

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«ДОСЛІДЖЕННЯ З ВИБОРУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ПРИ РОЗРОБЦІ ТАБЛЕТОК, ЩО ДИСПЕРГУЮТЬСЯ В РОТОВІЙ ПОРОЖНИНІ З СУХИМ ЕКСТРАКТОМ ПІВОНІЇ»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи Фм23(2,6з)-02
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
освітньо-професійної програми Фармація
Вікторія РИСІЧ

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

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

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота містить 42 сторінки, 4 таблиці, 6 рисунків, список використаних джерел 30.

В роботі представлена розробка складу ородисперсних таблеток з сухим екстрактом півонії. Теоретично та експериментально обґрунтовано склад допоміжних речовин та метод отримання таблеток – пряме пресування. Показано, що розроблені таблетки за основними показниками якості відповідають вимогам Державної Фармакопеї України. Розроблено технологію отримання розробленого препарату в промислових умовах.

Ключові слова: стрес, ородисперсні таблетки, рослинний екстракт, склад, технологія, контроль якості.

ANNOTATION

The qualification work contains 42 pages, 4 tables, 6 figures, a list of used sources 30.

The work presents the development of the composition of orodispersible tablets with dry peony extract. The composition of excipients and the method of obtaining tablets - direct pressing - are theoretically and experimentally substantiated. It is shown that the developed tablets meet the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine in terms of the main quality indicators. The technology for obtaining the developed drug in industrial conditions has been developed.

Key words: stress, orodispersible tablets, plant extract, composition, technology, quality control.

ЗМІСТ

Вступ.....	5
Розділ 1. Огляд літератури.....	8
1.1. Стрес. Етіологія та патогенез.....	8
1.2. Ородисперговані таблетки. Технологічні аспекти отримання та корекція смаку.....	14
1.3. Використання лікарської рослинної сировини та фітопрепаратів седативної дії.....	17
Висновки до розділу 1.....	24
Розділ 2. Об'єкти та методи дослідження.....	25
2.1. Характеристика об'єктів дослідження.....	25
2.2. Характеристика методів дослідження.....	28
Висновки до розділу 2.....	31
Розділ 3 Експериментальна частина. Дослідження з вибору допоміжних речовин при розробці таблеток, що диспергуються в ротовій порожнині з сухим екстрактом півонії.....	32
3.1. Вивчення властивостей сухого екстракту півонії.....	32
3.2. Вивчення впливу допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості АФІ.....	35
3.3. Обґрунтування коригента смаку у складі таблеток.....	36
3.4. Технологічний процес отримання ородиспергованих таблеток методом прямого пресування.....	37
Висновки до розділу 3.....	41
Висновки.....	42
Список використаних джерел.....	43
Додатки.....	46

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт;

ДФУ – Державна фармакопея України;

СЕ – сухий екстракт;

НД – нормативна документація;

СЕР – сухий екстракт півонії;

ОДТ – ородисперсні таблетки.

ВСТУП

Актуальність теми.

В даний час важливим питанням в медицині є терапія неврозів і неврозоподібних станів, зростання яких обумовлено кількістю та інтенсивністю психотравмуючих факторів, що діють на людину в сучасному суспільстві. При лікуванні невротичних розладів та фармакологічної корекції стресу широко використовуються транквілізатори, антидепресанти та седативні засоби [3].

Перелічені стани вимагають тривалого лікування тому, особливого значення набуває безпека та переносимість лікарських засобів. Використання синтетичних лікарських засобів для лікування захворювань центральної нервової системи (ЦНС) супроводжується низкою побічних ефектів: гіперседация, порушення пам'яті та уваги, метаболічні, гормональні зміни, розвиток лікарської залежності тощо. Ці фактори обмежують можливість їх застосування [6].

Тому, особливий інтерес викликають препарати рослинного походження, що застосовуються в медицині для лікування розладів тривожно-депресивного спектра. Однією з таких рослин, яка застосовується при таких станах є півонія, незвичайна. Лікувальні препарати на її основі мають заспокійливу, протисудомну, анксиолітичну, протизапальну, знеболювальну, тонізуючу, бактерицидну дію [1,21,22].

В даний час з сировини півонії незвичайної, виготовляють водні настої та відвари, також випускається настоянка, яка є седативним препаратом рослинного походження. Однак дані лікарські форми мають ряд істотних недоліків (неточність дозування, незручність застосування та транспортування), має обмеження у застосуванні у дітей та осіб похилого віку, пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту. Вирішенням цієї проблеми є розробка ОДТ на основі сухого екстракту півонії з метою створення нових лікарських препаратів вітчизняного виробництва [21].

Мета та завдання дослідження. Метою даної роботи стала розробка складу ородиспергованих таблеток з сухим екстрактом півонії.

Для реалізації поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- провести аналіз даних літератури щодо актуальності використання фітопрепаратів у терапії станів, спричинених наслідками гострого та хронічного стресу.
- на підставі даних літератури визначити технологічні підходи до розробки ородисперсних таблеток, використання допоміжних речовин і контролю їх якості.
- на підставі фармакотехнологічних, фізико-хімічних досліджень підібрати допоміжні речовини для включення до складу таблеток.
- скласти технологічну схему одержання розробленого препарату у промислових умовах.

Об'єкт дослідження. Сухий екстракт півонії, допоміжні речовини, маси для таблетування і готові таблетки.

Предмет дослідження. Розробка складу та технології лікарського препарату у формі ородиспергованих таблеток седативної дії.

Методи дослідження.

- Органолептичні: зовнішній вигляд, смак та запах за Тенцовою О.І.;
- Фізико-хімічні: оптична мікроскопія, розчинність, змочування;
- Фармакотехнологічні: насипна маса, плинність, насипний об'єм, кут природного укосу, фракційний склад.

Дослідження проводились згідно з методиками, які представлені у ДФУ.

Апробація результатів дослідження та публікації.

Результати проведених досліджень було обговорено на V Міжнародній науково-практичній конференції «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» (м. Харків, 23 жовтня 2025 р), в збірнику конференції були опубліковані тези на тему: «Prospects of creating orodispersible tablets based on medicinal plant raw materisls»[29].

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота представлена на 42 сторінках машинописного тексту, містить 4 таблиці, 6 рисунків; складається із вступу, огляду літератури, опису об'єктів та методів досліджень, експериментального розділу, загальних висновків, списку літератури, що включає 30 джерел літератури.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1.Стрес. Етіологія та патогенез



Стрес – це природна реакція нашого організму на проблеми і вимоги, з якими ми стикаємося щодня. Виявляється у вигляді фізичного, емоційного чи психічного перенапруги. Служить сигналом того, що наш розум і тіло реагують на загрози, що сприймаються, або тиск. Заохочує нас робити дії для того, щоб впоратися з ситуацією або адаптуватися до неї [3,16].

Що таке стрес

Коли людина відчуває стрес, відділ мозку, що відповідає за нейроендокринну діяльність, виробляє гормони, які називають кортизолом. Вони потрапляють у кровотік через надниркові залози. Рівень цукру в крові підвищується, що спричиняє викид адреналіну. Серцебиття частішає, а м'язи наповнюються киснем, створюючи напругу. Для відновлення нормального обміну речовин потрібно близько 90 хвилин. Хронічний стрес, який зберігається протягом тривалого часу, може мати незворотні наслідки для здоров'я. Дослідження показують, що при цьому підвищується артеріальний тиск, що сприяє утворенню відкладень, що закупорюють артерії. Це викликає зміни в головному мозку, що ведуть до тривожності, депресії та залежності [3,].

Хронічний стрес сприяють ожирінню як прямим механізмом (примушуючи їсти більше), так і непрямим (зменшуючи сон). Йдеться про складнішу задачу, оскільки постійне джерело стресу не дає організму можливості для самовідновлення і не дозволяє повернутися до нормального функціонування [3,11].

Причини виникнення стресу

Нервова напруга може виникнути через будь-яку ситуацію чи думку, які викликають у людини розчарування, злість чи занепокоєння. Кожен сприймає ситуацію по-своєму та обирає свої способи справлятися з нею. Тому немає двох однакових реакцій на одні й самі умови [2,3].

Людина може відчувати стрес через чотири основні фактори.

Навколишнє середовище – зовнішня обстановка піддає нас інтенсивним та суперечливим вимогам до адаптації. Негативну реакцію викликають різні фактори, такі як погодні умови, шум, тіснота, інтенсивний дорожній рух, небезпечні чи неякісні умови проживання, а також високий рівень злочинності та військові дії [17].

Соціальні стресори – ми можемо відчувати негатив, пов'язані з вимогами різних соціальних ролей, які займаємо – батьки, подружжя, вихователі, службовці. Деякими прикладами можуть бути крайні терміни, фінансові проблеми, співбесіди при прийомі на роботу, презентації, розбіжності, втрата коханої людини, розлучення, спільне виховання дітей [17].

