

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ
КАФЕДРА АПТЕЧНОЇ ТА ПРОМИСЛОВОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ**

Випускна кваліфікаційна робота
на тему

«Технологічні дослідження густого екстракту пирію повзучого»

Виконав: здобувачка вищої освіти 3 курсу, Б1Б

напрямку підготовки (спеціальності)

22 Охорона здоров'я

(шифр і назва напрямку підготовки, спеціальності)

226 «Фармація, промислова фармація»

(назва освітньої програми)

Слесар М.В.

Керівник к.фарм.н., доцент, Козіко Н.О.

Рецензент : к.фарм.н., доцент, Чолак І.С.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	4
ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1 ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА РОСЛИННІЙ ОСНОВІ	7
1.1 Технологічні властивості отримання екстрактів	7
1.2 Пирій повзучий – перспективна рослина для виготовлення лікарських засобів	14
Висновки до розділу 1	24
РОЗДІЛ 2 ОБ’ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	25
2.1 Об’єкти дослідження	25
2.2 Методи дослідження	26
2.2.1 Методи фармако–технологічних досліджень властивостей маси для таблетування та обробка результатів	26
Висновки до розділу 2	32
РОЗДІЛ 3 РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ ПИРІЮ ПОВЗУЧОГО ЕКСТРАКТУ	33
3.1 Визначення оптимальних умов та способу одержання пирію повзучого екстракту	33
3.3 Вибір якісних факторів з метою розробки складу та технології таблеток з пирію повзучого екстрактом	
3.4 Розробка оптимального складу та технології таблеток пирію повзучого	
Висновки до розділу 3	
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт;
- БАР – біологічно-активні речовини;
- ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я;
- ДФУ – Державна Фармакопея України;
- ЛЗ – лікарський засіб;
- ЛП – лікарський препарат;
- ЛРС – лікарська рослинна сировина;
- ЛФ – лікарська форма;
- МПЕ – математичне планування експерименту;
- РП – рослинний препарат;
- АТС – Anatomical Therapeutic Chemical.

SUMMARY

Slesar M.V. "Technological studies of dense extract of *Elytrigia repens*"

Department of Drug Technology

Scientific supervisor: Koziko N.O.

Keywords: capsules, dry extract of *Elytrigia repens*, pharmaco-technological properties

Introduction. The graduation thesis is devoted to the theoretical justification of the composition and experimental development of a rational technology of a medicinal drug in the form of tablets for the treatment and prevention of lung diseases (cough).

Presented and analyzed modern data from literary sources regarding the chemical composition of creeping wheatgrass and its use in pharmaceutical and medical practice. The perspective of this medicinal plant raw material as an active biogenic substance in the development of a new domestic medicinal product in the form of tablets has been proven. The well-founded prospect of developing a new encapsulated agent for the treatment and prevention of lung diseases based on the extract of creeping wheat.

Generalized data, which take into account the individuality of approaches to the development of oral solid medicinal products, pharmaco-technological studies of plant extract in combination with auxiliary substances, determine the technology of manufacturing an oral therapeutic and preventive agent in the form of tablets and affect the quality, stability and therapeutic activity of the finished drug.

Materials and methods. The choice of methods used for physico-chemical, pharmaco-technological tests, research, as well as the conditions of their conduct and statistical processing of the results is substantiated.

Experimental research was carried out on the justification of the composition and technology of the production of tablets in industrial conditions. The selection of active substances in the composition of the tablet was carried out on the basis of data from modern literary sources and conducted own experimental studies. Based on the latest justified expediency of using the extract of creeping wheat, which has anti-inflammatory and immunomodulating effects.

Results. Crystallographic analysis of creeping wheat extract was carried out by scanning electron microscopy using a digital microscope "XSM-20" manufactured by the

company "Ningbo Sunny Instruments" (China). It was established that the studied fractions of powders, due to the isodiametric shape of their particles, have optimal flow values and meet the requirements of the DFU.

Вступ

З кожним роком кількість синтетичних препаратів для лікування кашлю збільшується, але не менш важливими і споживаними залишилися фітопрепарати.

Перспективною сировиною є пирій повзучий (*Elytria repens*, який володіє достатніми відхаркувальними, антибактеріальними та антиексудативні властивості, і так як українські виробники на фармацевтичному ринку препарати на основі даної сировини відсутні, саме тому розширення асортимент актуальною є розробка таблеток на основі густого екстракту пирію повзучого, що дозволить розширити асортимент лікарських засобів вітчизняного ринку для лікування та профілактики легневих захворювань та покращити доступність препаратів.

Мета і завдання дослідження

Мета роботи – фармако-технологічні дослідження таблеток на основі густого екстракту пирію повзучого для лікування кашлю при легневих захворюваннях.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- проаналізувати та систематизувати дані джерел літератури щодо проблеми фармакотерапії легневих захворювання (кашлю) в Україні, групи відхаркувальних засобів на основі нефармакопейної рослинної сировини ;
- провести аналіз асортименту засобів цієї групи для обґрунтування доцільності створення таблетованої лікарської форми з відхаркувальною дією на основі пирію повзучого екстракту густого;
- використовуючи фармако-технологічні методи, вивчити вплив екстракту на властивості мас для таблетування і показники якості таблеток на основі пирію повзучого екстракту густого;
- розробити оптимальний склад і технологію таблеток на основі пирію повзучого екстракту густого.

Об'єкти дослідження – густий екстракт пирію повзучого, маса для

таблетування.

Предмет дослідження – теоретичне та експериментальне обґрунтування складу, розробка технології таблетованої лікарської форми на основі густого екстракту пирію повзучого.

Апробація результатів роботи та публікації. Результати роботи викладенні та обговоренні на: IV Міжнародній науково-практичній internet-конференції (Харків, 2023).

