.

Переваги:

Швидка дія: Однією з ключових переваг шипучих таблеток є їх здатність забезпечувати швидкий початок дії, що особливо цінно у випадках, коли

необхідне термінове усунення симптомів. Завдяки тому, що шипучі таблетки повністю розчиняються у воді ще до прийому, активні речовини надходять в організм уже в рідкому стані. Це дозволяє їм швидко проходити через шлунок до тонкого кишківника, де відбувається основне всмоктування, що, у свою чергу, значно скорочує час до настання клінічного ефекту порівняно з твердими формами, які потребують додаткового часу для розчинення.

Цей механізм добре ілюструється на прикладі таких препаратів, як АЦЦ (ацетилцистеїн), який широко використовується при гострих і хронічних захворюваннях дихальних шляхів. У шипучій формі АЦЦ забезпечує швидке вивільнення активної речовини, що дозволяє в короткі строки досягти муколітичного ефекту – розрідження мокротиння, полегшення його виведення та покращення дихання. Подібний принцип можна ефективно застосовувати і до інших лікарських засобів, зокрема до спазмолітиків або жарознижуючих препаратів, де оперативність дії є критично важливою для покращення стану пацієнта [18].

У випадку спазмолітиків, таких як дротаверин, шипуча форма може стати особливо цінною при гострих больових станах, коли швидке усунення спазму може запобігти погіршенню самопочуття або необхідності у додаткових медичних втручаннях. Така форма дозволяє забезпечити високу швидкість терапевтичної відповіді, що є важливим критерієм ефективності при невідкладних або інтенсивних клінічних ситуаціях.

Таким чином, швидкий початок дії – одна з найважливіших переваг шипучих таблеток, яка робить їх оптимальним вибором у лікуванні гострих станів. Це не лише покращує клінічні результати, але й значно підвищує якість життя пацієнтів, зменшуючи дискомфорт і дозволяючи уникнути більш інвазивних форм лікування, таких як ін'єкції. З огляду на це, шипучі форми мають значний потенціал для ширшого впровадження в терапевтичну практику, зокрема при застосуванні препаратів, що потребують термінової дії.

Краща засвоюваність: Через те, що шипучі таблетки розчиняються у воді, їх активні компоненти вже знаходяться в розчиненій формі, що

забезпечує їх краще всмоктування в шлунково-кишковому тракті. Це покращує біодоступність препарату і забезпечує більш швидкий та ефективний результат. Наприклад, при прийомі звичайних таблеток можуть виникнути проблеми з їх розчиненням у шлунку, тоді як шипучі таблетки обходять цю проблему і діють безпосередньо в розчиненому вигляді. Крім того, краща розчинність і біодоступність можуть дозволити знизити загальне навантаження на організм, оскільки для досягнення того ж терапевтичного ефекту може бути достатньо меншої кількості активної речовини. Це потенційно знижує ризик побічних ефектів і підвищує безпеку тривалого застосування [18].

Зручність у застосуванні: Переваг шипучих таблеток є високий рівень зручності застосування, особливо для тих категорій пацієнтів, які відчують труднощі з ковтанням звичайних твердих лікарських форм. До таких груп належать, зокрема, діти, літні люди, а також пацієнти з неврологічними розладами або захворюваннями ротової порожнини та горла, що ускладнюють або роблять неможливим прийом традиційних таблеток.

Шипучі таблетки вирішують цю проблему завдяки своїй здатності повністю розчинятися у воді. Отриманий розчин має, як правило, приємний смак і зручний для прийому, що значно підвищує комплаєнтність – тобто дотримання пацієнтом призначеного режиму лікування. Людині не потрібно долати дискомфорт, пов'язаний із ковтанням великої пігулки або капсули, що є поширеною проблемою в клінічній практиці. Це також має велике значення в екстрених або стресових ситуаціях, коли фізичний або емоційний стан пацієнта не дозволяє прийняти тверду форму препарату. Наприклад, при сильному больовому синдромі або лихоманці, що супроводжуються нудотою, пацієнту може бути складно проковтнути таблетку, і в такому випадку розчин шипучої форми є набагато зручнішим і ефективнішим варіантом.

Менший вплив на шлунок: Оскільки активні речовини в шипучих таблетках уже розчинені у воді, вони менш агресивно діють на слизову оболонку шлунка, що зменшує ризик подразнень. Це є важливим для людей з

чутливим шлунком або для тих, хто страждає від гастриту чи інших захворювань шлунково-кишкового тракту. Наприклад, використання шипучих таблеток для зниження температури або болю може бути більш щадним для шлунка в порівнянні з звичайними таблетками, які можуть викликати печію чи інші неприємні відчуття [18, 16].

Точне дозування: Однією з важливих характеристик шипучих таблеток є зручність і точність дозування, що має особливе значення для пацієнтів, які повинні суворо дотримуватись встановленого режиму лікування. У випадках, коли терапія вимагає чіткої відповідності кількості діючої речовини – наприклад, при хронічних захворюваннях або тривалому прийомі препарату – точність дози має вирішальне значення для ефективності та безпеки лікування.

Шипучі таблетки зазвичай містять стандартизовану дозу активної речовини, і завдяки повному розчиненню у воді пацієнт отримує всю кількість препарату в однорідній рідкій формі. Це виключає ризики, пов'язані з нерівномірним розподілом речовини, як це може траплятися при використанні порошків або подрібнених таблеток, і забезпечує високу точність введення препарату в організм [18].

Крім того, за необхідності, шипучу таблетку можна розділити на частини (якщо її конструкція це дозволяє) або ж скоригувати дозування шляхом зміни об'єму води, у якій вона розчиняється, що іноді використовується під наглядом лікаря для індивідуалізації дози. Це особливо актуально в педіатричній практиці або для пацієнтів похилого віку, де часто потрібні менші дози препарату, ніж стандартні.

Можливість комбінованих препаратів: Ще однією з переваг є можливість поєднання кількох активних фармацевтичних інгредієнтів в одній лікарській формі, що значно підвищує ефективність та зручність лікування. Такий підхід дозволяє створювати комбіновані препарати, які забезпечують комплексний вплив на симптоми або патологічні процеси, тим самим зменшуючи потребу в одночасному прийомі кількох окремих засобів.

Наприклад, у шипучій таблетці можна ефективно поєднати знеболювальний засіб з жарознижувальним, або спазмолітик із вітамінним комплексом, що може бути особливо актуальним при лікуванні простудних захворювань, грипоподібних станів або функціональних розладів шлунково-кишкового тракту. Завдяки розчиненню всіх компонентів у воді до прийому, вони надходять до організму в біодоступній формі одночасно, забезпечуючи прискорення клінічного результату.