Фізіологічні ситуації та обставини – прикладом є швидке зростання, менопауза, хвороби, старіння та пологи. Сюди можна віднести нещасні випадки, недолік фізичної активності, неправильне харчування, порушення сну.

Мозок людини інтерпретує та сприймає ситуації як стресові, важкі, болючі чи приємні. Деякі життєві моменти провокують негатив, але саме наші думки визначають, чи є для нас проблемою. У кожної людини негативні переживання виявляються по-різному, але є й загальні ознаки, які можна назвати. Наприклад, тремор, часте дихання, нудота [17].

Фізичні симптоми:

- прискорений пульс, підвищене серцебиття;
- біль у грудях, незвичайні відчуття у животі;
- головний біль;
- безсоння чи сонливість;
- втома, слабкість;
- втрата апетиту, переїдання;
- погіршення сексуальної функції;
- м'язові напруження та болі;
- підвищення тиску [13]

Психологічні та емоційні симптоми включають почуття занепокоєння та тривоги, дратівливість, запальність, підвищену чутливість та плаксивість. Також відзначається поганий настрій чи депресія, труднощі з концентрацією та прийняттям рішень, відчуття втрати контролю, безпорадності [16].

Поведінкові відхилення:

- уникнення соціальних ситуацій чи спілкування з людьми;
- використання шкідливих звичок (куріння, вживання алкоголю та наркотиків);
- завантаженість чи відмова від роботи.

Стрес впливає на багато аспектів здоров'я. Також він позначається на самопочутті людини, навіть за відсутності усвідомлення [16].

Патогенез

Автономна нервова система активується протягом декількох секунд після впливу зовнішніх факторів та вивільняє катехоламіни (адреналін та норадреналін) з мозкової речовини надниркових залоз. Ці речовини беруть участь у реакції «бий або біжи», яка допомагає швидко реагувати на загрозу. Якщо після першої дії небезпека минула, реакція завершується. Коли небезпека зберігається, розпочинається друга фаза стресу. Гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова система активується повільніше, але її дія більш тривала. Ендокринний орган головного мозку виділяє кортикотропін, що стимулює

передню частку гіпофіза виділяти адренкортикотропний гормон. Саме він змушує кору надниркових залоз виробляти кортизол. Максимальна концентрація досягається приблизно через 30 хвилин і швидко надходить у мозок, впливаючи на когнітивні здібності та поведінку [2,3].

На підставі проведених досліджень вчені встановили, що у разі несподіваних подразників організм запускає гормональну реакцію. Вона спрямована на збереження балансу та на боротьбу з подразником.

Визначено три стадії розвитку стресу:

1. «Тривоги» – виникає подразник чи стресор, активується система кори надниркових залоз (гіпофіза), запускається викид гормонів, які викликають реакцію ситуацію [2,3].

2. «Опору» – стрес затягується, парасимпатична нервова система закликає до обережнішого використання ресурсів. Організм докладает зусиль, щоб впоратися з загрозою, або за допомогою конфронтації, або уникнення її [2,3].

3. «Вигоряння» – екстремальний чинник продовжує діяти, ресурси виснажуються. Фізіологічні системи, що беруть участь у реакції тривоги та опору, стають неефективними, підвищується ймовірність виникнення проблем зі здоров'ям [2,3].

У повсякденному житті стрес стає потужним мотиватором, що спонукає людей долати перешкоди. З його допомогою вдається досягати цілей та справлятися з труднощами. Але в будь-якому випадку тривала нервова напруга загрожує ускладненнями [2,17].

Виділяють такі види стресових реакцій:

Гостра нервова перенапруга виникає у відповідь на конкретні події або обставини і зазвичай має короткостроковий характер. Це може бути реакція на публічні виступи, іспити, проблеми на роботі чи особистому житті. Цей стан може стимулювати, але якщо він триває надто довго без ефективних стратегій подолання, то виникає небезпека негативних наслідків [3].

Хронічний стрес характеризується тривалою та постійною напругою, викликаною давніми проблемами, тиском або труднощами в житті. Часто

джерелами є фінансові труднощі, незадоволеність роботою, проблеми у відносинах чи серйозні захворювання. Це може серйозно підірвати фізичне та психічне здоров'я, підвищуючи ризик розвитку серцево-судинних захворювань, депресії, тривоги та порушень імунної системи [3].

Еустресс (корисний) вважається позитивним і благотворним, він мотивує людей і допомагає їм долати труднощі, виконувати складні завдання та адаптуватися до нових обставин. На відміну від руйнівного перенапруги, він пов'язаний із почуттями збудження, передчуття та задоволення. Прикладами є початок нової роботи, планування весілля або підготовка до змагань. Цей стан підвищує стійкість до негативних факторів, сприяє особистісному зростанню, покращує загальне самопочуття [3].

Стрес поділяють на чотири основні типи або категорії:

- Психологічний – зазвичай випробовують мешканці великих міст. Це пов'язано з інформаційним навантаженням (актуально для дітей з дитинства), конкуренцією, загрозами соціальному статусу та самооцінці [2,3].
- Фізіологічний – відноситься до захисних механізмів, що реагують на сильний біль, гучний шум, екстремальні умови, температуру та фізичні навантаження [2,3].
- Психосоціальний – пов'язаний із труднощами у відносинах та шлюбі, проблемами з близькими людьми, відсутністю соціальної підтримки, браком ресурсів для виживання, втратою інвестицій чи заощаджень, втратою близьких, банкрутством, позбавленням житла та ізоляцією [2,3].
- Психодуховна – криза цінностей, сенсу та цілеспрямованості, безраднісне прагнення (коли людина займається нелюбою роботою), невідповідність в основних духовних переконаннях [2,3].

Коли почуття, емоції та настрої, пов'язані з нервовим перенапругою, не знаходять виходу, вони можуть виявитися у вигляді психосоматичних чи психогенних захворювань. Тому не варто намагатися впоратися із проблемою самотійно. У разі виникнення труднощів звертайтеся до фахівців [13,16].

Коли йдеться про довгострокові наслідки для здоров'я, реакції на гостру нервову перенапругу зазвичай не викликають проблем у майбутньому. При регулярному вплив стресових факторів без можливості відновлення велика ймовірність розвитку хронічного патологічного стану [3].

Постійна нервова перенапруга веде до виникнення таких проблем:

- серцево-судинні захворювання;
- високий тиск;
- цукровий діабет, ожиріння;
- ослаблення імунної системи;
- емоційне вигоряння [3].

Тривала нервова перенапруга веде до порушення сну, викликає проблеми із травленням, підвищує ризик розвитку тривоги, депресії та інших психічних розладів. Спостерігається погіршення когнітивних функцій, пам'яті, концентрації, що ускладнює зосередження та виконання повсякденних завдань [2,3].

Щоб мінімізувати стрес, дотримуйтесь цих порад:

- Вести активний спосіб життя.
- Харчуватись збалансовано, включаючи в раціон продукти, багаті на вітаміни.
- Намагайтесь висипатись.
- Відмова від алкоголю та куріння.
- Відпочивати на природі.
- Обмежити споживання кофеїну.
- Відмовитися від фільмів, музики та новин, які викликають негативні емоції.
- Використовувати гумор як засіб боротьби зі стресом. При усмішці організм виробляє окситоцин – гормон, який дає можливість розслабитись, покращити кровообіг та знизити частоту серцевих скорочень [17].

1.2.Ородисперговані таблетки. Технологічні аспекти отримання та корекція смаку

В даний час таблетовані лікарські препарати займають більше 60% від усіх лікарських форм, що випускаються. Серед них все більшою популярністю користуються таблетки, що ородиспергуються (ОДТ). Державна фармакопея дає таке визначення ОДТ: «таблетки без оболонки, які швидко диспергуються в ротовій порожнині до повного проковтування». ОДТ мають деякі особливі вимоги до контролю їхньої якості – час розпаду не повинен перевищувати 3 хвилин [5,19].

Вимоги американської організації FDA наказують не більше 30 секунд на повне диспергування таблетки у ротовій порожнині. Цей вид таблеток має низку переваг проти традиційними: швидке час наступу фармакологічного ефекту, так як процес всмоктування АФІ починається вже в ротовій порожнині, менший рівень токсичності завдяки нівелюванню ефекту первинного проходження через печінку, вони зручні у застосуванні, не вимагають води при ковтанні, можуть широко використовуватися в педіатричній та геріатричній практиці [19,24].

При фармацевтичній розробці даної лікарської форми необхідно обов'язково враховувати необхідність корекції смакових якостей АФІ, що вимагають проведення низки досліджень з підбору складу коригентів у складі маси для таблетування. У зв'язку з тим, що дана лікарська форма має швидко диспергуватися у ротовій порожнині, обов'язковим є проведення специфічних фармако-технологічних досліджень [8].

1.Визначення часу змочування та коефіцієнта волого поглинання.

2. Визначення часу розпаду. Для ОДТ це дослідження відрізняється від класичного. Таблетку поміщають у чашку Петрі з невеликою кількістю води та визначають час, необхідний для повного розчинення таблетки.

