

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
Кафедра аптечної та промислової технології ліків

ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
на тему: **«ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ**
ЗВ'ЯЗУВАЛЬНИХ РЕЧОВИН НА ПОКАЗНИКИ ЯКОСТІ
ТАБЛЕТОВАНИХ МАС»

Виконала: здобувач вищої освіти 3 курсу, групи 118Б2Б
напряму підготовки (спеціальності)
226 «Фармація, промислова фармація»
Освітня програма «Фармація»
Кобринович Анастасія Миколаївна

Керівник: к. фарм. н. Буткевич Т. А.

Рецензент: к.фарм.н., доцент Мацькевич К.В.

Київ-2024 рік

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	3
ВСТУП	4
ОСНОВНА ЧАСТИНА	6
Розділ 1. ТЕХНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ОДЕРЖАННЯ ТВЕРДИХ ФОРМ ВИПУСКУ НА ПРИКАДІ ПРЕСОВАНИХ ЛЬОДЯНИКІВ (огляд літератури).	6
Резюме	9
Розділ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.	11
2.1. Об'єкти дослідження	11
2.2. Характеристика активного фармацевтичного інгредієнту. Обґрунтування вибору.	14
2.3. Одержання таблетованих мас, їхні фармако- технологічні випробування.	17
Висновки до розділу 2	18
Розділ 3. ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ЗВ'ЯЗУВАЛЬНИХ РЕЧОВИН ЗВАЖАЮЧИ НА ПОКАЗНИКИ ЯКОСТІ ТАБЛЕТОВАНИХ МАС ПРЕСОВАНИХ ЛЬОДЯНИКІВ ІЗ ЕКСТРАКТОМ <i>GYMNEMA SYLVESTRE</i> .	20
Висновки до розділу 3	29
ВИСНОВКИ	31
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	32
ДОДАТКИ	38
SUMMARY	42

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФІ	-	Активний фармацевтичний інгредієнт
ГПМЦ	-	Гідроксипропілметилцелюлоза
ДФУ	-	Державна Фармакопея України
ЛЗ	-	Лікарський засіб
ЛФ	-	Лікарська форма
ПВП	-	Полівінілпіролідон
ТН	-	Торговельна назва

ВСТУП

Актуальність теми. Цукровий діабет є найбільш поширеним ендокринним захворюванням. Відпуск лікарських засобів (інсуліну) для лікування цукрового діабету в Україні здійснюється за електронними рецептами за програмою «Доступні ліки». Однак, підвищення якості життя таких хворих вимагає шляхів пошуку менш травматичних лікарських форм. Як допоміжний засіб терапії використання продуктів із екстрактом *Gymnema sylvestre* є обґрунтованим, зважаючи на його доведену у експериментах *in vitro* та клінічних дослідженнях здатність знижувати рівень глюкози, холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності у крові пацієнтів. *Gymnema sylvestre* внесено до фармакопеї Індії як лікарську рослину із антидіабетичною активністю. Вибір лікарської форми – пресованих льодяників, пояснюється їхньою можливістю максимізувати тривалість перебування та відповідно концентрацію активного інгредієнту на слизовій оболонці ротової порожнини.

Мета і завдання дослідження. Метою цієї роботи було обґрунтувати вибір зв'язувальних допоміжних речовин, дослідити їхній вплив на фармако-технологічні параметри таблеткових мас для одержання пресованих льодяників із екстрактом *Gymnema sylvestre*.

Завданнями дослідження було:

- проаналізувати джерела літератури (наукові публікації) щодо технологічних особливостей одержання пресованих льодяників;
- обрати допоміжні речовини для одержання якісної маси для таблетування;
- дослідити вплив зв'язувальних речовин на показники якості таблетованих мас для одержання пресованих льодяників із екстрактом *Gymnema sylvestre* та вивчити технологічні параметри їхньої якості.

Об'єкти дослідження – наукові публікації, екстракт *Gymnema sylvestre*, допоміжні речовини групи наповнювачів, зв'язуючих, антифрикційних та

коригентів смаку (запаху), таблеткові маси (гранулят) для одержання пресованих льодяників, експериментальні зразки пресованих льодяників.

Предмет дослідження – експериментальне обґрунтування вибору зв'язувальних речовин для одержання якісних пресованих льодяників із екстрактом *Gymnema sylvestre*.

Вирішення поставлених у роботі завдань вимагало використання наступних методів дослідження: узагальнення даних наукових публікацій; фармако-технологічні.

Новизна та значення одержаних результатів. Експериментально обґрунтовано вибір зв'язувальних речовин для одержання пресованих льодяників із екстрактом *Gymnema sylvestre* та запропоновано технологію виробництва методом пресування із попереднім вологим гранулюванням.

Апробація результатів дослідження. Фрагменти цієї кваліфікаційної випускної роботи обговорено на: науково-практичній конференції з міжнародною участю «Безперервний професійний розвиток фармацевтичних працівників: сучасний стан, проблеми та перспективи» (1-2 листопада 2023 р., м. Харків), міжнародній студентській науково-практичній конференції «Належні рішення для прогалин у фармації: відповідно до європейських пріоритетів» (23-24 листопада 2023 р., м. Львів), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку» (19-20 грудня 2023 р., м. Київ).

Публікації. Оpubліковано 3 тези доповідей.

Структура роботи. Випускна кваліфікаційна робота має загальноприйнятну структуру: вступ, 3 розділи, висновки та список використаних джерел. Роботу викладено на 43 сторінках, вона ілюстрована 3 таблицями та 7 рисунками, містить 42 літературних джерела, та summary.

ОСНОВНА ЧАСТИНА
РОЗДІЛ 1
ТЕХНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ОДЕРЖАННЯ ПРЕСОВАНИХ
ЛЬОДЯНИКІВ (огляд літератури)

Льодяники, як одні із представників твердих форм випуску лікарських засобів (ЛЗ), почали активно виготовлятися на початку ХХ століття, та на тепер не втрачають своєї популярності. Їхньою особливістю є можливість керування швидкістю всмоктування безпосередньо споживачем, адже саме пацієнт регулює процес розчинення лікарської форми (ЛФ) у ротовій порожнині [14].

Державна фармакопея України (ДФУ) визначає льодяники як тверду ЛФ, яка містить 1 або більше активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) у солодкій базисній основі, та яка застосовується шляхом розсмоктування у ротовій порожнині [1].

Отже, льодяники належать до групи оромукозних ЛЗ. Проте, порівнюючи із іншими представниками даної групи препаратів, перевагою льодяників є можливість максимізувати тривалість перебування та відповідно концентрацію АФІ на слизовій оболонці ротової порожнини, чого не можуть забезпечити спреї для горла, ополіскувачі для ротової порожнини тощо [10, 16]. Також, льодяники завдяки подовженому часу утримання в ротовій порожнині, можуть забезпечувати підвищення біодоступності активних речовин, а також зниження ризику подразнення шлунка, оминання ефекту «першого проходження» через печінку [2, 21, 33].

За способом одержання, складом та консистенцією льодяники класифікують на ті, що необхідно жувати, м'які, тверді цукеркові та пресовані льодяники [6].

Відповідна технологія та тип льодяника обирається зважаючи на властивості активних інгредієнтів ЛФ, а саме їхньої стійкості до впливу

високих температур, адже всі методики, за винятком пресування, вимагають хоча б на одному з етапів нагрівання суміші. Якщо діюча речовина є термолабільною, тобто чутливою до високих температур, льодяники готують методом пресування її суміші із допоміжними речовинами [14]. У цьому випадку готуються суміші таблетованих мас за загальними принципами їхнього одержання для таблеток. Відповідно, зважаючи на фармако-технологічні властивості маси, можливим є використання двох методик одержання твердої ЛФ – пряме пресування та пресування із попереднім зволоженням суміші [14].