РОЗДІЛ 1

ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА РОСЛИННІЙ ОСНОВІ

1.1 Сучасний стан одержання рослинних екстрактів та особливості технології твердих лікарських форм на їх основі

В останні десятиліття великої популярності у лікуванні великої кількості захворювань великої популярності засоби на основі рослинної сировини. За статистичними даними, майже 70 % населення планети все більше віддають перевагу препаратам рослинного походження, а за оцінками фахівців у найближчі десятиліття частка таких препаратів, що виготовляються з рослин, буде збільшуватися у загальних обсягах споживання лікарських засобів [20].

Зростання споживання засобів з лікарських рослин і препаратів на їх основі, пояснюється, що при правильному дозуванні побічні ефекти мінімальні, достатньо доступні та високоефективні, а також постійно покращується якість та гарантується безпечність таких лікарських засобів за рахунок сучасного устаткування.

Перспектива достатньої кількості ресурси, простота культивування, роблять лікарську рослинну сировину дуже привабливою при розробці нових засобів на основі лікарської рослинної сировини [9].

Основною стадією при виробництві засобів на рослинній основі є екстрагування, що пояснюється законами масообміну та складається з різних процесів, які тісно переплітаються між собою: осмос, дифузія або діаліз.

Екстракція - це процес сепарації активних речовин від рослинної сировини за допомогою селективних розчинників, також відомих як екстрагенти [14]. Сам процес екстракції починається з проникнення екстрагента в речовину, змочування ним внутрішньоклітинних речовин, потім відбувається його розчинення і десорбція, дифузія через отвори в клітинній мембрані, і закінчується масопереносом речовини з поверхні речовини в

розчин [10].

За рахунок такого методу отримання рослинний екстракт може бути застосований для отримання настоек, екстрактів рідких, новогаленових препарати) або може бути сировиною для отримання різних лікарських засобів [19].

При екстрагуванні рослинної сировини необхідно враховувати деякі параметри: природа та в'язкість екстрагенту, співвідношення екстрагент – сировина, температура, метод та тривалість екстрагування, гідродинамічні умови, здрібненість сировини, її вологість, насипна густина до та після усадки, коефіцієнти набухання та поглинання [6]. Ступінь подрібнення рослинної сировини є дуже важливим технічним завданням для процесу екстракції. Якщо сировина подрібнена занадто дрібно, процес масообміну під час екстракції гальмується, і велика кількість баластних речовин переходить в екстрагент; якщо нефармакопейна лікарська сировина грубо подрібнена, процес екстракції сповільнюється, і баластні речовини екстрагуються після тривалого часу інжекції [10].

Головною задачею виробництва препаратів методом екстракції є максимальне вилучення діючих активних речовин. Це досягається лише при ціленаправленому виборі екстрагенту і, звичайно, методу екстрагування [14]. Особливу увагу приділяють тому, щоб обраний метод вирішив проблему максимального вилучення активних речовин із сировини в найкоротший термін в присутності мінімальної кількості екстрагента, що дозволить зменшити собівартості [7].



На сьогоднішній день існує декілька способів екстрагування активних

речовин рослинної сировини, які направлені на максимальне виснаження сировини та отримання витяжки концентрованої з оптимальної кількістю активних речовин та мінімалізації виробничих затрат [16].

Сучасні методи екстрагування частіше класифікують на статичні та динамічні. У перших способах сировину з певною періодичністю заливають обраним екстрагентом і настоюють з періодичном перемішуванням або іноді без перемішування (мацерація, перколяція, реперколяція, дробна мацерація, циркуляційна екстракція). У динамічних є особливість, яка потребує постійної заміни екстрагенту або в іншому варіанті, і екстрагенту і сировини (безперервне та протинаправлене екстрагування).

Сучасна технологія із застосуванням роторно-пульсаційного апарата інтенсивно розвивається, розробляються нові моделі, які потребують використання сучасного підходу.

При екстракції застосовується надкритична рідина як екстрагент з великою перспективою використовується вуглекислий газ, який є нетоксичним, негорючим, хімічно індиферентним [18]. При створенні надкритичного стану температура вуглекислого газу становить $31,1^{\circ}\text{C}$, а тиск $73,8$ бар, такі умови покращують коефіцієнти дифузії, а також розчинювальну здатність [20]. Перевагами даного методу є можливість здійснювати екстрагування РС, що містить термолабільні речовини, оскільки екстракція відбувається при кімнатній температурі [7]. Основним недоліком цього методу є вагомі витрати на придбання спеціального обладнання.



Метод двохфакторного екстрагування лікарської сировини за допомогою

систем незмішуваних розчинників різної полярності дозволяє застосувати як екстрагент однорідні суміші з двох, а в деяких випадках і більшої кількості співрозчинників. Можливість поєднання дозволяє підвищити вибірковість екстрагента, і таким чином, значно підвищити масопередачу. Цей метод відзначається найбільшою селективною здатністю [13].

Екстрагування із використанням для покращення виснаження сировини ультразвуку, що також прискорює процес екстрагування із сировини та забезпечує більш повне вилучення діючих речовин. На корпусі екстрактора-перколятора із зовнішнього його боку закріплюють джерело ультразвуку. Ультразвукові хвилі, що впливають на масооб'єм, створюють тиск в системі рідина/сировина, утворення високої кавітації і вже після неї звукового вітру. У довгостроковій перспективі завдяки впливу скоріш за все може відбуватися набухання матеріалу з послідуочим розчиненням біогенних речовин, підвищується швидкість обволікуванню частинок сировини, також у дифузійному шарі. Кавітація призводить до руйнуванню клітинних структур, що робить процес переходу біогенних речовин в екстрагент за рахунок їх вимивання [14]. Як екстрагент частіше всього використовують частіше всього спирто-водні суміші з високою концентрацією етанолу. Для більшої кількості видів сировини оптимальна інтенсивність ультразвуку балансує в інтервалі від $1,5-2,3 \cdot 10^4$ Вт/м² [12].