3. Оцінка смакових показників. В умовах лабораторії для оцінки смаку можна використовувати метод експертних оцінок із залученням добровольців, автоматичний аналізатор «електронна мова», проводити оцінку на тваринах –

щурах за допомогою методу ВАТА, культур мікроорганізмів. У літературі описано використання як аналізаторів смаку амебів *Dictyostelium discoideum* [24,27].

Ці найпростіші організми здатні під впливом несприятливих чинників довкілля зливатися в єдине багатоклітинне тіло. Встановлено, що амеби *Dictyostelium* здатні визначати гострі та гіркі на смак речовини. У *in-vitro* аналізі смакових характеристик речовин використовуються культури смакових клітин людини чи щурів. Це базальні клітини, які виконують функцію стовбурових клітин та є родоначальниками всіх інших смакових клітин. Після внесення досліджуваної речовини відбувається клітинна реакція у відповідь на подразник, яку фіксують та аналізують [24,27].

Модель ВАТА за участю гризунів показує перспективні результати, порівняно з методом експертних оцінок. У цьому дослідженні щури містяться в "lickometer" – камеру, в якій фіксується кількість облизувань напувалок, в яких знаходяться тестові зразки в різних концентраціях. Невелика кількість облизувань вказує на неприємний смак [24].

Найсучаснішим і об'єктивним методом в даний час є оцінка смаку за допомогою електронного язика, яка є аналітичним приладом з масивом неспецифічних низько селективних хімічних датчиків високої чутливості до різних видів речовин у розчині. Для використання електронного язика потрібна хороша розчинність у воді досліджуваних речовин. Для підвищення розчинності речовин можуть використовуватися спів розчинники. Основними конструктивними елементами електронної системи аналізу смаку є датчики різних типів, набір зразків, підсилювач сигналу та комп'ютер для запису даних [8]

Система електронного язика імітує процес, що відбувається, коли ароматичні молекули специфічної смакової природи взаємодіють із рецепторами мови людини. Смакові рецептори представлені датчиками, які взаємодіють із цими молекулами на поверхні, ініціюючи зміну потенціалу [8,24].

Методи корекції смаку

Для ОДТ критичним параметром якості є тактильні та смакові відчуття, від яких безпосередньо залежить комплаєнс пацієнтів. При прийомі ОДТ у ротовій порожнині повинні бути відсутніми великі частинки таблеткової маси, які утворюються при розпаді таблетки. На тактильні відчуття також впливає наявність ароматизаторів та охолоджуючих речовин, наприклад, ментолу [15,19].

Найбільш важливим параметром якості також є смак таблеток, що ородиспергуються. Смак – комплекс фізико-хімічних реакцій рецепторів ротової порожнини на сприйняття смакових відчуттів, що ґрунтуються на реакції взаємодії смакових рецепторів мови та передачі інформації до центральної нервової системи, де і відбувається формування певних смакових відчуттів – гіркового, солодкого, кислого, солоного. При взаємодії АФІ з клітинами смакових рецепторів відбувається вивільнення Gustducin-протеїну. Відчуття смаку відбувається, коли Gustducin-протеїн активує ферменти фосфодіестерази або фосфоліпази C beta-2. Фермент змінює рівень аденозинмонофосфату, інозиту, 1,4,5 трифосфату та діацилгліцерину. Активізуються клітинні кальцієві, натрієві та калієві канали, виникає вивільнення медіаторів, які надсилають нервові імпульси в мозок. АФІ мають можливість впливати на смакові рецептори лише у розчиненому стані [15].

При використанні АФІ гіркового чи неприємного смаку, при розробці ОДТ виникає необхідність коригування чи маскуванню смаку. Маскування смаку – процес зменшення чи нівелювання неприємного смакового відчуття [8,15].

Для маскуванню смаку до складу ОДТ вводять допоміжні речовини – коригенти або покривають АФІ оболонками, які не розчиняються у ротовій порожнині та запобігають розчиненню діючої речовини [15].

Найбільш простим та доступним методом коригування смаку є використання коригентів. Ефективність корекції смаку підвищує використання ароматизаторів, які повинні доповнювати існуючий приємний аромат препарату, бути безпечними, гіпоалергенними, дозволеними для застосування у

пацієнтів різних вікових груп. З цього часу використовуються природні та синтетичні коригенти смаку. Природні мають низку переваг: висока стабільність смакових опущень, доступність та дешевизна. Підсолоджувачі повинні доповнювати солодкий смак, що надає заспокійливий ефект на слизову оболонку глотки та гортані. До природних підсолоджувачів відноситься сахароза, глюкоза, фруктоза, сорбіт, маніт, гліцерин, до синтетичних – сахарин, аспартам, ксиліт та інші [7,23].

Як підсолоджувачі широке застосування знаходять амінокислоти та їх солі, такі як аланін, таурин, глутамінова кислота, гліцин. Дані літератури свідчать, що ці речовини ефективно зменшують гіркий смак [7,23].

1.3. Використання лікарської рослинної сировини та фітопрепаратів седативної дії

Седативні фітопрепарати мають заспокійливу дію на ЦНС без істотних змін її нормальної функції. Вони не мають снодійного ефекту, але можуть полегшити засинання та поглибити сон, а також посилити дію анальгетиків та транквілізаторів [1,21,22].

Седативні засоби широко використовуються при:

- неврозах;
- нейроциркуляторна дистонія;
- легкі форми розладу сну;
- підвищеному нервово-м'язовому збудженні (судомах);
- нейрогенних захворюваннях (виразкової хвороби шлунка, гіпертонічної хвороби та ішемічної хвороби, неврозах серця);
- клімактеричному синдромі [1,12,21].

Лікарська рослинна сировина та препарати на її основі широко використовуються народною та офіційною медициною як седативні засоби для лікування та профілактики неврастенії, неврозів, стресових станів, порушень сну. Перевагу лікарських засобів рослинного походження віддають до 80%

населення планети. Лікарські трави допомагають подолати стресові ситуації, знизити нервову напругу, тривожність та подолати безсоння [1,12,22].

Психотропні лікарські засоби, що застосовуються для лікування нервово-психічних розладів, – антидепресанти, анксиолітики та седативні засоби, – призначаються на тривалий час. Тому дуже важлива їх безпека та переносимість [1,12,22].

Фітопрепарати не містять синтетичних компонентів, рідко викликають побічні ефекти, можуть застосовуватися тривало, безпечно, не викликають звикання та можуть призначатися дітям та пацієнтам похилого віку. Рослинні седативні засоби застосовують у тих випадках, коли немає необхідності вдаватися до більш складних синтетичних лікарських препаратів, що пригнічують діяльність нервової системи, оскільки рослинні заспокійливі засоби не мають серйозних побічних ефектів: наприклад, не погіршують пам'ять, не гальмують розумові процеси, і не викликають млявості та сильну [1,12,22].

До лікарських рослин, що мають седативний ефект, відносяться - півонія, звіробій, пустирник, хміль, страстоцвіт, льнянка, валеріана, м'ята, меліса, полин, рута, синюха та багато інших [1,12,21,22].

Півонія незвичайна. Виростає у лісових зонах України, Європейської частини Росії, Сибіру та інших областях, у Казахстані та інших країнах. У медичних цілях використовуються корені, які містять ефірну олію (до 1,6%), пеонол, метилсаліцилат, бензойну і саліцилову кислоти. У коренях міститься крохмаль (до 79%), саліцин, танін, аскорбінова кислота. Настоянка з коріння півонії, що ухиляється, має седативний ефект, протисудомну дію. Призначають при неврастенічних станах з явищами підвищеної збудливості, безсоння, фобічних та іпохондричних станах, а також при вегетативно-судинних порушеннях різної етіології. Ці фармакологічні властивості притаманні не тільки півонії, що ухиляється, а й півонії весняній, півонії напівчагарниковій, півонії декоративній. У науковій медицині до застосування дозволена настоянка з кореневищ і коренів і трави півонії, що ухиляється на 40%-ному спирті, яка

має седативну, протисудомну та знеболювальну дію. Настоянку півонії призначають при неврастенічних станах, таких як неврози, залишкові явища травматичної енцефалопатії, безсоння, фобічні та іпохондричні стани, вегетосудинні порушення різної етіології. Крім того, настоянка півонії стимулює секрецію шлункового соку, підвищує апетит, застосовується для лікування виразкової хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки, гастриту зі зниженою секрецією травних залоз, при спазмі стравоходу. Настоянку можна застосовувати при тривалих хронічних дерматозах, що нерідко супроводжуються свербінням, а також екземі та псоріазі [1,12,21,22].