Пресовані льодяники відрізняються від класичних таблеток показниками їхньої якості як готового продукту, і відповідно будуть відрізнятися і найменуваннями та кількісним вмістом основних груп допоміжних речовин та параметрами певних стадій технологічного процесу. До прикладу, пресовані льодяники не містять розпушуючих речовин у своєму складі. Зважаючи на тривале перебування у ротовій порожнині органолептичні властивості (смакові, запавні, тактильні) пресованих льодяників відіграють досить важливу роль, а отже обов'язковими складовими ЛФ будуть ароматизатори та смакові добавки [10, 13].

Допоміжними речовинами, що знайшли своє застосування у технології пресованих льодяників є:

- цукри та цукрозамінники: цукроза, декстроза, лактоза, ізомальт, аспартам;
- без цукрові носії: маніт, сорбіт, поліетиленгліколь (ПЕГ) 6000, ПЕГ 8000;
- наповнювачі: дикальцію фосфат, кальцію карбонат, мікрокристалічна целюлоза;
- зв'язуючі речовини без цукрові: метилцелюлоза, полівінілпіролідон, желатин, трагакант, гуарова камедь;
- цукровмісні зв'язуючі речовини: цукровий сироп, кукурудзяний сироп;

- антифрикційні речовини: каліцію стеарат, магнію стеарат, кислота стеаринова, тальк, натрію стеарилфумарат, магнію алюмометасилікат, гліцеролу дибегенат;
- ароматизатори;
- барвники [2, 6, 14, 16].

Обираючи метод без гранулювання таблеткових мас пресування здійснюють з використання важкого компресійного обладнання при високому тиску. Таким чином одержують льодяники із дуже високими показниками міцності (стійкості до роздавлювання) [6, 12].

Технологія попереднього вологого гранулювання суміші використуваних інгредієнтів полягає у першочерговому одержанні необхідної фракції цукрів або цукрозамінників з наповнювачами, подальше зволоження суміші розчинами зв'язуючих компонентів. Також, можливим шляхом отримання гранул є змішування АФІ з наповнювачами, та використання розчинів цукрів у якості зволожуючих агентів. Вологу масу пропускають через сито гранулятора з діаметром отворів від 2 до 8 мм, сушать (параметри сушіння підбираються індивідуально, зважаючи на наявність чи відсутність термолабільного АФІ у складі гранул). Висушені гранули підлягають калібруванню – можливе додаткове подрібнення – пропускання маси через сита гранулятора з діаметром отворів 1-3 мм. Готові гранули змішують із ковзними речовинами, ароматизаторами перед безпосереднім пресуванням на таблеткових машинах. На цьому ж етапі можливим є додавання АФІ, якщо його властивості не дозволяють витримувати температурний режим сушіння вологих гранул [6, 14].

Критичними параметрами виробництва на етапі одержання грануляту є забезпечення необхідного розміру частинок АФІ, величини гранул, залишкового вмісту води у них [13].

Складові компоненти, технологічні параметри виробництва повинні бути підібрані таким чином, щоб забезпечити досить повільне розчинення

ЛФ (для уникнення вимивання діючих речовин слиною), але при цьому не надто тривале, щоб забезпечити необхідний рівень комплаєнсу споживача продукції.

Резюме:

1. Пресовані льодяники належать до групи оромукозних ЛЗ, що дозволяють забезпечувати як місцеву так і загальну дію препарату.
2. Вибір допоміжних речовин, параметрів технологічного процесу здійснюється з урахуванням властивостей термолабільного АФІ.
3. Якісний готовий продукт – пресовані льодяники повинні володіти високою стійкістю до роздавлювання, забезпечувати досить довготривале перебування у ротовій порожнині, і при цьому тривалість розсмоктування ЛФ має задовольняти необхідний комплаєнс пацієнта.

Інформаційні матеріали цього розділу було опубліковано [40, 41, 42]:

1. Butkevych T.A., Kobrynovych A.M. Investigation of the binders' impact on the technological parameters of tablet masses for *Gymnema sylvestre* extract's compressed lozenges. *Безперервний професійний розвиток фармацевтичних працівників: сучасний стан, проблеми та перспективи*: матер. наук.-практ. конференції з міжнар. участю, присвяченої 30-річчю заснування Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (1-2 листопада 2023 р., м. Харків). Х.: Вид-во НФаУ, 2023. С. 252-253 с.
2. Kobrynovych A.M., Butkevych T.A. Investigation of the binders' impact on the average weight and hardness of *Gymnema sylvestre* extract's compressed lozenges. *Належні рішення для прогалін у фармації: відповідно до європейських пріоритеті*: збірник наукових праць Міжнар. студ. наук.-практ. конференції (м. Львів. 23-24 листопада 2023 р.). Львів: Видавництво Львівської політехніки, 2023. С.24-25.

3. Kobrynovych A., Butkevych T., Polova Zh. Features of compressed lozenges technology. *Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку*: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 25-річчю фармацевт. ф-ту Нац. мед. ун-ту імені О. О. Богомольця (19-20 груд. 2023 р. м. Київ). Київ, 2023. С.305-306.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Об'єкти дослідження

Для розробки препарату у формі пресованих льодяників використовували наступні об'єкти дослідження:



екстракт *Gymnema sylvestre* (KAN Phytochemicals Pvt. Ltd., Індія).

Коричнево-жовто-зелений дрібний порошок із специфічним запахом, розчинний у воді.



ізомальт (BENEO ST-M, Німеччина)



мікрокристалічна целюлоза
(МКЦ) 102 - VIVAPUR® 102
(J. Rettenmaier & Sohne,
Німеччина)



магнію стеарат (ТОВ НВП
«Електрогазохім», Україна),



ментол (Hugestone Enterprise
Co.Ltd, Китай),



желатин (Weishardt International, Словаччина),



полівінілпіролідон (ПВП) К30 (Qingdao Fengchen Technology and Trade Co., Ltd, Китай),



ПВП К 90 – PolyViscol™ К90 (Boai NKY Pharmaceuticals Ltd., Китай),

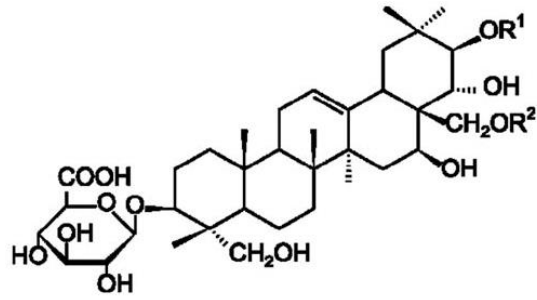


гідроксипропілметилцелю-
лоза (ГПМЦ),

вода очищена.

2.2. Характеристика активного фармацевтичного інгредієнту.
Обґрунтування вибору.

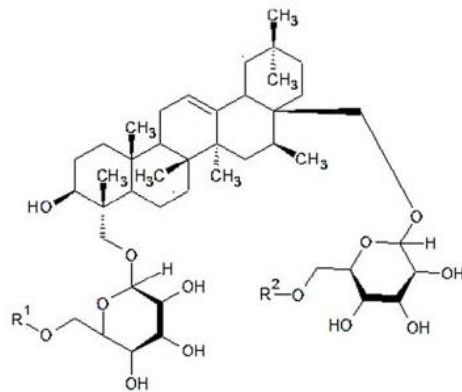
За допомогою хроматографічних методів дослідження було встановлено наявність важливих біологічно активних речовин у лікарській рослинній сировині *Gymnema sylvestre*: стигмастеролу та тритерпеноїдних сапонінів (рис. 2.1). Сполуки стигмастеролу володіють антидіабетичною, гіпоглікемічною, антиоксидантною та ін. властивостями. Тритерпеноїдні сапоніни також продемонстрували антидіабетичний потенціал у деяких наукових дослідженнях [36].



Gymnemic acid types	R1	R2
Gymnemic acid I	Tigloyl	Ac
Gymnemic acid II	2-methylbutyryl	Ac
Gymnemic acid III	2-methylbutyryl	H
Gymnemic acid IV	Tigloyl	H

Рис. 2.1. Тритерпеноїдні сапоніни *Gymnema sylvestris* [20]

Основними біологічними компонентами *Gymnema sylvestris* є олеананові сапоніни – гімнамінові кислоти та гімнамазапоніни (рис. 2.2.).