Для покращення екстрагування з більшості рослинної сировини, виключення складає лише механічні та гідравлічні методи, більш відомі електроімпульсні, магнітоімпульсні, лазерні (оптикоімпульсні), вакуумні, СО₂ методи, які мають свої переваги та недоліки [19].

При застосуванні в процесі екстракції мікрохвильової енергії при екстракції нефармакопейної рослинної сировини, структура внутрішніх клітин змінюється, завдяки чому за скорочений термін часу отримують високий вихід біогенних речовин, так як концентраційні градієнти та температури працюють в одному напрямку [21]. Частота таких електромагнітних випромінювань становить від 0,3 до 300 ГГц. Найбільш головним параметром в такому методі є зазвичай тип екстрагента, тому що він найбільше впливає на поглинання отриманої мікрохвильової енергії, що визначена коефіцієнтом потужності

розсіювання [18]. Екстрагент зобов'язаний бути спорідненим до визначеної біогенної сполуки що здатна поглинати мікрохвильову енергію [26].

Метод екстрагування прискоренням екстрагента використовується для термічно стійких речовин [4]. Цей метод потребує проведення із застосуванням підвищених температур (від 50 до 200°C) і змінням значеннях тиску між 10 та 15 МПа, що підтримує екстрагент у рідкому стані. Такі умови зазвичай, підвищують транспорт екстрагента та прискорюють процес вилучення біогенних активних речовин.

Екстракція гарячою водою знижує експлуатаційні витрати, тому що вода є найдоступнішим екстрагентом, порівнюючи із органічними аналогами. З водою очищеною також порівняно легше працювати і вона становить набагато безпечніша екологічно[13].

Вибір екстракційного методу може залежати від природи (стабільність, розчинність тощо) та кількості рослинного матеріалу, що планується екстрагувати. Для промислових об'ємів обов'язково враховувати можливість екстрагування у промислових умовах. Метод екстракції дозволяє отримати максимально виснажину сировину. Обраний метод повинен мати ряд переваг: швидкий, простий, економічний, екологічний і відтворюваний.

У фармацевтичній практиці більшість фітопрепаратів представлені у вигляді рідкої лікарської форми: настоек, екстрактів та водних витяжок. Як відомо, рідкі лікарські форми частіше всього є нестабільними (водні витяжки), а спиртові настойки та екстракти є не придатними для деяких категорій хворих. Тому першочерговою проблемою сучасної медицини є отримання ефективних, стабільних лікарських форм з природними компонентами у вигляді таблеток [17], яка на сьогоднішній час є найзатребуванішою. На фармацевтичному ринку понад три чверті від загального обсягу готових лікарських засобів складають таблетки [24].

Таблетки відносяться до твердих лікарських форм, яку можуть отримувати шляхом прямого пресування лікарських речовин з допоміжними речовинами та може використовуватися для внутрішнього, зовнішнього, сублінгвального, імплантаційного та іноді для парентерального застосування. Широке спектр застосування таблеток обґрунтовується наявністю позитивних

якостей в порівнянні з рідкими формами:

- Точність дозування діючої речовини;
- повна або часткова механізація виробничого процесу, який забезпечує стабільну продуктивність;
- забезпечення захисту від атмосферних факторів (світло, повітря, вологість) можливість замаскувати неприємні властивостей складових інгредієнтів;
- доволі стійкі при зберіганні;
- можливість пролонгації або вибіркової дії;
- можливість спрямованої доставки;
- за допомогою деяких прийомів поєднувати речовини, які не поєднуються;
- зручність застосування та транспортування.

При розробці технології таблетованої лікарської форми на основі рослинних екстрактів необхідно дослідити властивості екстракту з метою необхідності підбору допоміжних речовин та вибору метод пресування, так як велика кількість рослинних екстрактів має погані зазвичай фармако-технологічними властивостями [16].

Мається на увазі, що фізико-хімічні та фармако-технологічні властивості вихідного матеріалу впливають на показники якості кінцевого продукту а також обґрунтовує вибір режимів пресування [8].

У виробництві таблетованих лікарських форм різними методами пресування. Пряме пресування є найзручнішим та найвигіднішим методом, що дозволяє отримати якісні і стабільні засоби у формі таблеток [29], але не всі екстракти мають необхідні параметри, а саме певна ізодіаметрична формою часточок екстракта, достатньою текучістю, гарною здатністю до спресованості, і низькою до прес-інструмента.

Для підвищення технологічних властивостей маси для таблетування певну суміш різних допоміжних речовин, номенклатура яких з кожним роком розширюється. Базіс прямого пресування в технологічному відношенні на змішуванні інгредієнтів з наступним пресуванням. Але проблема в тому, що відповідними властивостями володіє досить не велика кількість. В такому

випадку використовують перед пресуванням грануляцію.

Попередня грануляція – це поєднання певних прийомів, за допомогою яких здійснюється укрупнення частинок порошкоподібної субстанції [24].

На сьогодні застосовується декілька методів попередньої грануляції, в залежності від фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей діючої субстанції.

Чутливі до дії вологи лікарські речовини, які не мають здатність до пресування, частіше всього використовується суха грануляція. Такий метод характеризується процесом ущільнення або іноді агломерації порошкової суміші за допомогою фізичного стиснення під дією високого тиску.

Волога грануляція базується на застосуванні гранулюючого розчину для забезпечення найвищої здатності частинок зчіплюватися між собою [24]. Технологія складається зі змішування інгредієнтів, їх зволоження з послідуєчим протиранням зволоженої маси через перфоровану поверхню для формування гранул, які потім висушують і при необхідності повторно протирають. Такий метод гарантує отримання гранули з достатньою текучістю.