Крім того, така форма є зручною з точки зору режиму дозування: пацієнту не потрібно приймати кілька різних препаратів окремо, що знижує ймовірність пропусків прийому або плутанини в дозах. Це особливо важливо при комплексній терапії, коли хворий приймає декілька лікарських засобів одночасно, зокрема при хронічних захворюваннях або в ослаблених пацієнтів, які не завжди можуть самотійно контролювати свій прийом ліків.

Шипучі таблетки також дозволяють краще контролювати взаємодію між компонентами, оскільки при їх розробці можна врахувати хімічну сумісність і забезпечити стабільність всіх інгредієнтів у розчині. Це відкриває широкі можливості для створення інноваційних комбінацій препаратів, які не лише спрощують лікування, але й підвищують його ефективність і безпеку.

Недоліки:

Одним із потенційних недоліків шипучих таблеток є обов'язкова необхідність їх попереднього розчинення у воді, що може створювати певні незручності в окремих ситуаціях. На відміну від звичайних таблеток або капсул, які можна прийняти безпосередньо, шипучі форми потребують наявності достатньої кількості чистої питної води та посуду (склянки, чашки) для приготування розчину. Це обмеження може бути критичним у ряді життєвих обставин, коли швидкий доступ до води є ускладненим або неможливим.

Наприклад, у дорозі, під час подорожей, на природі, у транспорті або в умовах екстрених ситуацій, де немає умов для приготування розчину, застосування шипучої таблетки може виявитися незручним або зовсім

недоступним. Пацієнт змушений або відкласти прийом препарату, або шукати воду, що не завжди доцільно або безпечно з точки зору дотримання режиму лікування [18].

Крім того, для деяких категорій людей – зокрема осіб похилого віку, хворих з обмеженим водоспоживанням через серцеву чи ниркову недостатність, або людей з психологічним або фізичним дискомфортом від вживання великої кількості рідини – така форма може виявитися не найкращим вибором. І хоча об'єм води, необхідний для розчинення однієї таблетки, зазвичай незначний (приблизно 100–200 мл), для деяких пацієнтів навіть така кількість може бути небажаною або викликати труднощі [18].

Також слід враховувати фактор особистих смакових уподобань. Не всі пацієнти сприймають смак розчинених препаратів позитивно – особливо якщо лікарський засіб має специфічний або гіркуватий присмак, що не повністю маскується допоміжними речовинами. У таких випадках людина може відчувати відразу до прийому препарату, що впливає на дотримання терапії.

Втрата ефективності з часом

Зниження ефективності шипучих таблеток із часом є важливою проблемою, що пов'язана насамперед із втратою вуглекислого газу – речовини, відповідальної за характерну реакцію шипіння при розчиненні у воді. Такий ефект може істотно послаблюватися після відкриття упаковки, особливо якщо порушено умови зберігання. Волога атмосфера, висока температура або недостатньо щільне закриття тари створюють сприятливі умови для деградації активних компонентів, а також втрати важливих фізико-хімічних властивостей препарату. Унаслідок цього знижується не лише зручність застосування, а й лікувальна дія таблеток, що може негативно вплинути на стан здоров'я пацієнта. Втрата очікуваного ефекту в подібних випадках нерідко означає, що пацієнт не отримає повноцінної терапії, навіть дотримуючись рекомендованої дози. Саме тому важливо дотримуватися встановлених правил зберігання таких форм, щоб забезпечити їхню

стабільність та збереження фармакологічних властивостей протягом усього терміну придатності [16,17, 18].

Допоміжні компоненти

Для забезпечення характерної шипучої властивості у складі шипучих таблеток використовуються спеціальні допоміжні речовини, зокрема лимонна кислота та натрієва гідрокарбонатна сіль. У водному середовищі ці компоненти вступають у реакцію нейтралізації з утворенням вуглекислого газу, що і забезпечує ефект "шипіння" та швидке розчинення препарату. Однак така композиція має певні обмеження щодо безпечності застосування у чутливих категорій пацієнтів. Наприклад, особи з підвищеною чутливістю або алергією до органічних кислот чи бікарбонатів можуть відчувати дискомфорт або алергічні реакції [7, 17, 16].

Крім того, у складі шипучих форм часто присутні натрієві солі, що варто враховувати у випадках, коли пацієнт перебуває на безсольовій дієті або має захворювання нирок чи серцево-судинної системи, при яких надлишкове надходження натрію є небажаним. Незважаючи на зручність і швидкість дії шипучих таблеток, їхній склад потребує уважного аналізу при призначенні пацієнтам з індивідуальними обмеженнями у харчуванні або супутніми патологіями [7, 17, 16].

Короткий термін придатності

Через особливості складу та реакцію з водою, шипучі таблетки можуть мати обмежений термін придатності, особливо якщо упаковка була відкритою. Зазвичай такі таблетки потребують зберігання в герметичній упаковці та за умов, що запобігають вивітрювання газу. Тому важливо звертати увагу на дату виготовлення та умови зберігання шипучих таблеток, щоб не втратити їх ефективність.

Дорожча форма випуску

Вартість шипучих таблеток зазвичай вища порівняно зі звичайними твердими лікарськими формами, що пояснюється складністю їхнього виробничого процесу. Для виготовлення таких препаратів необхідно

застосовувати спеціалізовані допоміжні речовини, зокрема стабілізатори, які запобігають передчасній реакції, а також використовувати герметичне та вологозахищене пакування, що додатково впливає на собівартість продукції. Проте на підвищену ціну, шипучі таблетки мають низку важливих переваг: вони забезпечують швидке вивільнення діючої речовини, легше сприймаються пацієнтами та особливо зручні для осіб, які мають труднощі з ковтанням традиційних форм. Водночас використання таких препаратів вимагає дотримання певних правил зберігання та уважного ставлення з боку користувача, оскільки порушення умов може призвести до втрати їхньої ефективності. Таким чином, шипучі таблетки поєднують у собі як терапевтичні переваги, так і певні вимоги, які слід враховувати при їх виборі та застосуванні [18].

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Встановлено, що шипучі таблетки є сучасною та ефективною лікарською формою, яка дозволяє значно скоротити час до настання терапевтичного ефекту порівняно з традиційними твердими формами (таблетками).

Шипучі таблетки особливо актуальні для спазмолітичних препаратів, що потребують швидкого усунення больового синдрому, таких як дротаверин. Дротаверин, як популярний спазмолітик, має недоліки в традиційних формах випуску (повільне всмоктування, ефект першого проходження через печінку), які можуть бути нівельовані у шипучій формі.