Звіробій продірявлений. Трав'яниста рослина роду звіробій. Росте повсюдно, місцями утворює цілі зарості вздовж галявин хвойних лісів, по сухих луках, лісових сонячних галявин. Зустрічається як бур'ян уздовж лісових доріг та околицями полів. Звіробій є багаторічною трав'янистою рослиною, яка має сильне кореневище, стрижневе, гіллясте. Стебла тонкі, голі, гладкі, з двома ребрами, нагорі гіллясті, переважно чотиригранні. Висота стебла складає 30-80 см. Звіробій росте досить широко по всій Євразії, в Північній півкулі та в південних областях, на Кавказі та в Сибіру, Китаї та Монголії. Звіробій можна зустріти в Північній Африці, на Азорських та Канарських островах, в Австралії, Японії, Новій Зеландії, Південній та Північній Америці. Про лікувальні властивості трави звіробою відомо давно. Пагони звіробою, зібрані у фазі цвітіння, використовуються як лікарська сировина. У траві звіробою містяться ефірні олії, флавоноїди (гіперозид, рутин), β -ситостерин, вітаміни Е, С, тритерпенові сапоніни, макроелементи, антрахінони, мікроелементи та інші біологічно активні речовини. У траві звіробою є барвник гіперіцин [1,12,22].

Як антидепресант використовується екстракт звіробою, з нього виготовляють рослинні антидепресанти, які відпускаються без рецепта. Застосовують такі антидепресанти при тривожних розладах та депресії. При легко вираженому перебігу хвороби ефективність препаратів на основі звіробою прирівняна до ефективності стандартних антидепресантів, але при тяжкому перебігу хвороби поступається традиційним антидепресантам.

Клінічні випробування доводять ефективність препаратів на основі звіробою для лікування депресій. При синдромі хронічної втоми, лікарської залежності та лікуванні наркоманії настає полегшення при прийомі препаратів на основі звіробою. Так само звіробій знижує інтенсивність завзятих головних болів, полегшує ревматичні болі та інше [1,12,21,22].

Валеріана лікарська. Багаторічна трав'яниста рослина висотою до 1-1,5 м. Виростає в Європейській частині Росії, на Кавказі, у Західному та Східному Сибіру та на Далекому Сході. Коріння і кореневища цієї багаторічної трав'янистої рослини з давніх часів використовують у медицині як седативний і спазмолітичний засіб. У складі валеріани ідентифіковані азулен, бета-каротин, ситостерол, кверцетин, борнеол, валеренон, холін, лимонен, кумарова, валеріанова та ізовалеріанова кислоти, широкий спектр макро- та мікроелементів: кальцій (Ca), магнію (Mg) (P), калій (K), селен (Se), цинк (Zn); вітаміни: B1 (тіамін), B2 (рибофлавін), B3 (ніацин) та аскорбінова кислота (вітамін C) [1,12,22].

Відвари коренів та кореневищ валеріани знижують рефлекторну збудливість центральних відділів нервової системи, посилюють гальмування в нейронах кіркових та підкіркових структур головного мозку. Валеріана має антиневротичну, протиастенічну та загальнозміцнюючу дію, спазмолітичну та жовчогінну дію, посилює секрецію шлунково-кишкового тракту. Було встановлено, що валеріана пролонгує сон, викликаний різними снодійними сполуками, і надає помітну протисудомну дію по відношенню до судомних ефектів аналептиків. Препарати валеріани регулюють діяльність серцевого м'яза та його провідної системи. Крім того, галенові лікарські форми валеріани мають коронаророзширювальні та гіпотензивні властивості. Валеріану застосовують у лікувальній практиці як у вигляді окремих галенових лікарських форм, так і у складі багатокомпонентних настоїв, настоек, крапель та інших комплексних засобів. Часто препарати валеріани призначають разом з іншими седативними та серцевими засобами, спазмолітиками [1,12,22].

М'ята перцева. М'ята перцева має заспокійливу та спазмолітичну дію, а також болезаспокійливу та рефлекторну коронародилатуючі ефекти. У рослині ідентифіковані альфа- та бета-каротин, альфа-пінен, карвакрол, карвон азулен, бета-іонон, бетаїн, кумарин, гесперидин, лимонен, ліналоол, лютеолін, ментол, р-кумарова кислота, цинеол, пектин, пектин Fe, Mg, Mn, P, K, Se, Zn; вітаміни: B1, B2 та B3, токоферол (вітамін E) [1,12,22].

Меліса лікарська. Має анксиолітичний, антистресорний, антидепресивний, спазмолітичний, седативний, антиоксидантний та інші ефекти. Листя меліси часто застосовують у сумішах з м'ятою, ромашкою, валеріаною, лавандою, глідом. Рослина містить ефірні олії, бета-каротин, монотерпени, ліналоол, геранілацетат, мирцен, бета-каріофілен, фенілпропаноїди, флавоноїди, фенолкарбонів кислоти; вітаміни: B1 та B2; макро- та мікроелементи: K, Ca, Fe, Mg, Mn, Cu, Zn, Mb, Cr, Se, Ni та ін [1,12,22].

Пустирник серцевий. Виростає в Європейській частині Росії, на Кавказі та у Західному Сибіру в дикому вигляді, а також культивується на великих площах. У медицині використовується надземна частина рослини (трава). У собачій кропиві ідентифіковані алкалоїди, у тому числі стахідрин, сапоніни, дубильні речовини, гіркоти, ефірні олії, флавоноїди (кверцетин, рутин, квінквелозид), сліди вітамінів A і C. Пустирник крім заспокійливого впливу на центральну нервову систему надає регулюючий засіб. прискорений серцевий ритм, чинить гіпотензивну дію. Настій собачої кропиві п'ятилопатевої і собачої кропиві застосовують як заспокійливий засіб при підвищеній нервовій збудливості, серцево-судинних неврозах, початкових стадіях гіпертонічної хвороби [1,12,22].

Хміль звичайний. Виростає на Кавказі, Західному Сибіру, Середній Азії. Широко культивується на промислових плантаціях у Європі. У медицині використовують плоди, які називаються «хмільними шишками». Шишки містять ефірну олію (близько 2%), що складається з 15-20% гумулеї (сесквітерпен), сесквітерпенового спирту, 30-40% складних ефірів мирценолу; 50-70% смол, 5% гіркоти, валеріанову кислоту, хумулін, холін, 30-50%

аліфатичних терпенів, аліфатичних спиртів, гераніол та ін. Хміль має седативну дію, має протизапальні, противиразкові, капіляррозміцнюючі, гіпосенсибілізуючі та болезаспокійливі властивості. Встановлено позитивний вплив екстракційних галенових препаратів хмелю на процеси метаболізму та особливо на регуляцію жирового, мінерального та водного обміну. В експерименті на тваринах, крім того, встановлено активну дію хмелю на процеси регенерації в епідермісі шкіри, у слизових оболонках та покращення життєдіяльності волосяних цибулин, а також виявлено бактерицидні та фунгіцидні властивості рослини. Є дані, що шишки хмелю мають естрогенну активність [1,12,22].

Полин звичайний. У медичних цілях використовуються верхівки квітучих рослин (трава) та коріння. У траві полину міститься ефірна олія, до складу якої входять: цинеол, альфа-туйон і борнеол, виділено каротин та аскорбінова кислота. Полин звичайний, або чорнобильник, має виражену седативну дію на центральну нервову систему: протисудомну, слабо виражену снодійну, знеболювальну і спазмолітичну дію. Полин з давніх-давен використовувалася в народній медицині при неврастенії та інших нервових захворюваннях, епілепсії, судомах, безсонні, зубного болю у дітей молодшого віку. Чинить жарознижувальну, антисептичну, антитоксичну, кровоспинну дію. Трава полину використовується як седативний, протисудомний, знеболюючий і снодійний засіб, при неврастенії та невралгічних болях, порушеннях менструального циклу, як знеболюючий, заспокійливий засіб при епілепсії, судомах та станах підвищеного збудження нервової системи, а також при токсикозах вагітних. Настій трави застосовується при запаленні слизових оболонок, для лікування виразок і ран, що довго не гояться, у вигляді прикладання серветок, змочених у свіжому соку рослини [1,12,22].

Рута пахуча. З медичною метою використовується надземна частина (трава). Рослина містить алкалоїди: фагарин, скіміанін, кокусагін; флавоноїдний глікозид рутин, фурукумарини та кумарини: псорален, бергаптен, ксантотоксин та ін., а також гравеоленову кислоту, акроніцин, 0,12-0,7 %

ефірної олії, смолисті речовини. Має кровоспинну, болезаспокійливу, протитоксичну, седативну, спазмолітичну, кровоспинну, загальнозміцнювальну дію. Свіжий сік рути наносять на рани. Використовують при гнійних кон'юнктивітах. Рекомендують застосовувати руту при спазмі акомодацийного м'яза та запаленні повік, прискореному серцебиття, порушеннях серцевого ритму, запамороченні, геморої та шкірних висипах [1,12,22].

Синюха блакитна. Багаторічна трав'яниста рослина з високим (40-120 см) прямостоячим, здебільшого поодиноким рівномірно облистненим стеблом і коротким вертикальним кореневищем з густим і тонким мочкуватим корінням. У медичній практиці використовується кореневище з корінням. Усі частини рослини містять тритерпенові сапоніни (особливо кореневища та коріння рослини першого та другого року життя), смоли, органічні кислоти, жирні та ефірні олії. Седативні властивості синюхи використовують в офіциналній медицині під час лікування деяких психічних захворювань. Препарати синюхи ефективні при лікуванні виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, безсоння, епілепсії та психічному збудженні, знижуючи у хворих рефлекторну збудливість [1,12,22].