Для чутливих до води речовин краще застосовувати грануляцію плавленням. Такий метод передбачає використовувати зв'язуючі речовини, у твердому або м'якому вигляді при кімнатній температурі, речовини, що можуть плавитися при температурі, з заниженою точкою плавлення активної речовини і лежить в діапазоні 30– 100°C, як ковзкі, можна застосувати лише речовини з визначеним діапазоном температури плавлення.

Грануляція в псевдозрідженому стані дає можливість всі операції в одному апараті. Суть такого методу зазначається в тому, що тонкий порошок змінює свій стан при контакті із повітрям і переходить у «киплячий» стан. При цьому апроцесі відбувається процес утворення гранул завдяки певним фізичним процесам: грудкування при змочуванні та злипання з подальшою агломерацією. Це дозволяє скоротити час взаємодії діючої речовини зі зволожуючим агентом та підігрітим повітрям, що є визначаючим для засобів, що є нестабільними. Одержані гранули володіють міцністю з гладенькою поверхню та достатньою текучістю [21].

Термолабільні речовини потребують іншого методу, а саме, розпилювального висушування – процес поєднання крапель, що затверділи [33]. Даний процес є постійним, фізичні властивості отриманих продуктів (розмір і форма частинок, вміст вологи, текучість) можна контролювати шляхом підбору типу обладнання і режимів процесу грануляції.

При пінній грануляції зв'язуючі розчини додаються у вигляді піни. Даний метод дозволяє отримати гранулят із ЛР, які є чутливими до дії вологи. При використанні пінної грануляції одержують структурну частинку правильних розмірів і форми з покращеними властивостями текучості. Гранульована суміш не розшаровується, з'являється можливість контролювати розчинність, пористість, твердість, насипну густину і розмір частинок [30].

Враховуючи те, що таблетки є стабільною і досить популярною ЛФ, а ЛЗ на основі ЛРС спричиняють меншу побічну дію, їх можна призначати на тривалий час для лікування. Тому розробка фітопрепаратів у таблетованій формі є актуальною в нашій країні.

1.2 Перспективна нефармакопейна рослина для виготовлення лікарських засобів-Пирій повзучий

Пирій повзучий належить до групи трав'янистих багаторічників. На теперішній час садівники і городники повсякчас намагаються докорінно його викорчувувати зі своєї ділянки. Під час штучно влаштованого голодомору в Україні радянською владою ця не прихотлива рослина врятувало багато українських життів. Це не фармакопейна рослина, проте його довготривалий час використовує в народна медицина, тому слід звернути на неї увагу. Особливість такої сировини як трава пирію в її великій життєстійкості. Чітко підмічено, що навіть з невеликого шматка відбувається відновлення всієї рослини.

Корнева система. Рослина характеризується мочковатою кореневою системою нефармакопейної рослини пирію повзучого, що складається з довгих повзучих кореневищ, з додатковими підрядними більш тонкими корінням. Корнева система пирію, зазвичай, розташовується близько біля поверхні – не

більше 15 см, але позбавитись від цього сорняку повністю неможливо, за рахунок того, що пирій розростається в суцільну сітку з коренів на достатньо великій площі.

Стебла пирію мають прямостоячий вид часто можуть вирости майже півтора метрів. Зовнішня частина стебел пирію може бути з опушкою або без неї. При наявності тонкого стебла спостерігається чудова міцність.

Листя мають вигляд тонких листків з лінійною або ланцетоподібною формою. Зовнішня частина характеризується сіруватим або зеленуватим кольором. Листя приєднуються до стебел за рахунок широких карманів. На місці з'єднання листа зі стеблом наявний зелений виріст на вигляд як язичок.

Квітки. Цвітіння даної рослини починається на початку червня і продовжується до кінця липня. Квіти пирію дуже непомітні зеленуватого кольору квітки що розташовані в шорстких оцвітіннях. Квіти поєднані по кілька квіток в колоски, що потім складаються у складний колос. В середині якого розташовані дві невеликі луски, що мають загострений кінчик.

Плоди пирію повзучого дозрівають у вигляді зернівки в період з серпня-місяця, майже до кінця вересня. Мають гарну врожайність, тому пирій повзучий надзвичайно легко поширюється, заростаючи в «коврові» зарості.

Коренева система пирію повзучого містять біологічно-активні речовини у вигляді вуглеводнів (тритіцин, левулез, маніт, глюкованілін, агропірен, яблучна кислота у вигляді солей, велика кількість білкових речовин, слизи, мінеральні солі, сапоніни, жирні та ефірні олії, каротин, велика кількість аскорбінової кислоти.



Енергетична цінність пирію повзучого збільшується за рахунок присутності

достатньої кількості білка. Присутність достатньої кількості полісахаридів смак пирію має приємний, доволі солодкуватий смак. Лікувально-профілактичні властивості пирію повзучого обумовлені його особливим хімічним складом.

При вживанні організмом слизу здійснюють обволікаючу дію, за рахунок створення захисної плівки на слизових оболонках або на шкірній поверхні, тим самим створюючи умови для захисту пошкодженої поверхні від будь-яких впливів. При пошкодженні епітеліальної тканини він запускає процеси регенерації і покращує процес грануляції.

Полісахариди беруть активну участь в обмінних процесах. За рахунок розщеплення, утворюється цукор та глюкозу, які являються важливим джерелом енергії для організму в цілому. У невеликих кількостях ефірні олії містяться в сировині пирію повзучого. За рахунок останніх набуває антибактеріальну, протівірусну, загоюючу і протизапальну дію.

Аскорбінова кислота представляє собою чудовий природний антиоксидант який проявляє імуностимулюючі та судинно-протекторні властивості. За рахунок вищезазначеного відбувається відновлення організму після перенесених захворювань.