2. Здійснено аналіз ринку лікарських засобів і встановлено, що хоча шипучі таблетки широко представлені для анальгетиків, жарознижуючих та вітамінів, вони практично відсутні серед спазмолітичних препаратів.

Відсутність шипучої форми дротаверину на ринку створює перспективну нішу для фармацевтичної розробки та подальшого виробництва нової лікарської форми, що задовольнить потреби пацієнтів, які потребують швидкої дії та зручності застосування

3. Проаналізовано основні компоненти шипучих таблеток: кислотні та карбонатні речовини, наповнювачі, зв'язувальні речовини, стабілізатори, ароматизатори та підсолоджувачі. Показано, що правильно підібраний склад допоміжних речовин не лише забезпечує стабільність та ефективність препарату, але й покращує його смакові характеристики, що особливо важливо для певних груп пацієнтів.

Розглянуто основні технологічні труднощі виробництва шипучих таблеток, зокрема контроль вологості, що є критичним для запобігання передчасній реакції газоутворення

4. Виділено ключові переваги шипучої форми: швидкий початок дії, висока біодоступність, зручність у застосуванні, точне дозування, менший ризик подразнення шлунка, можливість створення комбінованих препаратів.

Водночас вказано на недоліки: необхідність використання води для прийому, можливість втрати ефективності при порушенні умов зберігання, підвищена чутливість до допоміжних речовин, обмежений термін придатності, вища вартість виробництва.

РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Об'єкти дослідження

Об'єктом дослідження виступали шипучі таблетки спазмолітичної дії на основі дротаверину, їх склад, технологія виготовлення, а також таблеткові маси і допоміжні речовини, що забезпечують ефективне шипіння, розчинність та стабільність препарату. Як біологічно активний інгредієнт було використано дротаверин гідрохлорид – міотропний спазмолітик, широко застосовуваний у клінічній практиці для усунення спазмів гладкої мускулатури

Дротаверин гідрохлорид. Компендіум. Лікарські препарати України [6].

Лимонна кислота. ДФУ 2.0, Том 2, с. 398. Кислотний реагент [2].

Лактоза моногідрат ДФУ 2.0, Том 2, с. 385. Наповнювач [2].

Поліетиленгліколь ДФУ 2.0, Том 2, с. 424-427. Антиадгезійний компонент [2].

Аспартам European Pharmacopoeia. 10rd ed [22]. Підсолоджувач

Кремнію діоксид (колоїдний) ДФУ 2.0, Том 2, с. 378-379. Антизлежувальний агент, стабілізатор [2].

2.2. Методи дослідження

Для дослідження шипучих таблеток з дротаверином застосовуються комплексні методи аналізу, які охоплюють як якісний, так і кількісний контроль. Ці методи дозволяють детально вивчити хімічний склад препарату, зокрема вміст активної фармацевтичної субстанції та допоміжних речовин, оцінити відповідність технології виробництва вимогам фармацевтичних стандартів, а також проаналізувати фізико-хімічні характеристики готової лікарської форми. Застосування сучасних аналітичних та експериментальних методик дає змогу не лише підтвердити якість і стабільність препарату, але й

оптимізувати процес його виготовлення, забезпечуючи ефективність та безпечність при застосуванні.

Фізико-хімічне дослідження

Влагостійкість – це показник, що характеризує здатність шипучої таблетки витримувати вплив вологи під час зберігання при визначеній вологості. Під час зберігання в умовах підвищеної вологості в таблетках відбуваються два основних процеси, які змінюють їх масу: сорбція води та виділення вуглекислого газу через реакцію між гідрокарбонатом натрію та органічною кислотою. Знак величини вказує на домінування одного з цих процесів, а її абсолютне значення дозволяє визначити рівень захисту інгредієнтів від небажаної взаємодії. Якщо на початку експозиції величина мінімальна, а знак позитивний, це означає, що таблетки мають максимальну стійкість до вологи [13, 16, 17].

Визначення прозорості. Суть методу полягає у візуальній оцінці ступеня прозорості розчину в прохідному світлі або на світловому екрані. У пробірку з безбарвного скла наливають 10 мл розчину досліджуваного препарату та визначають його зовнішній вигляд у прохідному світлі й на екрані. За відсутності помутніння зразок вважається прозорим [13, 17, 16].

Визначення кольору. Колір визначають візуально в прохідному світлі.

Визначення аромату та смаку. Метод ґрунтується на органолептичній оцінці запаху та смакових властивостей аналізованого зразка. Близько 10 мл рідини наливають у скляний стакан об'ємом 50 мл, обертаючи стакан, рідину перемішують, після чого послідовно визначають аромат, а потім смак зразка.

Технологічні дослідження

Усі етапи технологічного процесу виготовлення таблеток проводили з використанням лабораторного та технологічного обладнання: просіювання здійснювали за допомогою ручних сит, сушіння – у лабораторних сушильних шафах, грануляцію виконували вручну, а таблетування проводили на таблетувальній машині НТМ-1 [13, 17, 16].

Усі необхідні, технологічні та структурно-механічні характеристики порошків визначали за відомими методиками.

Фракційно-дисперсний склад субстанцій визначали за допомогою ситового аналізу. Для цього 100 г порошку розміщували на верхньому ситі з найбільшим діаметром отворів (2 мм) із набору сит діаметрами 2; 1; 0,5; 0,25; 0,1 мм. Комплект сит струшували протягом 5 хвилин, після чого по черзі знімали кожне сито та додатково струшували його над чистим аркушем паперу для повного збору залишків порошку.

Просіювання вважалося завершеним, якщо кількість матеріалу, що проходив крізь сито при додатковому струшуванні протягом 1 хвилини, становила менш ніж 0,9-1% маси матеріалу, що залишився на ситі. Відсів додавали на верхнє сито решти комплекту сит. Залишок матеріалу на кожному ситі зважували, таким чином виділяючи фракції з різним розміром частинок [13].

Вологість визначали гравітаційним методом відповідно до методики ДФУ.

Насипну масу визначали як відношення маси порошку до його об'єму при вільному насипанні без ущільнення. Після проведення вібраційного ущільнення розраховували також насипну масу з ущільненням, що дозволяло оцінити зміну об'єму під впливом зовнішніх коливань. Для більшості лікарських речовин насипна маса класифікується наступним чином: якщо значення менше 0,4 г/см³ – масу вважають малою, у межах 0,4-0,7 г/см³ – середньою, а понад 0,7 г/см³ – великою. Коефіцієнт вібраційного ущільнення обчислювали як відношення різниці між насипною щільністю після ущільнення та без ущільнення до значення насипної щільності без ущільнення [13, 17, 16].

Міцність таблеток на радіальне стиск визначали на приладі «Фарматест».