Gymnemasaponin Types	R1	R2
Gymnemasaponin II	H	H
Gymnemasaponin IV	Glc	H
Gymnemasaponin V	Glc	Glc

Glc= β -D-glucopyranosyl

Рис. 2.2. Тритерпеноїдні сапоніни *Gymnema sylvestris* [34]

Загальновідомим фармакологічним ефектом *Gymnema sylvestris* є її антидіабетична активність [23, 31-33, 36].

Дослідження *in vitro* показують здатність водного екстракту [3, 26], етанольного екстракту [9, 11] знижувати рівень глюкози у крові щурів лінії Wister albino, які мають алоксан-індукований діабет та стрептозотоцин-індукований діабет. Також доведеною є здатність екстрактів підвищувати рівень секреції інсуліну у мишачих клітинах та острівцях Лангерганса людини [4, 19, 27]. У літературі містяться відомості щодо здатності екстрактів *Gymnema sylvestre* та окремо виділених біологічно активних речовин до зниження рівня тригліцеридів, холестерину, маси тіла [7, 9, 11, 28-30].

Клінічні дослідження показують значне зниження рівня глюкози крові ($p < 0.05$) [4, 5, 15, 17, 18], холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності у крові пацієнтів [18, 35], зниження маси тіла людини [23, 24, 35].

Механізм цукрознижувальної активності *Gymnema sylvestre* схематично було зображено Khan et al. (2019) та наведено на рис. 2.3.

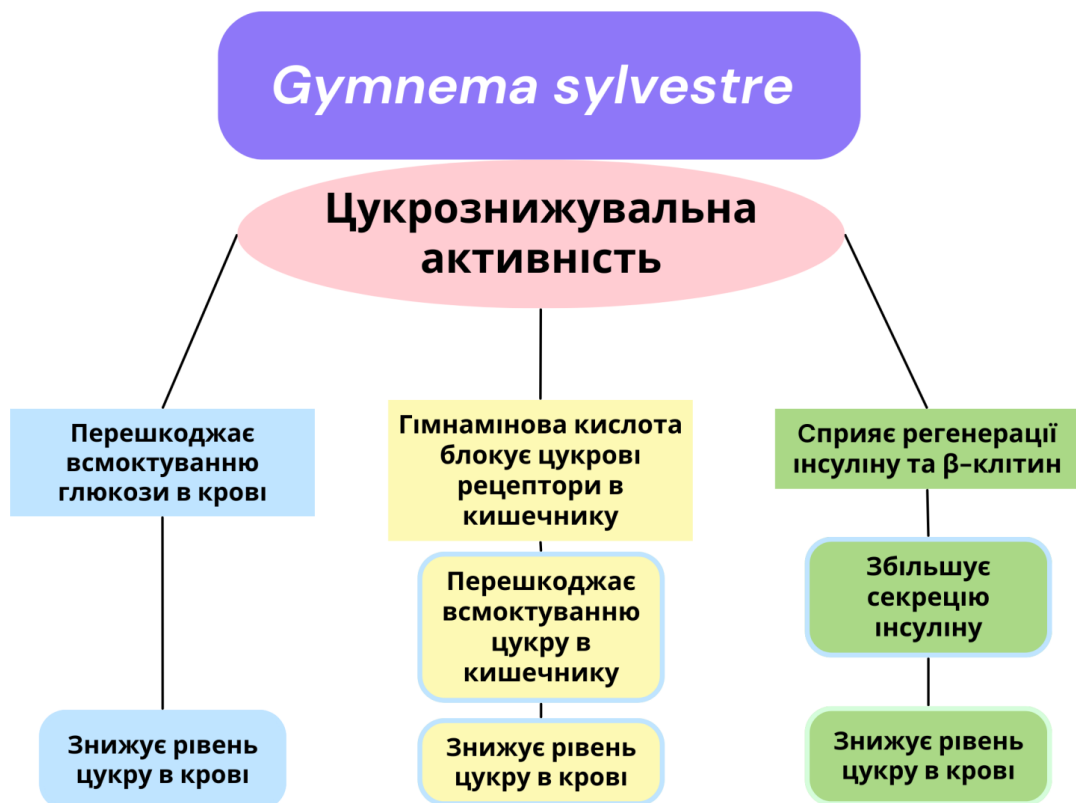


Рис. 2.3. Механізм цукрознижувальної активності *Gymnema sylvestre* за Khan et al. (2019) [36]

Gymnema sylvestre включена до Індійської фармакопеї як протидіабетична рослина [36].

Варто також зазначити, що окрім антидіабетичного ефекту, *Gymnema sylvestre* проявляє антимікробну, антиоксидантну, антиаритмічну, протизапальну, гепатопротекторну, протиракову активності [23, 25, 32, 36, 37]. Цікавим є те, що екстракт *Gymnema sylvestre* показав антимікробну активність проти *Streptococcus mutans*, а отже володіє протикарієсною дією [8].

2.3. Одержання таблетованих мас, їхні фармако-технологічні випробування.

Для одержання пресованих льодяників було обрано метод пресування із попереднім зволоженням. Подрібнені та просіяні крізь сита ізомальт та МКЦ 102 ретельно змішували до утворення однорідної суміші. Просіяний екстракт *Gymnema sylvestre* поступово додавали до наважки наповнювачів, перемішували протягом 30 хв. Розчини зволожуючих компонентів готували окремо: 15 %-ий водний розчин желатину, 3 %-ий водний розчин полівінілпіролідону (ПВП) К30, 3 %-ий водний розчин ПВП К90, 2 %-ий водний розчин гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ). До зразків таблеткових мас розчини зв'язувальних речовин вводили у кількості, що відповідала 3 %, 4 % та 5 %. Вологу масу пропускали через сито гранулятора з діаметром отворів 4 мм, та піддавали висушуванню конвективним методом при температурі 35 °С протягом 8 годин. Одержані гранули повторно пропускали через сито гранулятора з діаметром отворів 1 мм. Одержану після калібрування (через сито № 355) фракцію гранул змішували з магнію стеаратом та ментолом. Таблеткові маси пресованих льодяників підлягали пресуванню на ексцентриковому настільному ручному таблетковому пресі TDP-0 з пуансоном з пласкою поверхнею при максимальному тиску.

Проводили визначення *фармако-технологічних параметрів* таблетованої маси:

- насипна густина до та після усадки (визначення проводили для 100,0 таблеткової маси, одержаної після гранулювання та змішування із магнію стеаратом та ментолом);
- індекс Карра, коефіцієнт Гауснера (розраховували за відповідними формулами, використовуючи одержані значення насипної густини до та після усадки);
- вологість (визначення проводили для 3,0 г наважки таблеткової маси, яку висушували при температурі 100 °С до постійної маси, вологість розраховували за відповідною формулою) [1];

та *фармако-технологічних параметрів* пресованих льодяників:

- однорідність маси (10 пресованих льодяників зважували на терезах електронних, усі визначені показники мають перебувати у межах $\pm 5\%$),
- стійкість до роздавлювання (використовували 10 пресованих льодяників) [1].

Висновки до розділу 2

1. Вказано, які допоміжні речовини було використано для одержання таблеткових мас пресованих льодяників.

2. Наведено коротку характеристику АФІ – екстракту *Gynnetta sylvestre*. Обґрунтовано його вибір як діючої речовини для розробки пресованих льодяників.

3. Описано методику одержання таблеткових мас пресованих льодяників, вказано фармако-технологічні випробування для контролю їхньої якості.

Інформаційні матеріали цього розділу було опубліковано [40, 41]:

1. Butkevych T.A., Kobrynovych A.M. Investigation of the binders' impact on the technological parameters of tablet masses for *Gymnema sylvestre* extract's compressed lozenges. *Безперервний професійний розвиток фармацевтичних працівників: сучасний стан, проблеми та перспективи*: матер. наук.-практ. конференції з міжнар. участю, присвяченої 30-річчю заснування Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (1-2 листопада 2023 р., м. Харків). Х.: Вид-во НФаУ, 2023. С. 252-253 с.