Пасифлора інкарнатна. Пасифлора інкарнатна (страстоцвіт) – це тропічна багаторічна ліана, що досягає 8-9 м довжини, сімейства страстоцвітих (Passifloraceae). У медичних цілях використовується трава, яка містить хлорофілові, білкові та пектинові речовини, сапоніни, вітаміни (аскорбінову кислоту), алкалоїди (гарман, гармін і гармол). Екстракт пасифлори має яскраво виражені седативні властивості. Екстракт пасифлори також має протисудомну дію. Препарати пасифлори практично не токсичні, не впливають на рівень АТ, дихання, діяльність серця, а також адренергічні та м- та н-холінергічні системи організму [1,12,22].

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. На підставі аналізу літературних джерел встановлено, що гострий та хронічний стрес є основною причиною розвитку неврозів, неврастенії, безсоння, астенії та інших порушень у роботі нервової системи.

2. Для лікування наслідків стресу широко застосовуються седативні препарати, у тому числі рослинного походження, які мають низку переваг перед синтетичними.

3. Однією з найбільш перспективних рослин седативної дії є півонія, екстракт якої і був обраний як активний фармацевтичний інгредієнт при створенні ородиспергуємих таблеток.

4. ОДТ є сучасною лікарською формою, здатною підвищити комплаєнс пацієнтів, що має високу біодоступність.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Характеристика об'єктів дослідження

Як активний фармацевтичний інгредієнт нами був використаний сухий екстракт кореня півонії.

Активні фармацевтичні інгредієнти



Рис. 2.1 Кореневища півонії Рис. 2.2 Сухий екстракт півонії

Півонія незвичайна (мар'їн корінь) – *Paeonia anomala* L. (родина *Paeoniaceae*) – багаторічна трав'яниста рослина заввишки до 1 м. Як лікарську сировину у півонії, що ухиляється використовують кореневища і коріння, траву. У підземних органах містяться ефірна олія (0,5 – 5 %), бензойна та саліцилова кислоти, монотерпенові глікозиди, основною з яких є пеоніфлорин (1 – 2 %), фенологлюкозид саліцин, флавоноїди, дубильні речовини (8 – 15 %), Zn, Sr, Cu. У надземній частині знайдено пеоніфлорин, пеонівіціанозид, ефірну олію (0,01 – 0,08 %), дубильні речовини, флавоноїди, аскорбінова кислота, накопичуються мікроелементи. Встановлено присутність у півонії, що ухиляється таких мікроелементів, як Zn, Fe, Cu, Mn і I, причому накопичення деяких мікроелементів у стеблах, листках і квітках відбувається інтенсивніше, ніж у підземних органах [1,12,22].

Сухий екстракт півонії одержують із кореневищ, коріння та трави водно-спиртовою екстракцією. Це аморфний, гігроскопічний порошок, зі слабим специфічним запахом, колір варіює майже від світло бежевого до коричневого. Допускаються зеленуваті та бурі відтінки. Добре розчиняється у воді та помірно розчиняється в гліцерині та водно-спиртових розчинах. Чинить виражену седативну дію. При доклінічному експериментальному вивченні виявлено анксиолітичні, протисудомні, мембраностабілізуючі, антиоксидантні, стреспротективні та антигіпоксичні властивості [1,12,21,22].

Допоміжні речовини

Лудіфлеш®

Жовто-білий сипучий порошок із частинками різного розміру. Солодкуватий на смак створює приємне відчуття танення в роті. Допоміжна речовина для прямого пресування, призначена для створення легкої рецептури таблеток, що швидко розпадаються в порожнині рота. Він складається з манітола -90%, коллікута SR 30D – 5 %, коллідона CL-SF- 5% [7,23].

ЕФ-мелт М®

Вільно сипучий порошок, білого кольору, отриманий шляхом розпилювального висушування. Порошок складається з п'яти фармацевтичних наповнювачів і включає вуглеводи, неорганічні речовини і дезінтегранти. ЕФ-мелт ® ідеально підходить для виготовлення таблеток, що диспергуються в ротовій порожнині (ODT), за допомогою методу прямого пресування. ЕФ-мелт М® застосовується тільки для фармацевтичних препаратів [7,23].

Беретаб ODT 90 М

Порошок білого кольору, має приємний смак. Застосовується як наповнювач для виробництва ODT. Складається з мікрокристалічної целюлози, натрію кроскармелози та маніту. Його застосування у складі ODT забезпечує вищу твердість таблетки з меншим часом розпаду [23,25,26].

Фруктоза

Фруктоза, або фруктовий цукор, є безбарвною кристалічною речовиною (кристали у формі призм або голок), яка добре розчиняється у воді, піридині, хіноліні, ацетоні, метанолі, етанолі та крижаній оцтовій кислоті. Розчинність значно вище, ніж в інших цукрів, наприклад, при 25 °С розчинність становить 4 г на 1 г води. Фруктоза виявляє деяку гігроскопічність. При високій концентрації, особливо при підвищених температурах, фруктози можуть бути дуже в'язкими, що може викликати труднощі при кристалізації. Фруктоза кристалізується у піранозній формі (D-фруктопіранозу) з водних розчинів. При низьких температурах можуть утворюватися моно- та напівгідрати, а при температурі вище 21,4 °С - безводна форма. У 1.5-2 рази солодший сахарози, в 3 рази солодший за глюкозу і в 4-5 разів солодший за лактозу [7,14,23].

Стевія

Порошок стевії (білого кольору), отриманий з листя рослини *Stevia rebaudiana*, являє собою натуральний підсолоджувач, який значно солодший за цукор, але при цьому має нульову калорійність і нульовий глікемічний індекс, що робить його популярним вибором для тих, хто стежить за своєю вагою і рівнем цукру в крові. Стевія має ряд корисних властивостей, включаючи антиоксидантну, протизапальну та антибактеріальну активність, а також здатна покращувати травлення та зміцнювати імунітет. Стевія в 100-300 разів солодша за цукор. Добре розчиняється у воді, особливо в теплій. Стійка до високих температур, не втрачає насолоди при тепловій обробці. Містить стевіозиди та ребаудіозиди, які мають солодкий смак [7,14,23].

PRUV® (Стеарил фумарат натрію)

PRUV® – це змащувальна речовина, розроблена для рецептур, у яких інші змащувальні речовини призводять до проблем з рецептурою та/або виробництвом. Натрій стеарил фумарат інертен і гідрофілен. Слід також відзначити, що за рахунок своєї гідрофільності натрію стеарил фумарат практично без осаду розчиняється в рідинах, що робить його відповідним

фармінгредієнтом для виробництва таблеток шипучих і ODT. На відміну від часто використовуваного магнію стеарату, кальцію стеарату та стеаринової кислоти PRUV® має такі переваги:

- Високий ступінь сумісності з АФІ;
- Відсутність негативного впливу на біодоступність;
- Покращений зовнішній вигляд;

PRUV® допомагає пришвидшити розробку продукту та особливо добре підходить для високошвидкісного прямого пресування таблеток.

Переваги:

- Покращена стабільність препарату
- Швидша швидкість розчинення
- Захист від надмірного змішування
- Швидша розробка рецептури та масштабування
- Твердість таблеток
- Підходить для рецептур ODT і шипучих таблеток.

В рецептури твердих лікарських форм рекомендується додавати 0,25% - 2% натрію стеарил фумарата на масу [7,23]

2.2 Характеристика методів дослідження

Визначення розміру, форми та характеру поверхні частинок сухого екстракту півонії.

Дослідження проводили на мікроскопі МБІ-15 зі збільшенням у 400 разів. 0,02 порошку суспендували у гліцерині. Порцію гомогенної суспензії наносили на предметне скло та фотографували [5].

Зовнішній вигляд таблеток

Оцінювали візуально під час денного освітлення на білому тлі, переглядаючи 20 таблеток. Визначали колір, однорідність поверхні, діаметр та висоту таблеток [5].

Плинність і кут природного укосу

Дослідження проводили за допомогою приладу ВП-12А з лійкою, вимірювали час висипання 100 г порошку з лійки приладу та кут між складовою конуса та горизонтальною поверхнею. За результатами 3 повторних досліджень розраховували середнє значення кута природного укосу [5].

Насипна густина та густина після усадки

Дослідження проводили за допомогою приладу для визначення насипного об'єму РТ-TD1 "Pharma Test" (Німеччина). Об'єм циліндра – 250 мл. Насипну щільність та щільність після усадки розраховували за формулою:

$$\rho_{\text{н}} = m/V_{(0;1250;2500)}, \text{ Г/мл}$$

де m - маса наважки порошку, г;

V_0 - насипний об'єм, мл;

$V_{1250; 2500}$ - об'єм після усадки, мл [5].