За методиками ДФУ проводили тест розпадання та стираність.

Силу, тиск пресування, виштовхування, таблеток з матриць визначали на гідравлічному пресі, який складається з двох манометрів.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Детально охарактеризовано об'єкти та методи дослідження, що застосовувалися під час розробки шипучої лікарської форми дротаверину. Зокрема, наведено обґрунтування вибору діючої речовини – дротаверину гідрохлориду – з урахуванням її фармакологічної активності, фізико-хімічних властивостей та доцільності використання саме в шипучій формі для досягнення швидкого спазмолітичного ефекту. Ретельно розглянуто допоміжні речовини, що входили до складу експериментальних зразків: описано їх функціональне призначення, вплив на розчинність, стабільність, органолептичні властивості та технологічні характеристики майбутнього препарату.

2. Були розглянуті методи фізико-хімічного, фармако-технологічного аналізу, що застосовувалися для оцінки якості отриманих зразків. Зокрема, розглянуто підходи до визначення таких показників, як вологість, сипучість, швидкість розпаду, рівномірність маси, механічна міцність та повнота розчинення. Проведена оцінка зазначених характеристик дозволила здійснити попередню стандартизацію препарату та підтвердила відповідність досліджуваних зразків сучасним вимогам до шипучих форм. Обрані методики досліджень забезпечили всебічне вивчення властивостей дослідної лікарської форми, що стало основою для подальшої оптимізації рецептури та технології виготовлення шипучих таблеток дротаверину.

РОЗДІЛ 3. ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ВИГОТОВЛЕННЯ ШИПУЧИХ ТАБЛЕТОК

3.1. Обґрунтування складу шипучих таблеток дротаверину

Перший етап досліджень спрямований на визначення базового складу, оптимального способу виготовлення, співвідношення газоутворювальних речовин для досягнення необхідного рівня рН, а також вибір відповідних коригентів.

Оскільки кількість діючої речовини є незначною (0,04 грама), частка допоміжних компонентів сягає 96-98%, і саме вони здебільшого формують основні технологічні властивості грануляту. Допоміжні речовини, як правило, мають традиційний набір: газоутворювальні компоненти (безводна лимонна кислота та натрій гідрокарбонат), наповнювачі (лактоза), коригенти (ароматизатори, підсолоджувачі), а також речовини, які полегшують процес таблетування (зв'язувальні й ковзні речовини).

Шипучі таблетки створюються з урахуванням кількох критично важливих властивостей: швидке розчинення у воді, стабільність препарату при зберіганні та приємні смакові якості. Їх ефективність забезпечується ретельно підібраним складом допоміжних речовин, кожна з яких виконує свою роль.

Основу шипучої реакції становлять речовини, які при контакті з водою вступають у кислотно-лужну реакцію з виділенням вуглекислого газу. Згідно з літературними джерелами, до складу кислотної частини газоутворювальних сумішей найчастіше входять лимонна кислота (у формі моногідрату або безводної), дигідроцитрат натрію, винна та яблучна кислоти. Як додаткові кислотні компоненти можуть застосовуватись адипінова, фумарова (або малеїнова) кислоти, які одночасно проявляють антиадгезійні властивості. Крім того, дигідрофосфат натрію виконує функцію антиоксиданта. Деякі лікарські речовини, такі як аскорбінова, янтарна та ацетилсаліцилова кислоти, також можуть виступати в ролі додаткових кислотних компонентів або

антиоксидантів. Водночас саме лимонна кислота є найбільш економічно вигідним компонентом, оскільки вона масово виробляється для потреб різних галузей промисловості, має низьку вартість та є фармакологічно індиферентною. Саме тому її використання в шипучих лікарських формах вважається найбільш доцільним. Хоча фумарова, адипінова, яблучна та янтарна кислоти є менш розчинними, дорожчими й фармакологічно активними, вони також можуть бути включені до складу шипучих форм. Зокрема, янтарна кислота має антигіпоксантну дію, а адипінова та фумарова кислоти покращують технологічні властивості таблеткової маси завдяки своїм антиадгезійним властивостям. Застосування натрію гідрокарбонату як лужного компонента також є обґрунтованим, оскільки він забезпечує максимальний ефект газоутворення, що підтверджується відповідними дослідженнями [13, 7, 16].

Для формування фізичної структури таблетки застосовуються наповнювачі, серед яких найчастіше використовується лактоза. Вона добре пресується і забезпечує стабільну форму таблетки, однак її використання обмежене у випадках непереносимості. Для склеювання частинок і надання міцності додають зв'язувальні речовини, такі як поліетиленгліколь або крохмаль, що також впливають на розчинність активних речовин [19, 17, 16].

Щоб запобігти злипанню та покращити технологічні властивості суміші, додаються допоміжні агенти. Кремнієвий діоксид покращує текучість порошків і зменшує ризик злежування під час зберігання, тоді як магнієвий стеарат, будучи змащувальним агентом, полегшує процес пресування. Важливо дотримуватися точного дозування цих речовин, оскільки їх надлишок може уповільнити розчинення готової таблетки [7, 17, 13].

Для забезпечення приємного смаку у формулу вводять ароматизатори (наприклад, цитрусові або м'ятні) та підсолоджувачі – такі як аспартам, сахароза або стевія. Це особливо актуально для шипучих форм, оскільки кислоти можуть створювати гіркий або кислий післясмак.

Для вибору оптимального складу коригентів можна провести оцінку органолептичних властивостей. Одним з прикладом є змінення співвідношення натрій гідрокарбонату – від стехіометричного до переважання кислотної фракції, а також додавали різні ароматизатори, здатні гармоніювати з гірким смаком, і підсолоджувачі. При цьому вміст діючої речовини, безводної лимонної кислоти та наповнювача (лактози) залишали незмінним – лактозу використовували у кількості 20%. Таке зміщення рН у кислу сторону є доцільним, оскільки дротаверину гідрохлорид більш стабільний в кислому середовищі. Крім того, злегка кислий смак у поєднанні з оптимальним дозуванням підсолоджувача та вдало підібраним ароматизатором ефективно маскує гіркоту діючої речовини. Для оцінки органолептичних властивостей кожену дозу шипучої таблетки розчиняли при температурі 20 °C у 100-150 мл очищеної води. У готових розчинах визначали показник рН. Після цього зразки піддавали органолептичній оцінці [7, 17,13].

Оцінювали наступні характеристики: зовнішній вигляд розчину, колір, смак та запах.