2. Kobrynovych A.M., Butkevych T.A. Investigation of the binders' impact on the average weight and hardness of *Gymnema sylvestre* extract's compressed lozenges. *Належні рішення для прогалін у фармації: відповідно до європейських пріоритеті*: збірник наукових праць Міжнар. студ. наук.-практ. конференції (м. Львів. 23-24 листопада 2023 р.). Львів: Видавництво Львівської політехніки, 2023. С.24-25.

РОЗДІЛ 3
ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ЗВ'ЯЗУВАЛЬНИХ РЕЧОВИН
ЗВАЖАЮЧИ НА ПОКАЗНИКИ ЯКОСТІ ТАБЛЕТОВАНИХ МАС
ПРЕСОВАНИХ ЛЬОДЯНИКІВ ІЗ ЕКСТРАКТОМ *Gymnema*
SYLVESTRE

Для одержання пресованих льодяників було обрано метод пресування із попереднім зволоженням суміші, технологію якого адаптовано, зважаючи на передбачувану термолабільність активного інгредієнту – екстракту *Gymnema sylvestre*. Оптична мікроскопія екстракту показала, що порошок є анізодіаметричним, різноосьовим із шорохуватою поверхнею, різної геометричної форми та розміру (рис. 3.1.), отже, прогнозовано матиме погану плинність та потребує технологічних прийомів її покращення.

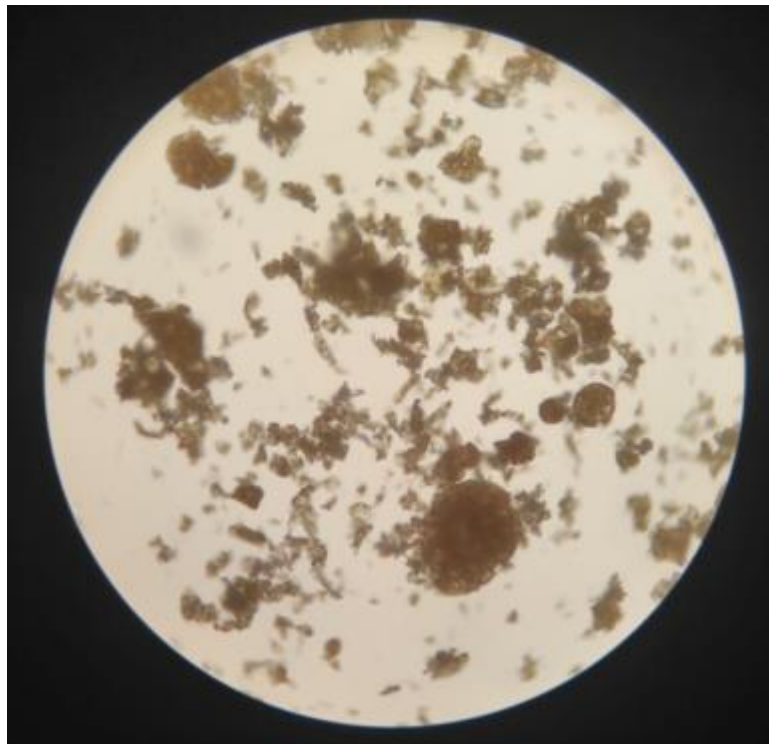


Рис. 3.1. Оптична мікроскопія екстракту *Gymnema sylvestre* (збільшення у 100 разів)

Основу таблетованих мас складали суміш ізомальту та МКЦ 102 у співвідношенні 1:1 з екстрактом *Gymnema sylvestre*, яку зволожували різними розчинами зв'язувальних речовин, пропускали через сито гранулятора з діаметром отворів 4 мм, та піддавали висушуванню конвективним методом при температурі 35 °С протягом 8 годин. Одержані гранули повторно пропускали через сито гранулятора з діаметром отворів 1 мм. Одержану після калібрування (на поверхні сита №355) фракцію гранул змішували з магнію стеаратом та ментолом.

Складові таблетованих мас наведено у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Складові таблетованих мас для одержання пресованих льодяників у розрахунку на 100,0 г проміжного продукту

Зразки	Інгредієнти	Ізомальт	МКЦ 102	СЕ	15 % водний розчин желатину	3 % водний розчин ПВП К30	3 % водний розчин ПВП К90	2 % водний розчин ГПМЦ	Магнію стеарат	Ментол
№1	45,99	45,99	45,99	4,0	3,0	-	-	-	1,0	0,01
№2					-	3,0	-	-		
№3					-	-	3,0	-		
№4					-	-	-	3,0		
№5	45,50	45,50	45,50		4,0	-	-	-		
№6					-	4,0	-	-		
№7					-	-	4,0	-		
№8					-	-	-	4,0		
№9	45,00	45,00	45,00		5,0	-	-	-		
№10					-	5,0	-	-		
№11					-	-	5,0	-		
№12					-	-	-	5,0		

Примітка: СЕ – сухий екстракт *Gymnema sylvestre*

Таблетовану масу піддавали аналізу на фармако-технологічні показники якості – насипну густину до та після усадки, індекс Карра, коефіцієнт Гауснера та вологість (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Фармако-технологічні параметри таблеткових мас з екстрактом

Gymnema sylvestre

Зразки	Параметри	Насипна густина г/мл	Насипна густина після усадки, г/мл	Індекс Карра, %	Коефіцієнт Гауснера	Вологість, %
№1		0,43	0,51	15,69	1,19	5,56
№2		0,38	0,44	13,64	1,16	5,22
№3		0,46	0,54	14,81	1,13	4,88
№4		0,44	0,50	12,00	1,14	4,96
№5		0,38	0,45	15,56	1,18	5,12
№6		0,42	0,49	14,29	1,17	5,32
№7		0,48	0,52	7,69	1,08	4,85
№8		0,44	0,50	12,00	1,14	5,24
№9		0,38	0,44	13,64	1,16	5,56
№10		0,36	0,40	10,00	1,11	5,21
№11		0,46	0,50	8,00	1,09	4,46
№12		0,48	0,52	7,69	1,08	4,63

Одержані показники фармако-технологічних параметрів вказують на те, що усі розчини зв'язувальних речовин у трьох досліджуваних концентраціях (3, 4 та 5 %) дозволяють сформувати гранули, які після відповідного сушіння та калібровки володіють хорошими та, навіть, відмінними показниками плинності.

Варто зауважити, що використання 15 % водного розчину желатину показує дещо гірші показники у порівнянні з розчинами ПВП К30 та К90, а також розчином ГПМЦ, а саме значення коефіцієнту Гауснера 1,19 (для 3 % розчину зв'язувальної речовини), 1,18 (для 4 % розчину зв'язувальної речовини) та 1,16 (для 5 % розчину зв'язувально речовини) відповідають задовільному, хорошому (на межі із задовільним) та хорошему значенню плинності. Це можна пояснити надмірним зволоженням суміші розчином желатину.

Найкращі показники одержано при залучені в експеримент у кількості 4 % зв'язувального компоненту: 3 % водного розчину ПВП К90, 2 % водного розчину ГПМЦ, та у кількості 5 % зв'язувального компоненту: 3 % водного розчину ПВП К30, 3 % водного розчину ПВП К90, 2 % водного розчину ГПМЦ. Усі вони показали значення досліджуваних показників, які відповідають відмінній плинності відповідно до шкали. До того ж, кількість відсіву при калібровці на ситі № 355 для даних зразків була мінімальною, не більше 8 % від загальної маси грануляту.

На рис. 3.2 наведено таблеткові маси для одержання пресованих льодяників з з екстрактом *Gymnema sylvestre*.