Індекс Карра

$$\text{Індекс Карра } \rho_{\text{н}} - \rho_0 / \rho_{\text{н}} \times 100\%,$$

де ρ_0 – насипна густина, г/мл;

$\rho_{\text{н}}$ – густина після усадки, г/мл.

Отримані результати оцінювалися згідно з ДФУ: 1-10% - дуже хороша плинність, 11-15% - хороша, 16-20% - допустима, 21-25 - незадовільна 26-31 - погана, 32-37% - дуже погана [5].

Пресуємість

Оцінювали на автоматичному приладі "Pharma Test" (Німеччина) та виражали у Ньютонах. Величина зусилля, що спричиняло руйнування таблетки, була значенням пресування [5].

Оцінка смаку методом числових значень А.І. Тенцової

Дослідження проводили за допомогою групи добровольців із 20 осіб, які оцінювали смак зразків за такими показниками:

- «солодкість» (1 – несолодкий, 5 – дуже солодкий);

- наявність присмаку (1 – відсутній, 5 – присутній сильний);
- «характер післясмаку» (1 – неприємний, 5 – дуже приємний);
- «сумісність смаків коригента та лікарської речовини» (1 – несумісний, 5 – сумісний);
- «смак загалом» (1 – неприємний, 5 – приємний).

За отриманими даними, розраховували індекс смаку [5].

Стиранність

Визначення проводили за допомогою фріабілятора. Досліджували 20 таблеток, які поміщали після знепилення в барабан. Після 100 оборотів барабана таблетки знову знепилювали. Стирання розраховували, як втрату в масі, виражену у відсотках до вихідної маси [5].

Розпадання

Використовували прилад «Кошик, що хитається» Засікали час, протягом якого таблетка повністю втрачала форму. ОДТ таблетки повинні розпадатися до 3 хвилин при температурі 37 ± 2 ° C [5].

Статистична обробка результатів

Статистичну обробку результатів досліджень проводили згідно ДФУ [5].

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. На підставі даних літератури обґрунтовано вибір допоміжних речовин, які були використані для розробки складу ТЛФ, а саме ородисперсних таблеток. Представлено їх характеристику та основні фізико-хімічні властивості.

2. Визначено та описано методи досліджень, використаних у кваліфікаційній роботі.

РОЗДІЛ 3

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

ДОСЛІДЖЕННЯ З ВИБОРУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ПРИ РОЗРОБЦІ ТАБЛЕТОК, ЩО ДИСПЕРГУЮТЬСЯ В РОТОВІЙ ПОРОЖНИНІ З СУХИМ ЕКСТРАКТОМ ПІВОНІЇ

3.1. Вивчення властивостей сухого екстракту півонії

Вибір способу одержання таблеток завжди залежить від фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей активного фармацевтичного інгредієнта. Тому на першому етапі досліджень ми проводили вивчення кристалографічних характеристик АФІ [20]. На рисунку 3.1. представлена мікрофотографія сухого екстракту півонії при збільшенні в 200 разів.



Рис. 3.1 Мікрофотографія сухого екстракту півонії

Було встановлено, що екстракт є полідисперсним аморфним порошком з частинками анізодіаметричної форми. Розмір часток становить від 0,01 до 1,5 мкм [20].

Фракційний склад порошкоподібних матеріалів також дуже впливає на технологічний процес отримання таблетованих форм. Вивчення фракційного складу сухого екстракту проводили методом аналізу сити. Результати

представлені рисунку 3.2. Встановлено, що розподіл часток за великим рахунком підпорядковується закону нормального розподілу. Кількість основної фракції, яка має розмір 0,09 мм, становить 75%. Результати фракційного аналізу вказують на схильність частинок порошку до агломерації, що негативно впливатиме на плинність субстанції [15,20].

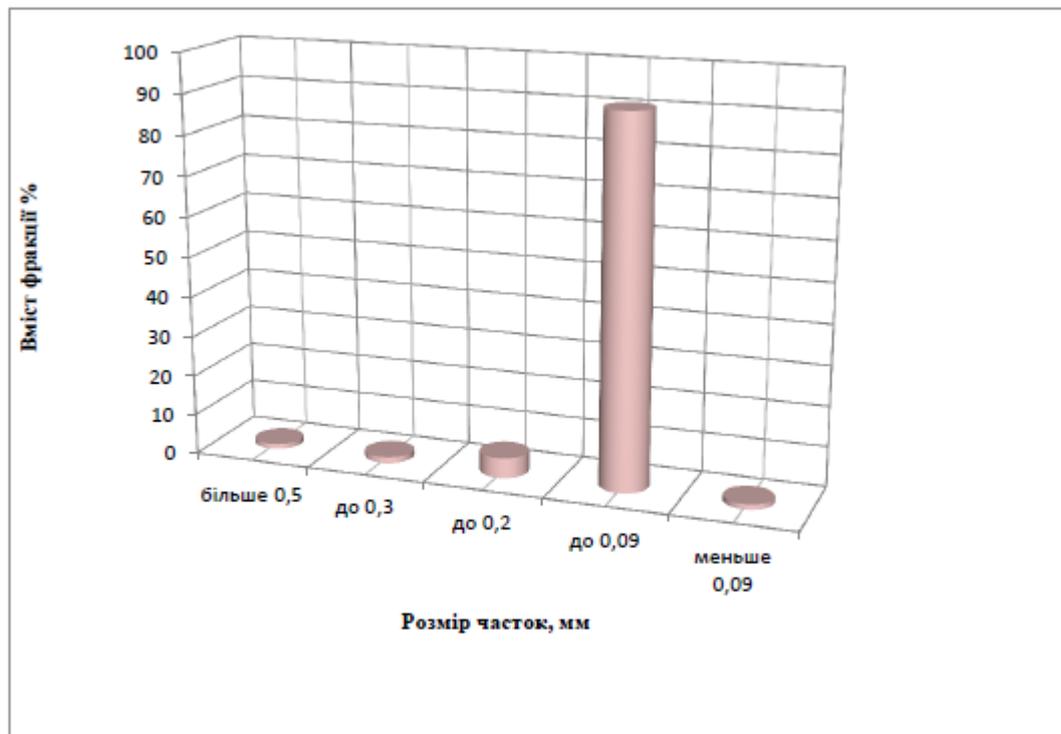


Рис. 3.2. Фракційний склад модифікованого порошку сухого екстракту півонії

Дані літератури свідчать, що рослинні екстракти мають суттєвий недолік - високу гігроскопічність. Тому нами проведено вивчення вологості вихідної субстанції та кінетики вологопоглинання субстанції при 45, 75, 100% відносної вологості повітря. Було встановлено, що вміст води субстанції становить 3,5%. При відносній вологості повітря 45% за 5 годин експерименту поглинання води становило 0,5%, при 75% вологості – 0,97% (рис.3.3), за 100% вологості – 1,95%.

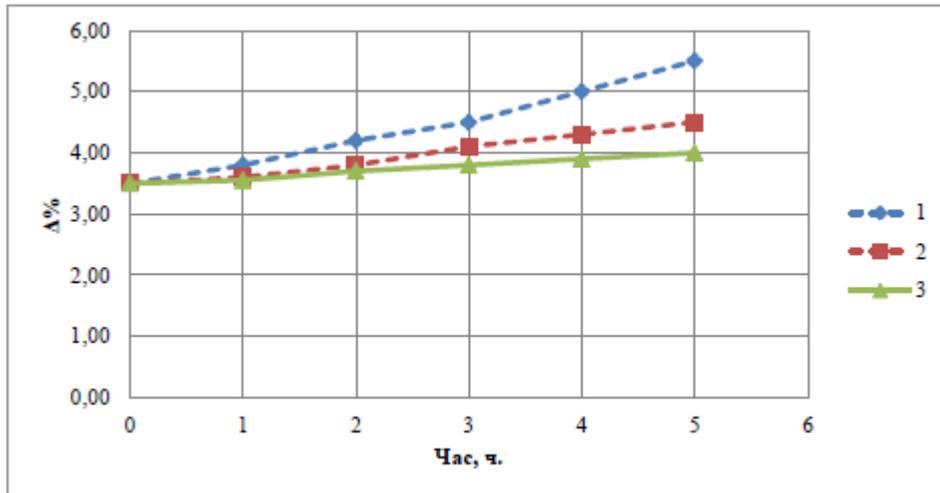


Рис. 3.3 Кінетика вологопоглинання субстанції при відносній вологості повітря: 1-45%, 2-75%, 3-100%.