На підставі оцінок обчислювали середньоарифметичне зважене значення та загальний коефіцієнт конкордації. На наступному етапі дослідження було поставлено завдання оптимізувати склад зв'язувальних та антиадгезійних речовин. Враховуючи хімічну нестабільність субстанції, було обрано комбінований метод гранулювання, який забезпечує вищу стабільність діючих речовин за рахунок їх окремої грануляції з нейтральним наповнювачем [13, 17, 16].

У ролі зв'язувального агента використовували 10% розчин колідону 25. Як антиадгезійну добавку застосовували дрібнодисперсний поліетиленгліколь-6000 у кількості 4% від маси таблетки. Склад таблеток наведено в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1.

Склад шипучих таблеток дротаверину гідрохлориду

Компонент	Кількість	Функціональне призначення
Дротаверину гідрохлорид	0,4	Діюча речовина
Натрію гідрокарбонат	0,25	Газоутворювач
Кислота лимонна	0,23	Газоутворювач
Лактоза	0,20	Наповнювач
Колідон 25	0,10	Зв'язувальна речовина (розчин 10%)
Аспартам	0,04	Підсолоджувач
Ароматизатор	0,02	Коригент смаку
Поліетиленгліколь	0,04	Антиадгезійна речовина

3.2. Технологічний процес виготовлення шипучих таблеток

У виробництві шипучих таблеток найкращим є пряме пресування негранульованих порошків, однак його використання не завжди можливе. Використання різних варіантів вологої грануляції також технологічно виправдане та дозволяє значно розширити асортимент лікарських препаратів, що випускаються в такій сучасній лікарській формі як шипучі таблетки [13, 16].

Дротаверин належить до групи міотропних спазмолітиків. Порівняльний аналіз фармакокінетичних параметрів свідчить, що введення дротаверину гідрохлориду у виді шипучих таблеток має низку переваг перед стандартною таблетованою формою, а саме – істотно підвищується біодоступність дротаверину гідрохлориду; час досягнення максимальної концентрації дротаверину гідрохлориду скорочується у 2 рази в порівнянні з введенням стандартних таблеток.

Виготовлення шипучих таблеток є складним технологічним процесом, що вимагає ретельного підбору матеріалів і точного виконання всіх етапів виробництва. Основним завданням є створення таблетки, яка при контакті з водою виділяє вуглекислий газ, що дозволяє активній речовині швидко потрапити в організм.

Відомо, що дротаверину гідрохлорид є нестабільним і легко розкладається, особливо під впливом підвищеної температури, вологості та в лужному середовищі. Тому важливо було обрати метод грануляції, який би забезпечував максимальну стабільність речовини.

Під час розробки грануляту для шипучих таблеток можна розглянути три технологічні варіанти:

Спільна грануляція всіх компонентів за допомогою розчину допоміжної речовини в неводному розчиннику. Цей варіант неприйнятний, оскільки придатний лише для хімічно стабільних активних речовин.

Окрема грануляція кислотної та карбонатної фракцій. Метод технічно складний (вимагає двопотокової схеми) і підходить лише для речовин, стійких або в кислому, або в лужному середовищі.

Комбінований метод: спільна грануляція газоутворювальних речовин розчином допоміжних речовин для пасивації їхньої поверхні, а інші компоненти й наповнювач гранулюються окремо тим самим розчином [17, 16].

У третьому варіанті лимонна кислота безводна та натрію гідрокарбонат зволожуються невеликою кількістю спиртового розчину допоміжної речовини. Волога, присутня в спирті, ініціює реакцію між цими речовинами, яка припиняється після утворення захисного шару натрію цитрату. У підсумку формується шипуча система, поверхня якої покрита захисним шаром, що зменшує її чутливість до вологи з повітря, завдяки чому її можна зберігати заздалегідь [17, 16].

Діючі речовини окремо гранулюються з інертним наповнювачем і коригентами, а після висушування основного грануляту до нього додається необхідна кількість шипучої системи. Це дозволяє уникнути прямого контакту діючої речовини з реакційною сумішшю, що могло б знизити її стабільність. Таким чином, найбільш доцільним є комбінований метод грануляції, оскільки він забезпечує найвищу стабільність діючої речовини завдяки окремій її обробці з нейтральним наповнювачем.

Окрім відповідних технологічних характеристик, як склад, так і метод виробництва повинні гарантувати достатню стабільність діючої речовини та прийнятні органолептичні властивості лікарської форми, враховуючи гіркий смак дротаверину.

У процесі розробки шипучих таблеток з дротаверином важливу роль відіграють етапи підготовки гранул і формування кінцевої таблетки. Через високу чутливість діючої речовини до вологи та температури, технологія виготовлення повинна забезпечувати не лише стабільність активної субстанції, але й оптимальні органолептичні характеристики. Особливу увагу приділяють підбору способу гранулювання та правильному змішуванню компонентів. Нижче наведено основні стадії технології: отримання газоутворювальної суміші, основного грануляту та процесу таблетування, яка дозволяє зберегти ефективність і якість лікарської форми [17, 16].

Стадія 1

Приготування газоутворювальної суміші. На першому етапі у змішувач (або ступку) завантажували лимонну кислоту та натрію гідрокарбонат у необхідних співвідношеннях і ретельно перемішували. Далі суміш рівномірно зволожували 10% спиртовим розчином колідону 25 у кількості 0,9-1% від загальної маси. Перемішування проводили за ввімкненої витяжки протягом 15–30 хвилин до завершення реакції пасивації поверхні та часткового випаровування спирту. Після цього масу гранулювали через сітку з нержавіючої сталі і висушували при температурі 40–50 °C до досягнення залишкової вологості не вище 1%. Сухі гранули повторно просівали через сито і зберігали в герметично закритій тарі для запобігання повторному зволоженню.

Стадія 2

Приготування основного грануляту. Другий етап включав змішування лактози, дротаверину гідрохлориду, аспартаму та сухого ароматизатора зі смаком апельсина. Отриману суміш зволожували 10% спиртовим розчином колідону 25 у кількості 5% від її маси. Подальші етапи – гранулювання,

сушіння та повторне просіювання – виконували за аналогією до газоутворювальної фракції. Основний гранулят до змішування з шипучою частиною також зберігали в герметичних умовах.

Стадія 3

Змішування гранулятів та таблетування. Безпосередньо перед таблетуванням обидва типи грануляту змішували за умов зниженої вологості. Для покращення пресування суміш обпудрювали дрібнодисперсним порошком поліетиленгліколю у кількості 4% від маси суміші. Таблетування проводили на ручному гідравлічному пресі, фіксуючи тиск виштовхування за допомогою манометра.

Стадія 4

Пакування. Готові таблетки одразу упаковували в пластикові туби з вологопоглиначем – прожареним силікагелем, за типом упаковки UPSA.

Оцінка якості.