Експериментальний
зразок № 1
(містить 3 % 15 %-го
водного розчину
желатину) на поверхні
сита № 355

Експериментальний
зразок № 6
(містить 4 % 3 %-го
водного розчину ПВП
K30) на поверхні сита №
355

Експериментальний
зразок № 11
(містить 5 % 3 %-го
водного розчину ПВП
K90) на поверхні сита №
355

Рис. 3.2. Таблеткова маса для одержання пресованих льодяників з екстрактом
Gymnema sylvestre

Також таблеткові маси пресованих льодяників підлягали пресуванню на ексцентриковому настільному ручному таблетковому пресі TDP-0 з пуансоном з пласкою поверхнею. Одержані пресовані льодяники мали середню масу ~500 мг (0,5 г) та стійкість до роздавлювання у межах від 98 до ~ 250 Н (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Фармако-технологічні параметри пресованих льодяників з екстрактом *Gymnema sylvestre*

Зразки	Зв'язувальний компонент	Фармако-технологічні показники, що досліджувалися	
		Середня маса, мг	Стійкість до роздавлювання, Н
№1	15 % водний розчин желатину (3%)	0,502 ± 0,0016	98 ± 5
№2	3 % водний розчин ПВП К30 (3%)	0,504 ± 0,0018	99 ± 8
№3	3 % водний розчин ПВП К90 (3%)	0,501 ± 0,0012	112 ± 12
№4	2 % водний розчин ГПМЦ (3%)	0,502 ± 0,0014	123 ± 8
№5	15 % водний розчин желатину (4%)	0,499 ± 0,0016	111 ± 6
№6	3 % водний розчин ПВП К30 (4%)	0,505 ± 0,0015	126 ± 11
№7	3 % водний розчин ПВП К90 (4%)	0,501 ± 0,0019	214 ± 14
№8	2 % водний розчин ГПМЦ (4%)	0,504 ± 0,0012	186 ± 16
№9	15 % водний розчин желатину (5%)	0,498 ± 0,0011	116 ± 21
№10	3 % водний розчин ПВП К30 (5%)	0,502 ± 0,0014	146 ± 4
№11	3 % водний розчин ПВП К90 (5%)	0,502 ± 0,0012	248 ± 9

№12	2 % водний розчин ГПМЦ (5%)	0,505 ± 0,0018	223 ± 12
-----	-----------------------------	-------------------	----------

За показником середньої маси усі зразки відповідали вимогам ДФУ щодо однорідності маси, та були у межах ± 5 %. Найкращу стійкість до роздавлювання пресованих льодяників забезпечує використання 5 % 3 %-го водного розчину ПВП К90 (248 Н). Найнижче значення стійкості пресованих льодяників до роздавлювання одержували при застосуванні 3 % 15 %-го водного розчину желатину (98 Н).

Таким чином, результати проведених експериментальних досліджень, дозволяють стверджувати, що використання 3 % водного розчину ПВП К90 у якості зв'язувального компоненту у кількості 5 % дозволяє одержати таблеткову масу, що володіє відмінною плинністю та спресовується з утворенням однорідних за показником середньої маси та найміцніших за показником стійкості до роздавлювання пресованих льодяників з екстрактом *Gymnema sylvestre*.

Отже, для одержання якісних таблеткових мас та міцних пресованих льодяників запропоновано наступний склад (у розрахунку на 1 пресований льодяник масою $\sim 0,5$ г) (рис. 3.3):

- ізомальт	0,225
- VIVAPUR® 102 (МКЦ 102)	0,225
- сухий екстракт <i>Gymnema sylvestre</i>	0,02
- 3 % водний розчин PolyViscol™ К90 (ПВП К90)	0,025
- магнію стеарат	0,005
- ментол	0,00005



Рис. 3.3. Пресовані льодяники з екстрактом *Gynema sylvestre*

Технологічну блок-схему виробництва пресованих льодяників наведено на рис. 3.4. Блок-схему було розроблено у відповідності до загальноприйнятих вимог із вказівкою технологічного обладнання, використання якого дозволяє забезпечити виконання певної стадії технологічного процесу.

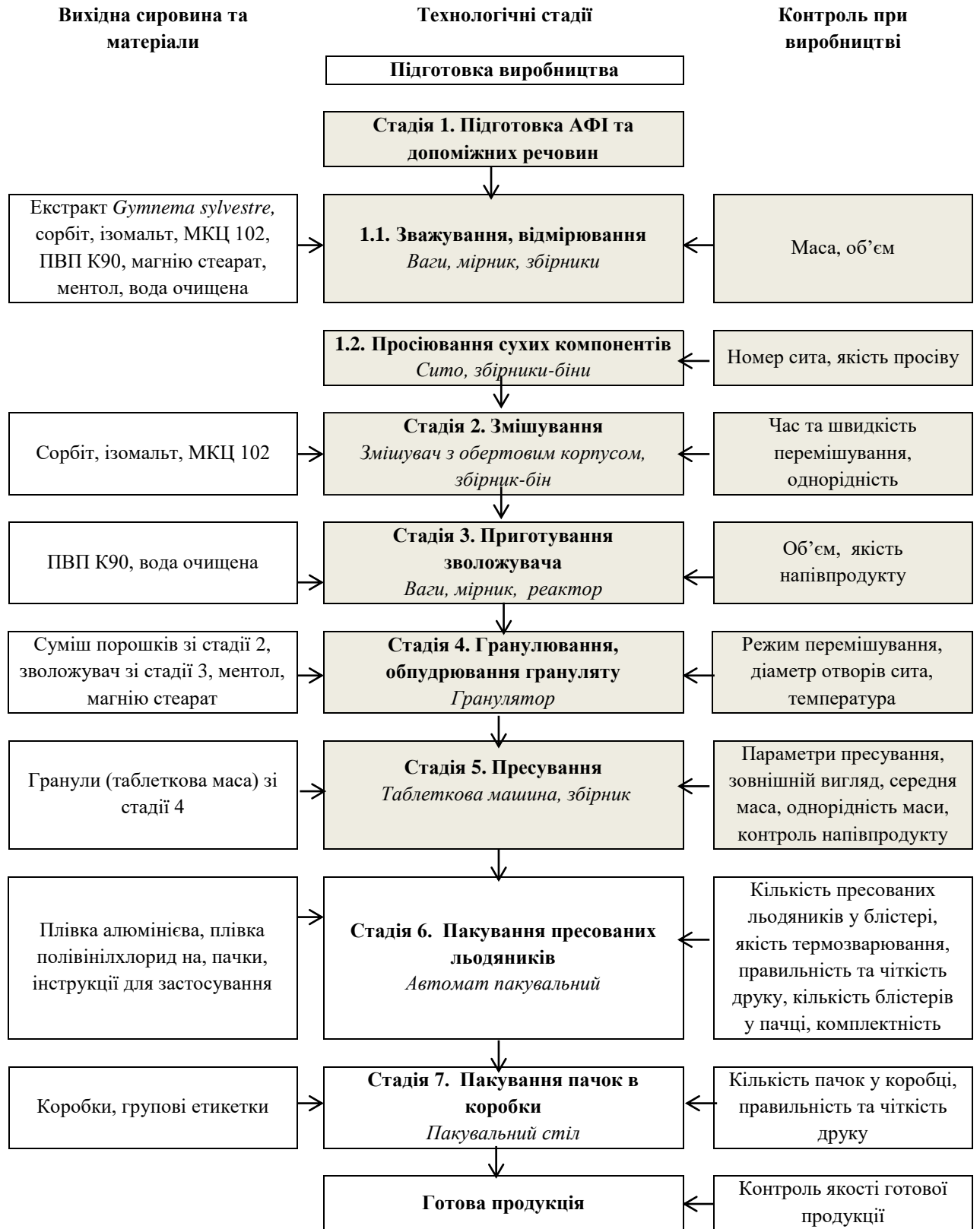


Рис. 3.4. Технологічна блок-схема одержання пресованих льодяників з екстрактом *Gymnema sylvestre*

Висновки до розділу 3:

1. Сформовано 12 експериментальні зразків таблеткових мас для одержання пресованих льодяників з екстрактом *Gymnema sylvestre*.
2. У якості зв'язувальних компонентів використано 15 %-ий водний розчин желатину, 3 %-ий водний розчин ПВП К30, 3 %-ий водний розчин ПВП К90, 2 %-ий водний розчин ГПМЦ. До зразків таблеткових мас розчини зв'язувальних речовин вводили у кількості, що відповідала 3 %, 4 % та 5 %.
3. Експериментальні зразки таблеткових мас досліджували за показниками насипної густини до та після усадки, індексу Карра, коефіцієнта Гауснера, вологості.
4. Таблеткові маси після пресування підлягали аналізу на показники середньої маси та однорідності маси, а також стійкості до роздавлювання.
5. У якості зв'язувальної речовини обрано 3 % водний розчин ПВП К90 у кількості 5 %.
6. Запропоновано технологічну блок-схему промислового виробництва пресованих льодяників з екстрактом *Gymnema sylvestre*.