Рослинні олії, що входять до складу пирію повзучого, є структурними елементами в нервових та сполучних тканин. Це призводить до регуляції елементного складу крові.

Пектин чудовий природний адсорбент, що м'яко поглинає різні токсини, таким чином очищаючи організм очиститися. Пектин має достатню здатність адсорбувати будь-які молекули, створюючи всебічний ефект детоксикації.

Наявність у складі сапонинів призводить до покращення синтезу жовчі і покращенню сечовиділення. Достатні концентрації сапонинів нормалізують роботу кишечника і мають проносний вплив. Детоксикація організму пирію повзучого за рахунок маніту, що входить до його складу. Фармакологічна дія маніту обумовлена виводом надлишкової води з організму, спричиняючи м'яку гіпотензивну та протинабрякову дію. Позитивний вплив на метаболічну систему за рахунок присутності кремнієвих солей яблучної кислоти. Кремнієві солі в поєднанні з яблучною кислотою сприяють виведенню солі з організму, тим самим нормалізує ліпідний обмін, врегульовується кровотворіння та реологічні

функції крові. Більше того, відбувається насичення кальцієм організму тим самим протидіючи рахіту.

Висновки до розділу 1

1. Опрацьовано вітчизняні та зарубіжні літературні дані щодо проблеми застосування нефармакопейної рослинної сировини в Україні та у світі вцілому. Проведено аналіз українського ринку таких засобів на основі пирію повзучого.

2. Узагальнено дані наукової літератури щодо об'єкту дослідження: порошку пирію повзучого, як перспективної нефармакопейної рослини для застосування в медичній та фармацевтичній практиці. Доведено, що пирій повзучий містять достатню кількість активних речовин, а саме флавоноїди сапоніни, вітамін С, що мають антимікробні властивостями.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 2.1 Об'єкти дослідження Об'єкти дослідження:

При розробці складу та технології таблетованих лікарських форм на основі екстрактів коренів пирію повзучого використовували описані нижче методи дослідження фармако-технологічних властивостей таблеткової маси та отриманих таблеток.

Основні показники якості таблеток на основі екстракту пирію повзучого кореня досліджували за допомогою фармакологічних та технічних методів.

Плинність маси при таблетуванні. Плинність маси визначали за методикою, описаною в Державній Фармакопеї. Плинність оцінювали за здатністю маси для таблетування розтікатися в різних напрямках за певних умов. У цьому дослідженні використовували метод Державної Фармакопеї, тобто метод нерухомої воронки.

Об'єм, насипна щільність та щільність після усадки. Випробування проводили згідно з Державною фармакопейною монографією [11]. Повну наважку висушеного екстракту поміщали в колбу без стиснення. Колбу ставили на стіл і фіксували об'єм до усадки. З циліндра відміряли об'єм і записували об'єми V10, V500 та V1250 з точністю до найближчої позначки.

Дані з насипних об'ємів застосували у формулі для розрахунку коефіцієнта Гауснера за формулою (2.1):

$$\text{Коефіцієнт Гауснера} = \frac{V_0}{V_f} \quad (2.1),$$

де V_0 – насипний об'єм до усадки, мл; V_f – кінцевий об'єм після усадки, мл

Окрема стаття на таблетки без оболонки регламентує наступні показники: зовнішній вигляд, стійкість до роздавлювання, стиранисть та розпадання, вимоги до яких розібрані нижче.

Зовнішній вид таблеток. Оцінювання вигляду розроблених таблеток здійснювали при певному освітленні на фоні білого кольору.

Стійкість до стирання. Випробування проводили за методиками, описаними в Національній фармакопеї. Випробування стійкості до стирання проводили для визначення стійкості розроблених таблеток з рослинним екстрактом до стирання. Для випробування на стирання було обрано пристрій барабанного типу з лопатями. Маса розроблених таблеток з рослинним екстрактом була визначена на рівні 0,6 г. 30 таблеток було піддано випробуванню згідно фармакопеї та зважено як до так і після стирання. Втрату при стиранні таблеток з рослинним екстрактом розраховували як різницю втрату ваги і визначали у відсотках за визначеною формулою. Прийнятними вважалися таблетки зі стиранистю не більше 1%, без сколів та тріщин.

$$\frac{m_p - m_k}{m_k} \cdot 100\% ,$$

де m_p – маса таблеток з рослинним екстрактом до стирання;

m_k – маса таблеток з рослинним екстрактом після стирання.

Текучість маси для таблетування. Текучість маси визначали за допомогою методики яка наведена в ДФУ 2 вид., ст. 2.9.16., с. 425. Давали оцінку текучості за здатністю таблетної маси текти у вертикальному напрямку при заданих певних умовах. Для визначення використовували метод нерухомої лійки.

Насипний об'єм, насипна густина, та густина після усадки. Згідно Монографії 2.9.34. ДФУ, 2 вид проводили випробування [117]. Без ущільнення в сухий циліндр поміщали точну наважку подрібненої ЛРС. На підставці закріплювали циліндр й фіксували насипний об'єм до усадки V_0 . Проводили

10,

500, 1250 зіскоків циліндра і фіксували об'єми V_{10} , V_{500} , V_{1250} з точністю до найближчої позначки.

Одержані дані насипних об'ємів використовували для розрахунку коефіцієнта Гауснера за формулою (2.1):

$$\text{Коефіцієнт Гауснера} = \frac{V_0}{V_f} \quad (2.1),$$

де V_0 – насипний об'єм до усадки, мл; V_f – кінцевий об'єм після усадки, мл

Фармакопейна стаття ДФУ на таблетки без оболонки передбачає наступні випробування: зовнішній вигляд, стиранисть, стійкість до роздавлювання, розпадання, вимоги до яких наведені нижче.