Технологічні властивості гранулятів оцінювали за показниками насипної маси, сипучості та пресованості. Для готових модельних таблеток додатково визначали вологостійкість, здатність до газоутворення та тиск виштовхування, що є критично важливими параметрами для забезпечення стабільності та ефективності шипучих форм лікарських засобів.

Врахування фізико-хімічних властивостей діючої речовини та допоміжних компонентів, оптимізація параметрів змішування, гранулювання, сушіння й таблетування дозволяють досягти стабільної якості препарату, забезпечити швидке розчинення та високу біодоступність. Особлива увага приділяється підбору композиції для шипучої основи, що впливає на швидкість і повноту розпаду таблетки у воді, що, в свою чергу, сприяє швидкому настанню фармакологічного ефекту. У результаті розроблено технологічний підхід, який поєднує ефективність виробництва з високими стандартами якості, безпеки та зручності застосування препарату для кінцевого споживача.

Технологічна схема процесу шипучих таблеток наведена на рис. 3.1.

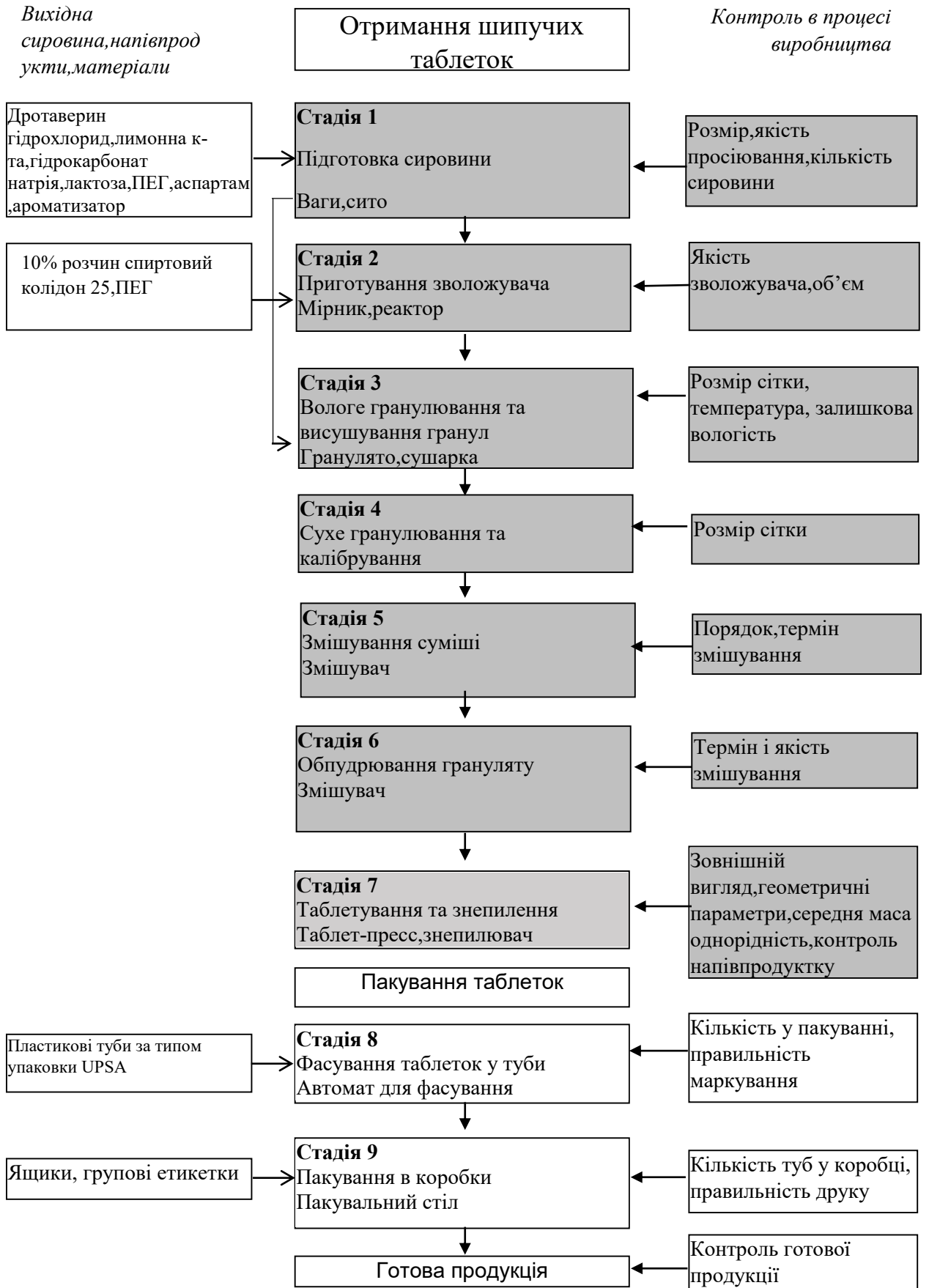


Рис. 3.1. Технологічна схема виробництва шипучих таблеток

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Здійснено розробку складу та технології виготовлення шипучих таблеток дротаверину гідрохлориду. Детально розглянуто вибір діючої речовини та допоміжних компонентів, які забезпечують оптимальні фармако-технологічні характеристики готової лікарської форми. Зокрема, обґрунтовано кількісне співвідношення кислотно-лужних речовин для досягнення необхідного рівня газоутворення, що забезпечує швидке та повне розчинення таблетки перед прийомом. Також проаналізовано роль кожного допоміжного компонента – від наповнювачів та стабілізаторів до ароматизаторів і підсолоджувачів – з урахуванням їхнього впливу на стабільність, смакові властивості та комплаєнтність препарату.

2. Описано послідовність технологічного процесу виготовлення шипучих таблеток, зокрема особливості підготовки сировини, змішування, гранулювання (за потреби), сушіння, пресування та пакування. Особливу увагу приділено контролю вологості на кожному етапі, що є критичним для запобігання передчасному шипінню та забезпечення стабільності продукту при зберіганні. Розглянуто способи підвищення технологічної стійкості таблеток, забезпечення їх однорідності, міцності, оптимальної швидкості розчинення та збереження терапевтичної активності діючої речовини.

3. Проведено експериментальну перевірку якості розроблених зразків – визначено їх відповідність ключовим показникам: часу розпаду, ступеню розчинення, механічній міцності та органолептичним характеристикам. Отримані результати підтверджують, що створений зразок шипучої форми дротаверину є технологічно доцільним, ефективним і перспективним для подальшого впровадження у виробництво

ВИСНОВКИ

1. Проаналізовано актуальні наукові джерела щодо використання шипучих лікарських форм, зокрема для препаратів зі спазмолітичною дією. З'ясовано, що така форма значно підвищує швидкість настання терапевтичного ефекту, покращує засвоєння діючої речовини та полегшує прийом для певних категорій пацієнтів. Виявлено відсутність препаратів дротаверину в шипучій формі на вітчизняному ринку, що підтверджує актуальність і практичну цінність розробки.