Інформаційні матеріали цього розділу було опубліковано [40, 41]:

1. Butkevych T.A., Kobrynovych A.M. Investigation of the binders' impact on the technological parameters of tablet masses for *Gymnema sylvestre* extract's compressed lozenges. *Безперервний професійний розвиток фармацевтичних працівників: сучасний стан, проблеми та перспективи*: матер. наук.-практ. конференції з міжнар. участю, присвяченої 30-річчю заснування Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (1-2 листопада 2023 р., м. Харків). Х.: Вид-во НФаУ, 2023. С. 252-253 с.
2. Kobrynovych A.M., Butkevych T.A. Investigation of the binders' impact on the average weight and hardness of *Gymnema sylvestre* extract's compressed lozenges. *Належні рішення для прогалін у фармації: відповідно до*

європейських пріоритеті: збірник наукових праць Міжнар. студ. наук.-
практ. конференції (м. Львів. 23-24 листопада 2023 р.). Львів:
Видавництво Львівської політехніки, 2023. С.24-25.

ВИСНОВКИ

1. Проаналізовано джерела літератури (наукові публікації) щодо технологічних особливостей одержання пресованих льодяників.
2. Обрано допоміжні речовин для формування 12 експериментальних зразків таблеткових мас для одержання пресованих льодяників. Усі вони були сталими за найменуваннями та вмістом екстракту, наповнювачів, антифрикційних компонентів, та коригентів. Як зв'язувальні речовини використовували 15 %-ий водний розчин желатину, 3 %-ий водний розчин ПВП К30, 3 %-ий водний розчин ПВП К90, 2 %-ий водний розчин ГПМЦ, які вводили до експериментальних зразків у кількості, що відповідала 3 %, 4 % та 5 % від загальної маси.
3. Досліджено вплив зв'язувальних речовин на показники якості таблеткових мас для одержання пресованих льодяників із екстрактом *Gymnema sylvestre*, вивчено технологічні параметри їхньої якості: насипну густину до та після усадки, індекс Карра, коефіцієнт Гауснера, вологість. Результати проведених експериментальних досліджень, дозволяють стверджувати, що використання 3 % водного розчину ПВП К90 у якості зв'язувального компоненту у кількості 5 % дозволяє одержати таблеткову масу, що володіє відмінною плинністю та спресовується з утворенням однорідних за показником середньої маси та найміцніших за показником стійкості до роздавлювання пресованих льодяників з екстрактом *Gymnema sylvestre*.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Державна Фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Х. : Державне підприємство: Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів, 2015. Т. 1. 1128 с.
2. Яковенко О. В. Розробка складу та технології твердої лікарської форми з гліцином седативної дії: дис. докт. філос.: 226 – Фармація, промислова фармація. Харків, 2021. 179 с.
3. Ahmed, A. B., Rao, A., and Rao, M. (2010). In vitro callus and in vivo leaf extract of *Gymnema sylvestre* stimulate β -cells regeneration and anti-diabetic activity in Wistar rats. *Phytomedicine* 17 (13), 1033–1039. doi: 10.1016/j.phymed.2010.03.019
4. Al-Romaiyan, A., Liu, B., Asare-Anane, H., Maity, C. R., Chatterjee, S. K., Koley, N., et al. (2010). A novel *Gymnema sylvestre* extract stimulates insulin secretion from human islets In vivo and In vitro. *Phytother. Res.* 24 (9), 1370–1376. doi: 10.1002/ptr.3125
5. Baskaran, K., Ahamath, B. K., Shanmugasundaram, K. R., and Shanmugasundaram, E. R. B. (1990). Antidiabetic effect of a leaf extract from *Gymnema sylvestre* in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients. *J. Ethnopharmacol.* 30 (3), 295–305. doi: 10.1016/0378-8741(90)90108-6
6. Choursiya, S., & Andheriya, D. (2018). Review on lozenges. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 8(6-A), 124-128.
7. Daisy, P., Eliza, J., and Farook, K. A. (2009). A novel dihydroxy gymnemic triacetate isolated from *Gymnema sylvestre* possessing normoglycemic and hypolipidemic activity on STZ-induced diabetic rats. *J. Ethnopharmacol.* 126 (2), 339–344. doi: 10.1016/j.jep.2009.08.018

8. Devi, B. P., Ramasubramaniaraja, R. (2010). Pharmacognostical and antimicrobial screening of *Gymnema sylvestre* R.Br, and evaluation of Gurmar herbal tooth paste and powder, composed of *Gymnema sylvestre* R.Br, extracts in dental caries. *Int. J. Pharma. Bio. Sci.* 1, 1–16.
9. Dholi, S. K., and Raparla, R. K. (2014). In vivo anti-diabetic evaluation of gymnemic acid in streptozotocin induced rats. *J. Pharm. Innov.* 3 (7), 82–86
10. Dizhichenko, O. O. Features of the development and evaluation of compressed lozenges / O. O. Dizhichenko, T. Ye. Kolisnyk, O. A. Ruban // *Topical issues of new medicines development : матеріали XXVII Міжнар. наук.-практ. конф. молодих учених та студентів, м. Харків, 8-10 квіт. 2020 р. – Харків : НФаУ, 2020. С. 112-114.*
11. Fatani, A. J., Al-Rejaie, S. S., Abuohashish, H. M., Al-Assaf, A., Parmar, M. Y., Ola, M. S., et al. (2015). Neuroprotective effects of *Gymnema sylvestre* on streptozotocin-induced diabetic neuropathy in rats. *Exp. Ther. Med.* 9 (5), 1670–1678. doi: 10.3892/etm.2015.2305
12. Garg, R. A. J. E. E. V., Kaur, S. H. A. R. A. N. P. R. E. E. T., Ritika Khatoon, S., & Naina Verma, H. (2020). A complete and updated review on various types of drug delivery systems. *Int. J. Appl. Pharm.*, 12(4).
13. Gavan, A., Toiu, A. M., TAMAȘ, M., & TOMUȚĂ, I. (2017). Dry rose petal extracts and compressed lozenges: formulation and NIR–Chemometric quantification of active principles. *Farmacia.*, 65, 577-583.
14. Gopale, O., Jethawa, S., & Shelke, S. (2022). Medicated lozenges: a review. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development*, 10(2), 129-134.
15. Kashima, H., Eguchi, K., Miyamoto, K., Fujimoto, M., Endo, M. Y., AsoSomeya, N., et al. (2017). Suppression of Oral Sweet Taste Sensation with *Gymnema sylvestre* Affects Postprandial Gastrointestinal Blood Flow and Gastric Emptying in Humans. *Chem. Senses* 42 (4), 295–302. doi: 10.1093/chemse/bjw126