Найбільший вплив та технологічний процес отримання таблеток мають фармако-технологічні характеристики субстанції [15,20]. Тому на наступному етапі досліджень ми вивчали плинність, кут природного укосу, пресування, насипну масу сухого екстракту. Результати представлені у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Фармако-технологічні властивості сухого екстракту півонії

Показники	Значення
Плинність, г/с	29,53±0,22
Кут природнього укосу, град	42,13±0,11
Насипна щільність, г/см ³	0,391±0,02
Щільність після усадки, г/см ³	0,453±0,04
Індекс Карра	27,50±0,45
Пресуємість, Н	14,50±0,43

Примітка: n=5, P= 95%

Як видно з даних таблиці, порошок володіє незадовільними фармако-технологічними властивостями - поганою плинністю та здатністю до пресування. Отримані результати свідчать про необхідність використання допоміжних речовин із груп, що зв'язують та ковзких при розробці складу таблеток [15,20].

3.2. Вивчення впливу допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості АФІ

На наступному етапі дослідження були приготовлені таблеткові маси, до складу яких були введені наповнювачі – Лудіфлеш®, ЕФ-мелт М®, Беретаб ODT 90 М та PRUV® у кількості 1%. Сухий екстракт півонії брали у кількості 0,15мг (згідно даних наукової літератури).

Таблиця 3.2

Фармакотехнологічні властивості сумішей сухого екстракту півонії

Наповнювач	Насипна щільність, г/см ³	Щільність після усадки, г/см ³	Плинність, г/с
Лудіфлеш®	0,54±0,02	0,73±0,04	48,55±0,11
ЕФ-мелт М®	0,50±0,43	0,63±0,02	36,11±0,22
Беретаб ODT 90 М	0,47±0,22	0,61±0,04	25,30±0,22

Примітка: n=5, P= 95%

Як видно з таблиці 3.2, додавання наповнювачів призвело до поліпшення технологічних властивостей субстанції. Найкраще покращує сипкість таблеткової маси Беретаб ODT 90 М. Далі було вивчено пресування даного зразка. Таблетки пресували на ексцентриковому таблетковому пресі з використанням матриці діаметром 11 мм. Встановлено, що пресування становить 50 Н, що відповідає вимогам ДФУ (для таблеток діаметром 11 мм

пресованість повинна становити 40Н) та час дезінтеграції в ротовій порожнині склав 20 секунд [5].

3.3. Обґрунтування коригента смаку у складі таблеток

Враховуючи той факт, що сухий екстракт півонії має трохи гіркий смак з солодкуватим присмаком, наступним етапом досліджень було обґрунтування вибору коригентів у складі лікарської форми. Як коригенти смаку нами були обрані фруктоза, стевія та лимонна кислота [15,20]. Поєднання солодкого смаку сорбіту, манітолу та кислого смаку кислоти лимонної дозволить надати таблеткам, що розробляються, приємний солодко-кислий смак і відчуття свіжості в ротовій порожнині. Концентрацію коригентів визначали експериментально. Для цього вивчали смакові властивості таблеток методом, запропонованим А.І. Тенцової. Склад зразків та отримані результати представлені у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Залежність смакових властивостей ОДТ від концентрації коригентів

№ зразка	Концентрація,%	Оцінка основного смаку
1	Фруктоза 10% Лимона кислота 5%	2,7±0,11
2	Фруктоза 20% Лимона кислота 5%	3,5±0,22
3	Фруктоза 30% Лимона кислота 5%	4,0±0,04
4	Стевія 10% Лимона кислота 5%	4,8±0,32
5	Стевія 20% Лимона кислота 5%	3,4±0,22
6	Стевія 30% Лимона кислота 5%	2,8±0,11

Примітка: n=5, P= 95%

Згідно з отриманими даними (табл. 3.3), найкращі значення індексу смаку мав зразок № 4, який мав приємний кисло-солодкий освіжаючий смак. Таким чином, до складу таблеток був включений стевія у кількості 10% і лимонна кислота в кількості 5%.

На підставі проведених досліджень було розроблено склад ородисперсних таблеток:

Склад	%	мг
Сухий екстракт півонії	– 35,5	– 0,150
Беретаб ODT 90 М	– 59,2	–0,250
Стевія	– 2,4	–0,010
Кислота лимонна	– 1,9	–0,008
<u>PRUV®</u>	– 1	–0,004
Маса таблетки	100	- 0,422г

3.4. Технологічний процес отримання ородиспергованих таблеток методом прямого пресування

Відповідно до вимог GMP процес отримання готових лікарських форм проводиться з дотриманням санітарних та гігієнічних вимог, які запобігають мікробному забрудненню препарату та забезпечують високу якість готового продукту. Тому технологічний процес починається з підготовки приміщень, обладнання та персоналу до роботи та складається з наступних стадій:

Стадія 1. Зважування та просіювання

На вагах відважують сухий екстракт півонії і допоміжні речовини Беретаб ODT 90 М, стевію, лимонну кислоту та PRUV® . Речовини просіюють через вібросито та поміщають у відповідні збірники.

Стадія 2. Змішування

Змішування проводять у змішувачі. Відважену та просіяну сировину завантажують вручну в змішувач. Перемішування проводять до однорідного розподілу речовин у змішувачі. Час перемішування складає 10 хвилин. Отриману масу вивантажують у збірник, приклеюють етикетку із зазначенням дати, номера серії, прізвища апаратника. Після цього суміш передають стадію «Таблетування та знепилення».

Стадія 3. Таблетування та знепилення

Перевіряють готовність до роботи таблетпреса. Вручну в лоток-живильник ротора завантажують таблеткова маса. Регулюється зусилля пресування. Відбирається проба таблеток щодо фармакотехнологічних тестів. Після отримання позитивного рішення лабораторії відділу контролю якості встановлюються граничні значення зусилля пресування. Встановлюється продуктивність таблетпреса 1300 табл./хв та проводиться таблетування серії препарату. У ході процесу проводиться контроль зовнішнього вигляду таблеток, їх геометричних параметрів, маси та фармако-технологічних параметрів. Отримані таблетки автоматично подаються на знепилювач та надходять до збірки. Закрита збірка забезпечується етикеткою із зазначенням найменування препарату, номера серії, кількості таблеток, дати, прізвища апаратника. Після отримання позитивного рішення відділу контролю якості таблетки передають на стадію фасування в блістери.

Стадія 4 Фасування таблеток у блістери

Таблетки фасують на автоматі блістерної упаковки. Контролюють якість упаковки, якість та кількість таблеток в упаковці, правильність маркування та штампу (номер серії, термін придатності). Відповідно до розробленої технології було складено технологічну схему виробництва ородиспергованих таблеток з сухим екстрактом півонії.

Стадія 5 Упаковка блістерів у пачки

На пакувальному столі продукцію в первинній упаковці разом з інструкціями до медичного застосування поміщають у картонні пачки з відповідним маркуванням.

Стадія 6. Упаковка пачок у групову тару

Після цього пачки поміщають у групову тару – коробки. Контролюють комплектність пачок, кількість пачок у коробці та правильність нанесеного маркування.

Технологічна схема виробництва ородисперсних таблеток представлена на рисунку 3.4. Показники якості розроблених таблеток представлені у таблиці 3.4

Таблиця 3.4

Фармако-технологічні показники якості розроблених ОДТ

Досліджуваний показник	Критерії прийнятності	Результати контролю якості
Опис	Опис світло-коричневого кольору, плоскоциліндричної форми, діаметром 11,0 мм	Відповідає
Середня маса та відхилення від неї	Відхилення від середньої маси не більше $\pm 5\%$	$0,501 \pm 0,011$ г
Стиранність	Не більше 1%	$0,8 \pm 0,2\%$
Стійкість до роздавлювання	Не менше 40 Н	$50 \pm 3,0$ Н
Час розпаду	Не більше 3 хв	20 сек.

Примітка: n=5, P= 95%

Як видно з таблиці 3.4, розроблені таблетки відповідають всім показниками якості [5,].