Зовнішній вигляд таблеток. Зовнішній вигляд таблеток визначали візуально при денному освітленні на білому фоні.

Стиранисть таблеток. Випробування проводили згідно методики, яка наведена в ст. 2.9.7. 2 вид. Дослідження проводили з метою з'ясування стійкості таблеток до стирання. При визначенні стираності використовували пристрій барабанного типу з однією лопаттю як описано в статті ДФУ [117]. При масі таблеток 0,6 г дослідженню піддають 20 таблеток, які зважували до та після стирання. Стиранисть виражали як втрату в масі, обчислену у відсотках згідно наведеної формули (2.2). Таблетки витримали випробування, якщо стираності не перевищувала 1%, і на них не було сколів, або тріщин.

$$\frac{m_{\text{п}} - m_{\text{к}}}{m_{\text{к}}} \cdot 100\% \quad (2.2),$$

де $m_{\text{п}}$ – початкова маса таблеток до стирання;

$m_{\text{к}}$ – кінцева маса таблеток після стирання.

Стійкість таблеток до роздавлювання. Методика для випробування наведена в ст. 2.9.8. 2 вид. ДФУ [117]. Визначали за допомогою приладу, що

являє собою два розташовані один проти одного затискачі, один з яких

переміщується в напрямку до другого. Для таблеток діаметр яких 11 мм стійкість до роздавлювання повинна бути не менше 50 Н.

Розпадання таблеток. Випробування проводили згідно методики, яка наведена в ст. 2.9.1. 2 вид. ДФУ [117]. Таблетки без оболонки повинні розпадатися не більше 15–ти хв.

Визначення сухого залишку екстрактів. 2 г екстракту (точна наважка) поміщали у бюкс заввишки 3 см і діаметром 5 см. На водяній бані випарювали насухо та у сушильній шафі сушили протягом 3 год при температурі 100–105 °С. Над фосфором (V) оксидом *P* охолоджували в ексікаторі протягом 30 хв і зважували.

Висновки до розділу 2

1. Представлено характеристику отриманого екстракту густого, групи допоміжних речовин, як визначених об'єктів дослідження.
2. Розроблені певні кроки розробки оптимального складу лікарського засобу у формі таблеток методом дисперсійного аналізу методом випадкового балансу.

РОЗДІЛ 3

РОЗРОБКА РАЦІОНАЛЬНОГО СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОВАНОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ

Для всебічного дослідження певного впливу ключових факторів та їх основних рівнів на фармако-технологічні властивості таблеткової маси та заявлені показники якості таблеток на основі густого екстракту пирію повзучого використовували метод греко-латинського квадрата 4x4. У таблиці 3.1 наведено ДР (фактори), які враховували при розробці оптимального складу таблеток.

Таблиця 3.1

Вибір допоміжних речовин

Фактори	Рівні факторів
<i>A</i> – наповнювачі	a ₁ – Асусел a ₂ – МЦ 102 a ₃ – МЦ 101 a ₄ – МЦ 200
<i>B</i> – розпушувачі	b ₁ – карбоксиметил b ₂ – крохмаль b ₃ – кроскармелльоза натрію b ₄ – крохмаль кукурудзяний
<i>C</i> – сорбенти	c ₁ – силікат кальцію c ₂ – діоксид кремнію c ₃ – сіліка c ₄ – полівідон
<i>D</i> – змащувальні речовин	d ₁ – кальція стеарат d ₂ – магнія стеарат d ₃ – цинка окис d ₄ – натрію лаурилсульфат

Таблетки з попереднім гранулюванням готували відповідно до класичних методів виробництва таблеток, таких як волога грануляція. Густий рослинний екстракт пирію повзучого використовували як зв'язуючу так і діючу речовину.

Спочатку подавали обраний нами наповнювач, за регламентом розпушувач та адсорбент і досить ретельно перемішували. Після утворення однорідної маси до маси для таблетування з густим екстрактом пирію додавали як зв'язуючу речовину шляхом додавання концентрованого рослинного екстракту. Змочену отриману масу гранулювали, ретельно пропускаючи через сито з діаметром пор 4 мм. Отримані нами гранули сушили при доволі низькій температурі 40-50°C, з метою максимального збереження діючих речовин. Сушку отриманого нами грануляту проводили шляхом безпосереднього пропускання через сито з мінімальним діаметром пор 1 мм. Отримані нами гранули потім змащували ковзькою речовиною (фактор D). Отримані вологим методом гранули пресували використовуючи таблетковому пресу для лабораторій. Отримували на виході таблетки масою 0,65 г та діаметром 11 мм.

Отримані нами результати експериментальних даних піддавали дисперсійному аналізу.

Таблиця 3.3

Чотирьохфакторний експеримент на базі греко - латинського квадрату з результатами дослідження розроблених таблеток

Дисперсійний аналіз отриманих нами даних математичними методами показав, що особливо наплинність таблетованих гранул впливають певні фактори. Вплив цих факторів на показники якості досліджуваних таблетованих гранул можна представити у вигляді від b зменшення до d .

Вплив визначених нами факторів на текучість маси для таблетування представлено на рис. 3.1.