2. Об'єктом дослідження обрано шипучі таблетки на основі дротаверину гідрохлориду, а предметом – склад шипучих таблеток з дротаверину гідрохлоридом, технологія виготовлення та фармако-технологічні властивості.

3. Проведено оцінку основних допоміжних речовин, що забезпечують стабільність, ефективність і споживчі характеристики препарату. Застосовані методи досліджень – фізико-хімічні, фармацевтичні та аналітичні – дозволили якісно охарактеризувати властивості зразків і обґрунтувати вибір рецептури.

3. На підставі отриманих даних розроблено оптимальний склад шипучих таблеток дротаверину та визначено раціональну послідовність технологічних операцій їх виготовлення. Встановлено оптимальне співвідношення компонентів для забезпечення стабільної шипучої реакції та повного розчинення активної речовини. Проведені дослідження підтвердили відповідність зразків основним вимогам до сучасних шипучих лікарських форм, включаючи швидкість розпаду, механічну міцність та однорідність складу.

4. Результати роботи підтверджують доцільність створення та впровадження шипучих таблеток дротаверину в практику. Отримана лікарська форма відповідає фармако-технологічним вимогам, забезпечує швидкий початок дії та високу зручність для пацієнта.

5. Розроблений лікарський засіб має перспективи для впровадження у виробництво й може бути використаний як основа для подальших досліджень та розробки нових препаратів із покращеними властивостями.

СПРИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
2. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
3. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.
4. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist> (дата звернення: 05.05.2025).
5. 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.
6. Компендіум. Лікарські препарати України. URL: <https://compendium.com.ua/uk/> (дата звернення: 05.05.2025).
7. Лікарські засоби. Допоміжні речовини : Настанова 42-3.6:2004 / Міністерство охорони здоров'я України. Офіц. вид. Київ : Моріон, 2004. 12 с.
8. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 / Міністерство охорони здоров'я України. Офіц. вид. Київ : Моріон, 2020. 338 с.
9. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 / Міністерство охорони здоров'я України. Офіц. вид. Київ : Міністерство охорони здоров'я України, 2011. 33 с.

10. Малоштан Л. М., Чумак О. О., Безрукавий Є. А., Шаталова О.М. Вивчення антиексудативної та діуретичної активності шипучих таблеток із густим екстрактом листя берези. *Фармацевтичний журнал*. 2021. Т. 76, №1. С. 72-79.
11. Настанова з якості. Лікарські засоби. Виробництво готових лікарських засобів : Настанова 42-3.4:2004 / Міністерство охорони здоров'я України. Офіц. вид. Київ : Моріон, 2004. 27 с.
12. Настанови з якості. Лікарські засоби. Валідація процесів : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016 / Міністерство охорони здоров'я України. Офіц. вид. Київ : Моріон, 2016. 25 с.
13. Промислова технологія лікарських засобів : базов. підруч. для студентів вищ. навч. фармацевт. закл. (фармацевт. ф-ів) / Є. В. Гладух та ін. 2-ге вид., випр. та допов. Харків : НФаУ : Новий Світ-2000, 2018. 486 с.
14. Симоненко Н. А., Шпичак О. С., Безрукавий Є. А. Розробка промислової технології таблеток кардіопротекторної дії на основі пастернаку посівного трави екстракту густого. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2023. Т. 16, № 1(41). С. 33-39.
15. Симоненко Н. А., Шпичак О. С., Кухтенко О. С., Безрукавий Є. А., Юр'єва Г. Б. Обґрунтування вибору допоміжних речовин при розробці складу таблеток «Пастинокард». *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2023. Т. 16, № 3(43). С. 236-243.
16. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів ВНЗ : у 2 ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2-ге вид., перероб. і допов. Харків : НФаУ : Оригінал, 2012. Ч. 1. 694 с.
17. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів ВНЗ : у 2 ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2-ге вид., перероб. і допов. Харків : НФаУ : Оригінал, 2012. Ч. 2. 638 с.
18. Тригубчак, О. В. (2014). Маркетингові дослідження ринку шипучих таблеток. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (2), 22–25.

19. Ярошенко А. О., Шпичак О. С., Рубан О. А., Сліпченко Г. Д., Безрукавий Є. А. Обґрунтування вибору допоміжних речовин у складі таблеток «Вібурнікор» та технологія їх виробництва. Вісник фармації. 2024. № 1 (107). С. 66-73.
20. Alburyhi, M. M., et al. (2023). Formulation and therapy of Drotaverine Orally Disintegrating Tablets. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 12(18), 66-79.
21. Chumak O. O., Bezrukavyy Ye. A. Justification of antiadhesive components choice for the composition of effervescent tablets with thick extract of betula verrucosa leaves. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*. 2018. Vol. 11, № 3 (28). P. 286-291.
22. European Pharmacopoeia. 10rd ed. / European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). Strasbourg : EDQM, 2020. 4000 p.
23. Farag, M. M., et al. (2022). Drotaverine hydrochloride superporous hydrogel hybrid system: a gastroretentive approach for sustained drug delivery and enhanced viscoelasticity. *AAPS PharmSciTech*, 23(5), 124-128.
24. Gheorghe, D. A., et al. (2025). Drotaverine efficacy and safety in patients with colic pain associated with irritable bowel syndrome: Observational retrospective clinical study. *Farmacia*, 73(1), 26-30.
25. Ivashchenko, D. M., et al. (2020). Evaluating the effectiveness of primary analgesic and subsequent combined met–therapy in renal colic therapy. *Актуальні проблеми сучасної медицини*, 20(3), 110-114.
26. Kanwal, M., et al. (2021). Assessing the efficacy of combined therapy of drotaverine and ketorolac as compared to ketorolac alone in decreasing the intensity of renal colic. *Middle East Journal of Applied Science & Technology*, 4(2), 43-54.
27. Narang, S., Koli, J. (2018). Efficacy and safety of fixed-dose combination of drotaverine hydrochloride (80 mg) and paracetamol (500 mg) in amelioration of abdominal pain in acute infectious gastroenteritis: A randomized controlled trial. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 33(12), 142-147.