16. Kini, R., Rathnanand, M., & Kamath, D. (2011). Exploring the use of Isomalt as the tooth friendly sugar substitute in the formulation of Salbutamol sulfate compressed tablet Lozenges. *Int J Pharm Tech Res*, 3(3), 1375-81.
17. Kumar, S. N., Mani, U. V., and Mani, I. (2010). An Open Label Study on the Supplementation of *Gymnema sylvestre* in Type 2 Diabetics. *J. Die. Suppl.* 7 (3), 273–282. doi: 10.3109/19390211.2010.505901
18. Li, Y., Zheng, M., Zhai, X., Huang, Y., Khalid, A., Malik, A., et al. (2015). Effect of *Gymnema sylvestre*, *Citrullus colocynthis* and *Artemisia absinthium* on blood glucose and lipid profile in diabetic human. *Acta Pol. Pharm.* 72, 981–985
19. Liu, B., Asare-Anane, H., Al-Romaiyan, A., Huang, G., Amiel, S. A., Jones, P. M., et al. (2009). Characterisation of the Insulinotropic Activity of an Aqueous Extract of *Gymnema sylvestre* in Mouse β -Cells and Human Islets of Langerhans. *Cell. Physiol. Biochem.* 23 (1–3), 125–132. doi: 10.1159/000204101].
20. Liu, H., Kiuchi, F., Tsuda, Y. (1992). Isolation and Structure Elucidation of Gymnemic Acids, Antisweet Principles of *Gymnema sylvestre*. *Chem. Pharm. Bull.* 40 (6), 1366–1375.
21. Parit, S., Chougule, P., & Patil, S. K. Formulation and phytochemical characterization of antidiabetic compressed tablet lozenges from *Acacia arabica*: a review. *IJP*, 2021; Vol. 8(10): 423-431.
22. Porchezian, E., Dobriyal, R. M. (2003). An overview on the advances of *Gymnema sylvestre*: chemistry, pharmacology and patents. *Pharmazie* 58 (1), 5–12. doi: 10.1002/chin.200319223
23. Pothuraju, R., Sharma, R. K., Chagalamarri, J., Jangra, S., & Kumar Kavadi, P. (2014). A systematic review of *Gymnema sylvestre* in obesity and diabetes management. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 94(5), 834-840.

24. Preuss, H. G., Garis, R. I., Bramble, J. D., Bagchi, D., Bagchi, M., Rao, C. V., and Satyanarayana, S. (2005). Efficacy of a novel calcium/potassium salt of (-)-hydroxycitric acid in weight control. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* 25 (3), 133–144
25. Rachh, P. R., Patel, S. R., Hirpara, H. V., Rupareliya, M. T., Rachh, M. R., Bhargava, A. S., ... & Modi, D. C. (2009). In vitro evaluation of antioxidant activity of *Gymnema sylvestre* r. br. leaf extract. *Rom. J. Biol. Plant Biol*, 54(2), 141-148.
26. Sathya, S., Kokilavani, R., and Gurusamy, K. (2008). Hypoglycemic effect of *Gymnema sylvestre* (retz.), R. Br leaf in normal and alloxan induced diabetic rats. *Anc. Sci. Life* 28 (2), 12–14.
27. Shenoy, R. S., Prashanth, K. V., and Manonmani, H. K. (2018). In vitro antidiabetic effects of isolated triterpene glycoside fraction from *Gymnema sylvestre*. *J. Evid. Based Complement. Altern. Med.* 2018, 1–12. doi: 10.1155/2018/7154702
28. Shigematsu, N., Asano, R., Shimosaka, M., and Okazaki, M. (2001). Effect of administration with the extract of *Gymnema sylvestre* R. Br leaves on lipid metabolism in rats. *Biol. Pharm. Bull.* 24 (6), 713–717. doi: 10.1248/bpb.24.713
29. Shigematsu, N., Asano, R., Shimosaka, M., and Okazaki, M. (2001). Effect of long term-administration with *Gymnema sylvestre* R. BR on Plasma and Liver Lipid in Rats. *Biol. Pharm. Bull.* 24 (6), 643–649. doi: 10.1248/bpb.24.643
30. Singh, D. K., Kumar, N., Sachan, A., Lakhani, P., Tutu, S., Nath, R., et al. (2017). Hypolipidaemic effects of *Gymnema sylvestre* on high fat diet induced dyslipidaemia in wistar rats. *J. Clin. Diagn. Res.* 11 (5), FF01–FF05. doi: 10.7860/JCDR/2017/27430.9859
31. Thakur, G. S., Sharma, R., Sanodiya, B. S., Pandey, M., Prasad, G. B. K. S., & Bisen, P. S. (2012). *Gymnema sylvestre*: an alternative therapeutic agent

- for management of diabetes. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2(12), 001-006.
32. Tiwari, P., Mishra, B. N., & Sangwan, N. S. (2014). Phytochemical and pharmacological properties of *Gymnema sylvestre*: an important medicinal plant. *BioMed research international*, 2014.
33. Yadav, S., Nand, P., & Gupta, R. K. (2015). Formulation and phytochemicals characterization of polyherbal (*Tinospora cordifolia*, *Gymnema sylvestre*, *Pterocarpus marsupium* and *Acacia arabica*) antidiabetic compressed tablet lozenges. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 4(2), 244-253.
34. Ye, W., Zhang, Q., Liu, X., Che, C., Zhao, S. (2000). Oleanane saponins from *Gymnema sylvestre*. *Phytochemistry* 53 (8), 893–899. doi: 10.1016/S0031-9422(99)00483-5
35. Zuñiga, L. Y., González-Ortiz, M., and Martínez-Abundis, E. (2017). Effect of *Gymnema sylvestre* administration on metabolic syndrome, insulin sensitivity, and insulin secretion. *J. Med. Food* 20 (8), 750–754. doi: 10.1089/jmf.2017.0001
36. Khan, F., Sarker, M. M. R., Ming, L. C., Mohamed, I. N., Zhao, C., Sheikh, B. Y., ... & Rashid, M. A. (2019). Comprehensive review on phytochemicals, pharmacological and clinical potentials of *Gymnema sylvestre*. *Frontiers in pharmacology*, 10, 1223.
37. Triveni, K. B., Lakshmi, V. K., Shashidhara, S., & Anitha, S. (2012). *Gymnema Sylvestre*: a comprehensive review. *Pharma Science Monitor*, 3(4)
38. Державний реєстр лікарських засобів <http://www.drlz.com.ua/>
39. АТС-класифікація <https://compendium.com.ua/uk/atc/>
40. Butkevych T.A., Kobrynovych A.M. Investigation of the binders' impact on the technological parameters of tablet masses for *Gymnema sylvestre* extract's compressed lozenges. *Безперервний професійний розвиток*

- фармацевтичних працівників: сучасний стан, проблеми та перспективи*: матер. наук.-практ. конференції з міжнар. участю, присвяченої 30-річчю заснування Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (1-2 листопада 2023 р., м. Харків). Х.: Вид-во НФаУ, 2023. С. 252-253 с.
41. Kobrynovych A.M., Butkevych T.A. Investigation of the binders' impact on the average weight and hardness of *Gymnema sylvestre* extract's compressed lozenges. *Належні рішення для прогалін у фармації: відповідно до європейських пріоритеті*: збірник наукових праць Міжнар. студ. наук.-практ. конференції (м. Львів. 23-24 листопада 2023 р.). Львів: Видавництво Львівської політехніки, 2023. С.24-25.
42. Kobrynovych A., Butkevych T., Polova Zh. Features of compressed lozenges technology. *Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку*: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 25-річчю фармацевт. ф-ту Нац. мед. ун-ту імені О. О. Богомольця (19-20 груд. 2023 р. м. Київ). Київ, 2023. С.305-306.

Додатки

Список публікацій

1. Butkevych T.A., Kobrynovych A.M. Investigation of the binders' impact on the technological parameters of tablet masses for *Gymnema sylvestre* extract's compressed lozenges. *Безперервний професійний розвиток фармацевтичних працівників: сучасний стан, проблеми та перспективи*: матер. наук.-практ. конференції з міжнар. участю, присвяченої 30-річчю заснування Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (1-2 листопада 2023 р., м. Харків). Х.: Вид-во НФаУ, 2023. С. 252-253 с.
2. Kobrynovych A.M., Butkevych T.A. Investigation of the binders' impact on the average weight and hardness of *Gymnema sylvestre* extract's compressed lozenges. *Належні рішення для прогалин у фармації: відповідно до європейських пріоритеті*: збірник наукових праць Міжнар. студ. наук.-практ. конференції (м. Львів. 23-24 листопада 2023 р.). Львів: Видавництво Львівської політехніки, 2023. С.24-25.
3. Kobrynovych A., Butkevych T., Polova Zh. Features of compressed lozenges technology. *Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку*: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 25-річчю фармацевт. ф-ту Нац. мед. ун-ту імені О. О. Богомольця (19-20 груд. 2023 р. м. Київ). Київ, 2023. С.305-306.