Рис. 3.1 Вплив обраних розпушувачів на показник текучості

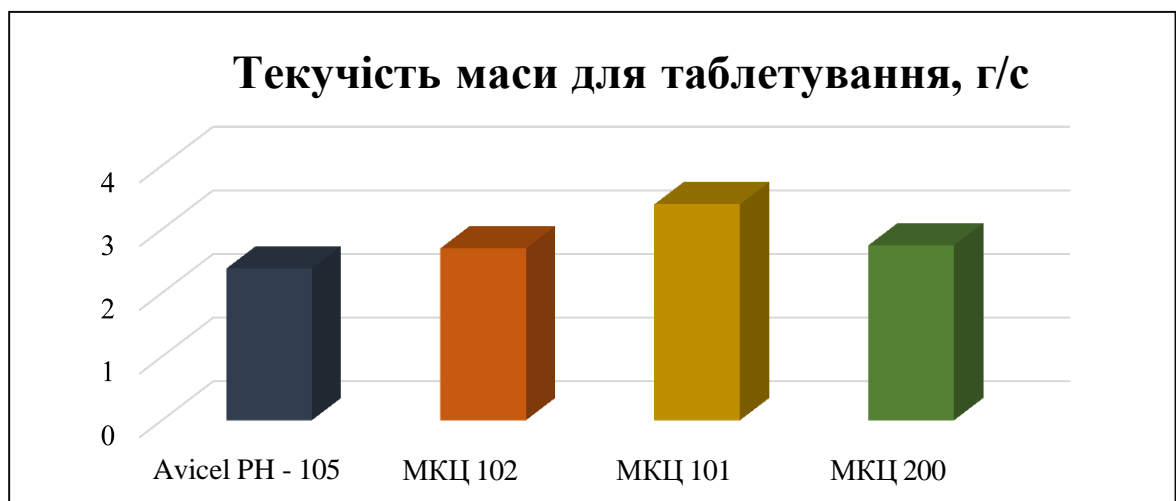


Рис. 3.2 Взаємозв'язок наповнювачів з показниками текучості

Згідно з діаграми рисунком 3.2. найкраще витікання нами спостерігалось для таблеток, що містять стеарат, зі швидкістю витікання 2,28 г/с. Мікроцеллюлоза ультрез та мікроцеллюлоза 102 виявилися з підвищеними показниками; з цими видами мікрокристалічної целюлози швидкість масового викиду таблеток становила 2,57 г/с та 2,65 г/с, відповідно. Поганий результат плинності показала

мікроцелюлоза 121 (3,24 г/с). Найгірші серед інших результати текучості мас для таблетування продемонстрували зразки що містили діоксиду кремнію.

Вплив досліджених факторів на коефіцієнт Гауснера маси що підлягає таблетуванню (y_2) показує нам найбільший вплив фактору А, тобто кількість наповнювача наведено на рис 3.3.

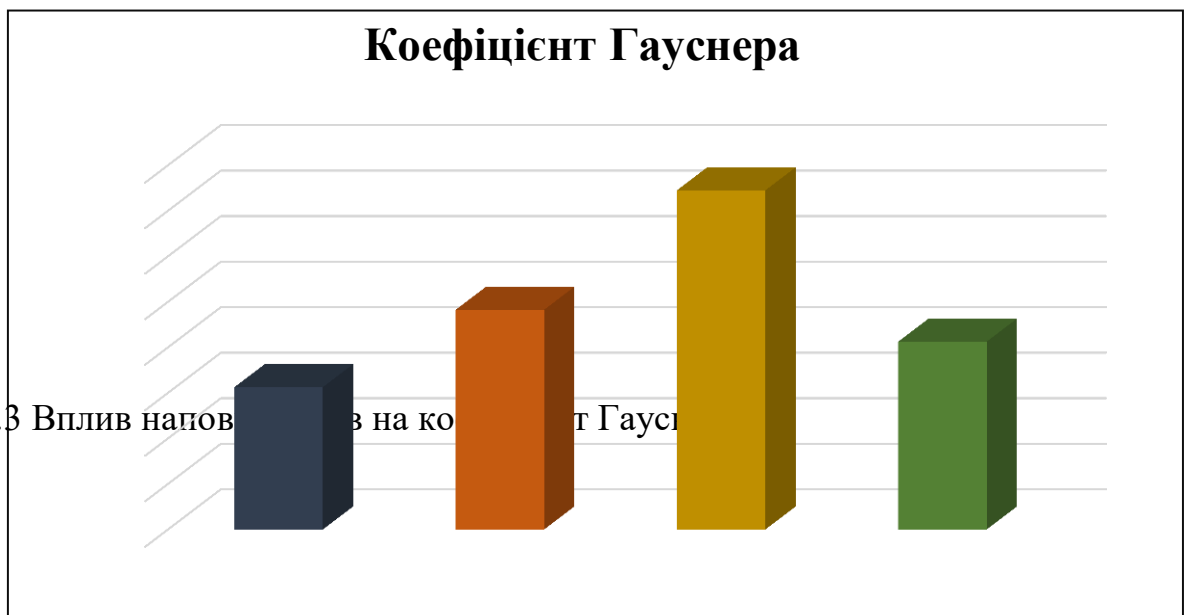


Рис. 3.3 Вплив наповнювача на коефіцієнт Гауснера

Стеарат дав найкращі результати з коефіцієнтом Гаусснера 1,02; хороші результати також були отримані при додаванні до таблеток МК 200 і МК 102. Коефіцієнт Гаусснера для додавання мікрокристалічної целюлози цієї марки становив 1,0635.

Це дало можливість згрупувати фактори за впливом на досліджувані основні показники та виявити найкращу речовину для кожної обраної групи допоміжних речовин. Переведення попередніх результатів у безрозмірні показники проводили за методикою, зазначеною в Національній Фармакопеї.