28. Patai, Z., Guttman, A., Mikus, E. G. (2018). Assessment of the airway smooth muscle relaxant effect of drotaverine. *Pharmacology*, 101(3-4), 163-169.
29. Rai, R. R., Nijhawan, S. (2021). Comparative evaluation of efficacy and safety of drotaverine versus mebeverine in irritable bowel syndrome: A randomized double-blind controlled study. *Saudi Journal of Gastroenterology*, 27(3), 136-143.
30. Reddy, D. N., et al. (2018). Preparation and Characterization of Orodispersible tablets of Antispasmodic drug manufactured with Co-Processed mixtures. *Int. J. Adv. Pharm. Biol. Chem*, 7, 11-20.
31. Shkvarya, M. M., Strashko, R. V. (2017). Efficiency rabbits flatulence of intestinal and using Buscopan compositum Boehringer Ingelheim. *Theoretical and Applied Veterinary Medicine*, 5(2), 32-36

ДОДАТКИ

«Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» (25 листопада 2024 р., м. Харків)

**ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ ТА ВИРОБНИЦТВА
ШВИДКОРОЗЧИННИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ З ДРОТАВЕРИНУ
ГІДРОХЛОРИДОМ**

Даценко Д. О., Безрукавий Є. А.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Дротаверину гідрохлорид – це поширений засіб, що належить до групи спазмолітиків міотропної дії. Він використовується для зняття спазмів гладкої мускулатури різного походження, завдяки чому знаходить широке застосування при лікуванні захворювань органів шлунково-кишкового тракту, сечовидільної та серцево-судинної систем. Дротаверин є відомим серед медичної спільноти завдяки своїй швидкій дії та високій ефективності, що робить його одним із препаратів першої лінії при купіруванні больових синдромів, спричинених м'язовими спазмами.

Однак, сучасні вимоги до лікарських засобів не обмежуються лише ефективністю діючої речовини. Пацієнти та лікарі все більше звертають увагу на зручність використання препаратів, їхню швидкість дії, мінімізацію побічних ефектів, а також можливість використання в умовах, коли прийом традиційних форм (наприклад, таблеток або ін'єкцій) може бути ускладнений або незручний. Саме тому розробка нових лікарських форм, що дозволяють прискорити вивільнення активної речовини, є актуальним напрямком у фармацевтичній науці.

Швидкорозчинні лікарські форми представляють собою одну з найбільш перспективних інновацій в цій галузі. Їхня основна перевага полягає в тому, що вони розчиняються безпосередньо в склянці води, що робить їх ідеальними для пацієнтів із труднощами при ковтанні. Крім того, швидке вивільнення активної речовини з таких форм забезпечує швидший терапевтичний ефект, що є важливим при лікуванні гострих станів.

У глобальному масштабі тенденція до розробки швидкорозчинних форм лікарських засобів спостерігається вже кілька десятиліть. Впровадження нових технологій у фармацевтичне виробництво дозволило розробити широкий спектр препаратів у таких формах, починаючи від анальгетиків і закінчуючи засобами для лікування серцево-судинних захворювань. В Україні фармацевтичний ринок також активно розвивається, і підприємства мають потенціал для освоєння новітніх технологій. Проте на сьогодні виробництво швидкорозчинних форм з дротаверином є недостатньо розвиненим, що обмежує доступність цього ефективного спазмолітичного засобу для пацієнтів у таких зручних формах.

Мета дослідження. Метою дослідження є встановлення можливості і доцільності виробництва швидкорозчинних лікарських форм з дротаверину гідрохлоридом в Україні.

Матеріали та методи. Аналіз літературних даних щодо сучасних підходів до створення швидкорозчинних лікарських форм. Дослідження сучасних виробничих можливостей фармацевтичних підприємств в Україні, що можуть бути задіяні у виготовленні таких форм.

Основні результати. Швидкорозчинні лікарські форми мають значну перевагу над традиційними таблетками та капсулами завдяки своїй здатності

швидко розчинятися у склянці води, що забезпечує швидке вивільнення активної речовини і, як наслідок, прискорений терапевтичний ефект. Це особливо важливо для препаратів, які застосовуються для лікування гострих станів, таких як спазми гладкої мускулатури. Дротаверин, який широко використовується для купірування болю, викликаного спазмами, особливо у пацієнтів з захворюваннями шлунково-кишкового тракту та сечостатевої системи, є відмінним кандидатом для розробки швидкорозчинних форм.

Традиційні форми дротаверину потребують певного часу для всмоктування, оскільки таблетки повинні розчинитися в шлунку або кишечнику, після чого активна речовина потрапляє в кровоносну систему. Швидкорозчинні форми можуть мінімізувати цей час, що дозволяє отримати терапевтичний ефект значно швидше. Для пацієнтів з гострими больовими синдромами це має критичне значення, оскільки навіть кількахвилинне зменшення часу до настання полегшення може суттєво вплинути на якість життя та зменшити дискомфорт.

Більше того, такі форми зручні для людей, що мають труднощі з ковтанням або не мають можливості запити таблетку водою, що робить їх більш універсальними. Наприклад, швидкорозчинні форми можуть бути використані в екстрених умовах або під час подорожей, коли доступ до води обмежений, що підвищує зручність і мобільність пацієнта. Завдяки цим перевагам, швидкорозчинні форми дротаверину можуть мати значний попит серед широкого кола пацієнтів, включаючи літніх людей, дітей та людей з інвалідністю.

Україна має добре розвинену фармацевтичну інфраструктуру, яка дозволяє впроваджувати нові технології у виробництво лікарських засобів. Вже зараз на ринку України присутні декілька фармацевтичних підприємств, які успішно виробляють швидкорозчинні форми інших препаратів. Це свідчить про наявність технологічного обладнання, кваліфікованого персоналу та доступу до необхідних допоміжних речовин, які можуть бути використані для створення швидкорозчинних форм дротаверину гідрохлориду.

Варто зазначити, що українські фармацевтичні компанії вже активно співпрацюють з європейськими та іншими міжнародними партнерами, що відкриває можливості для адаптації передових технологій у виробництві лікарських засобів. Зокрема, Україна має потужну науково-дослідну базу, яка дозволяє розробляти нові лікарські форми, зокрема швидкорозчинні. Це дозволяє локальним підприємствам бути конкурентоспроможними не лише на внутрішньому, але й на міжнародному ринку.

Висновки. Таким чином, створення швидкорозчинних лікарських форм з дротаверину гідрохлоридом в Україні є перспективним напрямком для розвитку фармацевтичної індустрії. Ці форми можуть значно підвищити ефективність лікування спазмів, особливо при гострих станах, за рахунок швидкого вивільнення активної речовини. Українські фармацевтичні підприємства мають технічний та науковий потенціал для реалізації цього проєкту, проте необхідно вирішити низку технологічних питань для забезпечення якості та стабільності лікарського засобу.