30 років
ІТФКФ

CERTIFICATE №006

certifies that

Kobrynovych A.M.

took part in the scientific and practical conference with international participation, dedicated to the 30th anniversary of the founding of the Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists of the National University of Pharmacy

CONTINUOUS PROFESSIONAL DEVELOPMENT OF PHARMACEUTICAL EMPLOYEES: CURRENT STATUS, PROBLEMS AND PROSPECTS

6 hours long (0.2 ECTS credits)

Achieved program learning outcomes::

- Demonstrate innovation and leadership in professional activities resulting in increased motivation and ability to learn and grow professionally.
- Adapt and modify existing scientific approaches to specific situations of professional activity.

Acting rector
of the National University of Pharmacy



Alla KOTVITSKA

Director
of the Institute for Advanced Training of NUPh

Aleksandr PIMINOV

Kharkiv, 01.11.2023





LVIV POLYTECHNIC NATIONAL UNIVERSITY

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ "ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА"



NOVEMBER 23-24, 2023, LVIV, UKRAINE
23-24 Листопада, Львів, Україна

CERTIFICATE

СЕРТИФІКАТ

THIS IS TO CERTIFY THAT
ЦИМ ЗАСВІДЧУЄТЬСЯ, ЩО

Anastasiia KOBRYNOVYCH

HAS PARTICIPATED IN INTERNATIONAL STUDENT SCIENTIFIC AND PRACTICAL CONFERENCE

"Good solutions for gaps in Pharmacy: in line with the European priorities"

ВЗЯВ(ЛА) УЧАСТЬ У МІЖНАРОДНІЙ СТУДЕНТСЬКІЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНІЙ КОНФЕРЕНЦІЇ
«Належні рішення для прогалин у фармації: відповідно до Європейських пріоритетів»

VICE-RECTOR FOR SCIENTIFIC RESEARCH OF LPNU, ASSOC. PROF.
ПРОРЕКТОР З НАУКОВОЇ РОБОТИ НУЛП, ПРОФ.



IVAN DEMYDOV
ІВАН ДЕМИДОВ



Co-funded by the European Union



FEATURES OF COMPRESSED LOZENGES TECHNOLOGY

Kobrynovych A., Butkevych T., Polova Zh.

Department of Pharmacy and industrial technology of drugs

Bogomolets National Medical University

Kyiv, Ukraine

Introduction. Lozenges emerged as a prominent solid dosage form in the early twentieth century and continue to enjoy popularity. Their distinctive feature lies in the consumer's direct control over the absorption rate, as the patient manages the dissolution of the dosage form in the oral cavity. According to the State Pharmacopoeia of Ukraine, lozenges are defined as solid medications comprising one or more active pharmaceutical ingredients in a sweet base, administered through resorption in the oral cavity.

The purpose of the study. To analyze scientific publications and systematize data on the composition and features of the technology for the production of compressed lozenges as a solid dosage form.

Research methods. Analysis and systematization of data.

305

Results. In comparison to other oromucosal medicines, lozenges offer a unique advantage in maximizing the duration and concentration of active pharmaceutical ingredients on the oral mucosa, a feature not achievable by throat sprays or mouthwashes.

The selection of appropriate technology and lozenge type depends on the properties of the drug's active ingredients. For instance, if the active ingredient is thermolabile, the lozenge is prepared by compressing when heavy compression equipment is employed at high pressure. Preliminary wet granulation technology involves obtaining the required fraction of sugars or sweeteners with fillers first, followed by moistening the mixture with solutions of binding components.

The selection of constituent components and production parameters aims to ensure that the lozenge's dissolution occurs at an optimal pace—slow enough for efficacy but not excessively prolonged to meet consumer expectations. Compressed lozenges differ from classical tablets in terms of their qualities as finished products, the names and quantities of main excipient groups, and specific parameters at various stages of the technological process.

Excipients employed in the technology of compressed lozenges encompass sugars and sugar substitutes, sugar-free carriers, fillers, sugar-free and sugar-containing binders, antifriction agents, flavorings, and colorants.

Conclusions. Compressed lozenges are a promising dosage form for pharmaceutical development, providing both local and systemic effects on the patient's body.

SUMMARY

Kobrynovych Anastasiia
COMPARATIVE STUDY OFF BINDERS' IMPACT ON THE
QUALITY INDICATORS OF TABLET MASSES

The department of pharmacy and industrial technology of drugs

Scientific supervisor: PhD (Pharmacy) Butkevych T.A.

Keywords: bulk density, tapped density, flow characteristics, *Gymnema sylvestre* extract, compressed lozenges

Introduction. Diabetes mellitus is the most common endocrine disease. Medicines (insulin) for the treatment of diabetes mellitus in Ukraine are dispensed by electronic prescriptions under the Affordable Medicines programme. However, improving the quality of life of such patients requires finding ways to develop less traumatic dosage forms. The use of products with *Gymnema sylvestre* extract as an adjunctive therapy is reasonable, given its proven ability to reduce glucose, cholesterol, triglycerides, low and very low density lipoproteins in patients' blood in *in vitro* experiments and clinical studies. *Gymnema sylvestre* is listed in the Indian Pharmacopoeia as a medicinal plant with antidiabetic activity. The choice of the dosage form – compressed lozenges – is explained by their ability to maximise the duration of stay and, accordingly, the concentration of the active ingredient on the oral mucosa.

Materials and Methods. Scientific publications, *Gymnema sylvestre* extract, excipients from the fillers, binders, antifriction and flavour (odour) corrigents group, tablet masses (granulates) for the production of compressed lozenges, experimental samples of compressed lozenges were the objects of this study. Research methods: generalisation of data from scientific publications; content analysis of open information from the State Register of Medicines of Ukraine and instructions for medical use in the segment of compressed solid dosage forms intended for oral absorption; pharmaco-technological.

Results. In comparison to other oromucosal medicines, lozenges offer a unique advantage in maximizing the duration and concentration of active pharmaceutical ingredients on the oral mucosa, a feature not achievable by throat sprays or mouthwashes. The selection of appropriate technology and lozenge type depends on the properties of the drug's active ingredients. Compressed lozenges differ from classical tablets in terms of their qualities as finished products, the names and quantities of main excipient groups, and specific parameters at various stages of the technological process.

It is proposed to produce compressed lozenges by compressing with preliminary wet granulation method. 12 formulations of the stable composition of

the excipients were formed to obtain the tablet mass samples. Formulations differed in the names of binders and their quantitative content. The tablet masses were formed with a mixture of isomalt and microcrystalline cellulose 102 (in a 1:1 ratio) with *Gymnema sylvestre* dry extract. This mixture was moistened with various solutions of binders (in three concentrations (3, 4 and 5 %)). The fraction of granules obtained after calibration was mixed with magnesium stearate and menthol. Relative humidity, bulk density, tapped density were determined. The use of PVP K30, PVP K90 and hypromellose aqueous solutions in quantity of 5 % makes it possible to obtain tablet masses with excellent fluidity, which has a significant impact on the compressing of solid dosage forms.

The tablet masses were pressed on an eccentric tabletop manual tablet press TDP-0 with a flat-face punch at maximum pressure. Mass uniformity (average weight) and lozenges hardness were determined. All formulations passed the test for their mass uniformity evaluation. The determined average weight was within $\pm 5\%$ for each formulation, so they were found to be within the Pharmacopeia limits. The highest hardness of compressed was provided by the use of 3% aqueous solution of PVP K90 (248 N) in the amount of 5%. The lowest value of compressed lozenges` hardness was obtained when using a 15% aqueous solution of gelatin (98 N) in the amount of 3%.

Conclusions. The comparative study off binders` impact on the quality indicators of tablet masses for *Gymnema sylvestre* extract`s compressed lozenges was made. The results of the experimental studies suggest that the use of a 3 % aqueous solution of PVP K90 as a binder in the amount of 5 % allows to obtain a tablet mass with excellent fluidity and pressing with the formation of homogeneous in terms of average weight and the strongest in terms of hardness compressed lozenges with *Gymnema sylvestre* extract.