Технологічна схема промислового виробництва ОДТ

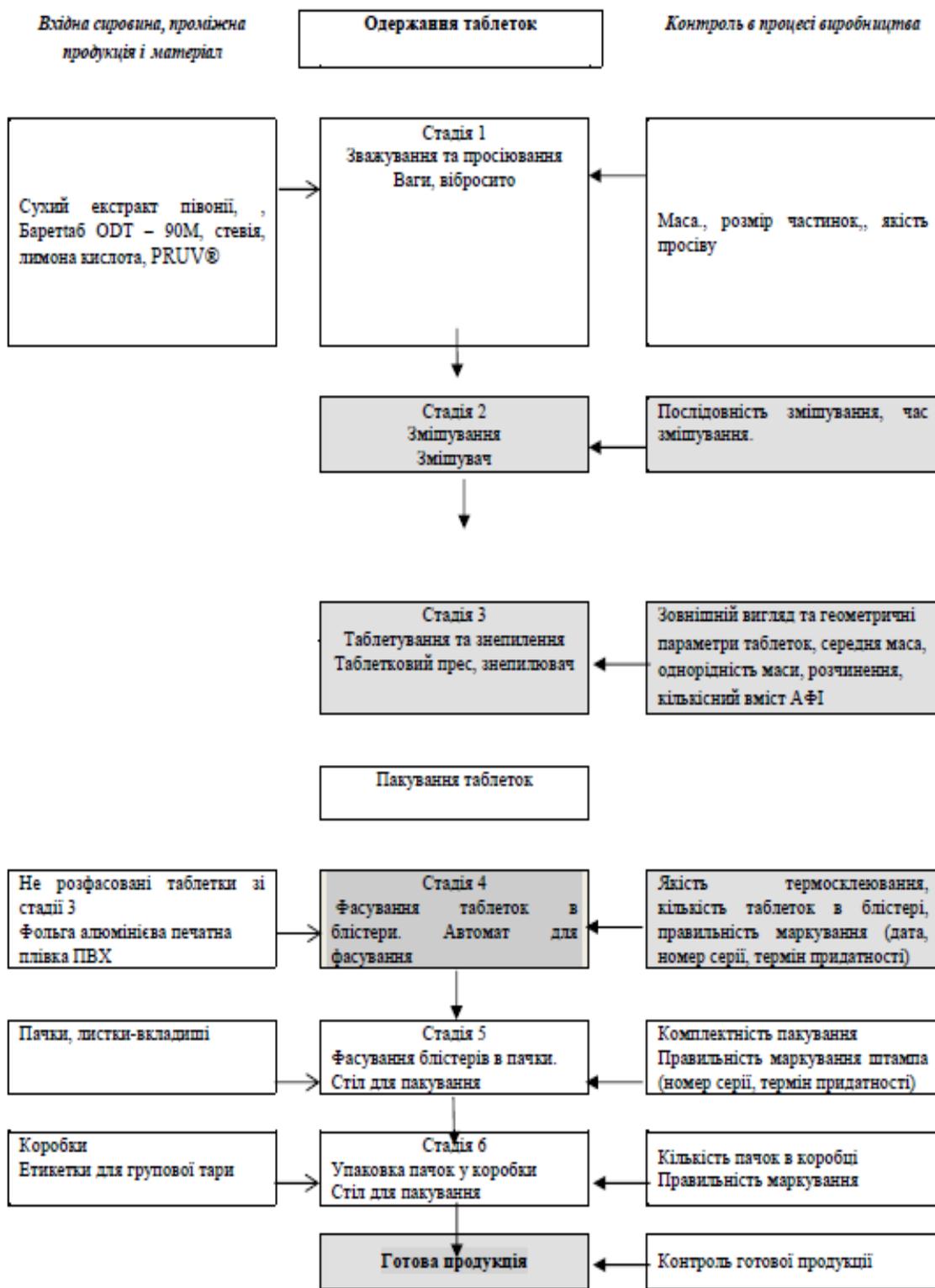


Рис. 3.4 Технологічна схема виробництва ородисперсних таблеток

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Проведено фізико-хімічні та фармакотехнологічні дослідження субстанції – сухого екстракту півонії. Встановлено, що субстанція має незадовільні показники сипкості та пресування.

2. Підібрано склад допоміжних речовин, який дозволив значно покращити значення сипучості субстанції, підвищити пресування та забезпечити необхідний час розпаду.

3. Розроблено технологію отримання таблеток методом прямого пресування, складено технологічну схему виробництва.

ВИСНОВКИ

1. З аналізу даних літератури встановлено, що стрес, неврози, порушення сну є актуальною проблемою сучасного суспільства.

2. Для лікування наслідків стресу перспективним є використання препаратів рослинного походження, які мають низку переваг над синтетичними.

3. На підставі аналізу даних літератури встановлено, що ородисперсні таблетки є перспективною лікарською формою, що має низку переваг, основна з яких – швидкість настання терапевтичного ефекту порівняно з традиційними таблетками.

4. Встановлено, що субстанція сухого екстракту півонії має незадовільні фармакотехнологічні властивості. Для їх корекції було підбрано склад допоміжних речовин, які забезпечили можливість отримання таблеток прямим пресуванням.

5. Розроблено технологію отримання таблеток методом прямого пресування та описано промислову технологію їх виробництва із зазначенням обладнання, що використовується.

6. Розроблені таблетки за всіма показниками якості відповідають вимогам ДФУ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аннамухамедова О. О., Аннамухамедов А. О. Лікарські рослини в таблицях та схемах : навч. посіб. Житомир : ЖДУ ім. І. Франка, 2016. 187 с.
2. Боярчук О. Д. Біохімія стресу : навч. посіб. для студентів вищ. навч. закл. Луганськ : ЛНУ ім. Т. Шевченка, 2013. 177 с.
3. Булах В. П. Стрес та його вплив на організм людини. *Медсестринство*. 2014. № 3. С. 1–15.
4. Використання оптимального носія в твердих дисперсних системах. *Фармацевтична галузь*. 2018. № 4. С. 106–108.
5. Державна Фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. Харків : РІРЕГ, 2001. 532 с. ; 1 допов. 2004. 494 с. ; 2 допов. 2008. 620 с. ; 3 допов. 2009. 280 с. ; 4 допов. 2011. 540 с.
6. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument> (дата звернення: 15.10.2025).
7. 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. Харків : Золоті сторінки, 2010. 600 с.
8. Козлова Ж. М. Швидкодиспергуємі оральні системи доставки. *Нова наука: від ідеї до результату* : зб. ст. Міжнар. наук.-практ. конф. Київ, 2015. С. 75–77.
9. Компендіум. Лікарські препарати. URL: <http://compendium.com.ua> (дата звернення: 17.10.2025).
10. Лікарські препарати України / А. Н. Беловол та ін. ; за ред. В. П. Черних, І. А. Зупанця. Харків : НФаУ : Золоті сторінки, 2005. 512 с.
11. Марцинчук Л. П. Поведінка та саморегуляція дитини в умовах стресу. Львів, 2021. 260 с.
12. Основи фармакогнозії і фітотерапії : навч. посіб. / Т. П. Гарник та ін. Житомир : Рута, 2015. 56 с.

13. Пітерсон Т. 101 спосіб впоратися з тривогою, страхом і панічними атаками. Київ : Наш формат, 2021. 240 с.

14. Про затвердження Переліків назв допоміжних речовин та барвників, що входять до складу лікарського засобу : Наказ МОЗ України від 19.06.2007 р. № 339. URL: <http://zakon.Rada.gov.ua/rada/show/v0339282-07#Text> (дата звернення: 23.10.2025).

15. Промислове виробництво твердих лікарських форм : метод. рек. до лабораторних занять / Є. В. Гладух та ін. Харків : НФаУ, 2012. 78 с.

16. Психологія стресу та стресових розкладів : навч. посіб. / уклад. О. Ю. Овчаренко. Київ : Ун-т «Україна», 2023. 226 с.

17. Стресостійкість : навч. посіб. / Н. М. Бардин та ін. ; за ред. Я. М. Когута. Львів : Львів. держ. ун-т внутрішніх справ, 2021. 204 с.

18. Сучасний стан досліджень таблетованих лікарських препаратів / Л. В. Вронська та ін. *Фармацевтичний часопис*. 2014. № 3. С. 105–112.

19. Таблетки, що диспергуються. *Державна Фармакопея України. Доповнення 3*. 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018.

20. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : в 2-х ч./ В. І. Чуєшов та ін. 2-ге вид., перероб. і допов. Харків : НФаУ : Оригінал, 2012. Ч. 1. 694 с.

21. Ушкалова О. В., Ілларіонова Т. С. Ефективність і безпека антидепресивних засобів рослинного походження. *Фарматека*. 2017. № 20(154). С. 10–14.

22. Фармакогнозія : базовий підруч. для студентів ВНЗ (фармацевт ф-тів.) IV рівня акредитації / В. С. Кисличенко та ін. Харків : НФаУ : Золоті сторінки, 2015. 736 с.

23. Фармацевтична енциклопедія / гол. ред. ради та авт. передм. В. П. Черних. 2-ге вид. Київ : Моріон, 2010. 1632 с.

24. Arora P., Sethi V. A. Orodispersible tablets: a comprehensive review. *International Journal of Research and Development in Pharmacy and Life Sciences*. 2013. Vol. 2. P. 270–284.

25. BERETab[™] The beginning of end of single excipient usage. *Express pharma journal*. 2019. Vol. 16(1). P. 129.

26. BARETab®: A Ready to use premixed, Coprocessed ingredient for DC formulation, www.sigachi.com Document no. WP/20/03/005.

27. Development and evaluation of orally disintegrating tablets (ODTs) containing ibuprofen granules prepared by hot melt extrusion / A. Gryczke et al. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2011. Vol. 86. P. 275–284.

28. European Pharmacopoeia. 9th ed. Strasbourg : Council of Europe, 2017.

29. Rysich V. Yu., Kryklyva I. O., Sichkar A. A. Prospects of creating orodispersible tablets based on medicinal plant raw materials. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : матеріали V Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 23 жовт. 2025 р. Харків : НФаУ, 2025. С. 200.

30. Steinberg M., Blecher L., Mercill A. From Inactive Ingredients to Pharmaceutical Excipients. *Pharm. Technol.* 2012. Vol. 25(7). P. 62–64.

ДОДАТКИ