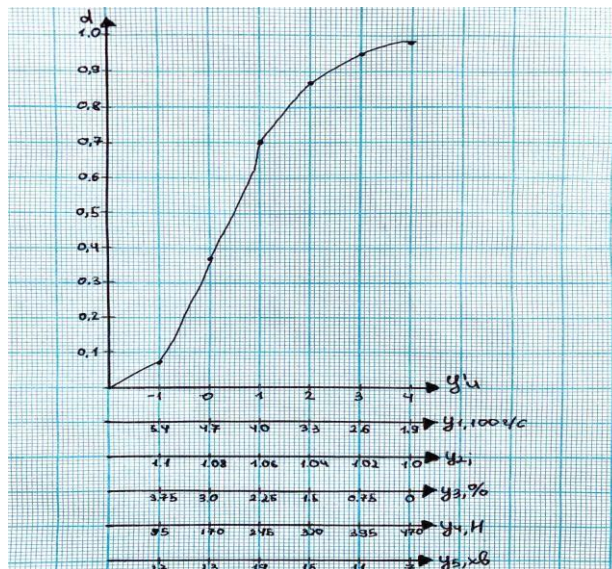


Рис. 3.4 Функція значущості

Відповідно до дисперсійного аналізу нашої функції бажаності, значущий вплив визначених факторів на сумарні показники можна показати в певному порядку. Отримані експериментальні дані підтверджують, що найвагомий вплив на визначені показники мають фактори D та A, а саме кількісний та якісний склад матеріалів та наповнювачів. Цей вплив показано на рисунку 3.5.

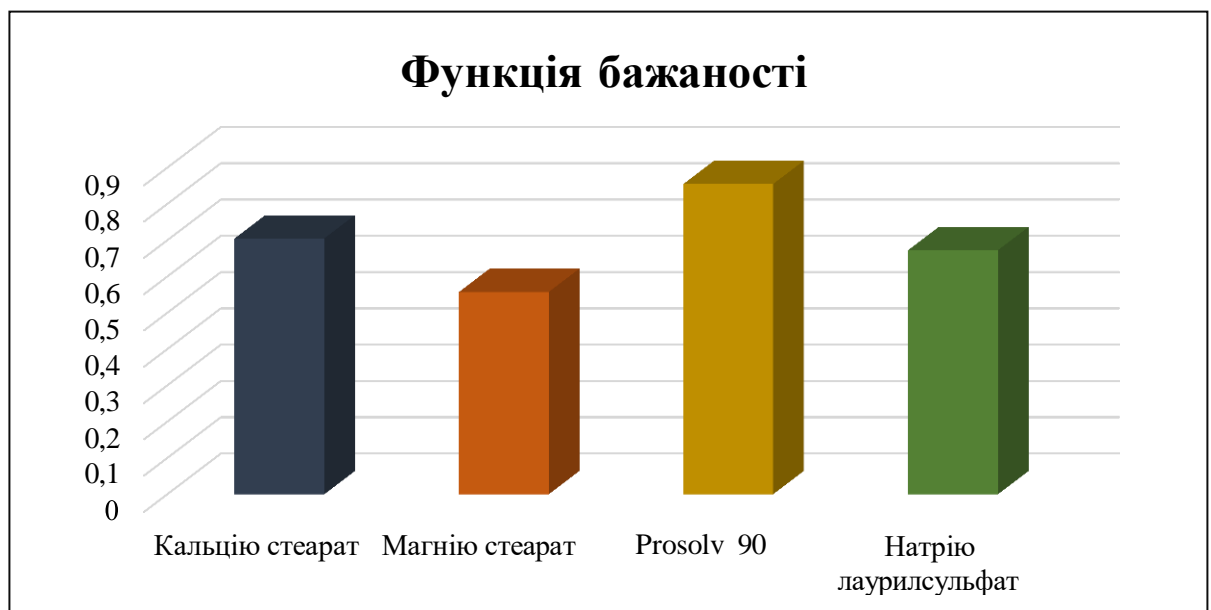


Рис. 3.5 Вплив козських речовин на функцію бажаності

Розроблено нами технологічну схему виробництва оральних таблеток, що містять густий екстракт пирію повзучого.

Отже, у результаті проведених експериментальних досліджень, встановлений оптимальний склад засобу у формі таблеток, що мають у своєму складі рослинний густий екстракт, досліджено основні специфікаційні характеристики маси, що таблетується та розроблених таблеток:

- текучість маси, що таблетується – 1,73 г/с;
- коефіцієнт Гауснера – 1,0086;
- насипна густина – 0,726 г/см³;
- стираність – 0,11 %;
- стійкість до роздавлювання – 273 Н;
- розпадання – 3,56 хв.

Для вивчення впливу чотирьох факторів і їх рівнів на фармако-технологічні властивості маси для таблетування і основні показники якості таблеток на основі примули дрібнозубчастої листків екстракту густого використовували 4x4 греко–латинський квадрат. Перелік ДР (факторів), які вивчалися при розробці таблеток, наведено в табл. 3.2.

Таблиця
3.2

Допоміжні речовини, що вивчалися при створенні таблеток на основі примули дрібнозубчастої екстракту густого

Фактори	Рівні факторів
<i>A</i> – наповнювачі	a ₁ – Avicel PH – 105 a ₂ – МКЦ 102 a ₃ – МКЦ 101 a ₄ – МКЦ 200
<i>B</i> – розпушувачі	b ₁ – карбоксиметил крохмаль натрію b ₂ – крохмаль гліколят натрію b ₃ – кроскармеллоза натрію b ₄ – крохмаль картопляний

<i>C</i> – сорбенти	<i>c</i> ₁ – силікат кальцію <i>c</i> ₂ – діоксид колоїдний безводний кремнію <i>c</i> ₃ – неуселін US2 <i>c</i> ₄ – Syloid 244 FP
<i>D</i> – змащувальні речовини	<i>d</i> ₁ – стерат кальцію <i>d</i> ₂ – стеарат магнію <i>d</i> ₃ – Prosolv 90 <i>d</i> ₄ – лаурилсульфат натрію

Склад діючих та ДР на одну таблетку був наступний:

Екстракт пирію повзучого	– 0,3 г
Наповнювача (фактор А)	– 0,2525 г (38,85 %)
Розпушувача (фактор В)	– 0,065 г (10,0 %)
Сорбенти (фактор С)	– 0,026 г (4,0 %)
Змащувальної речовини (фактор D)	– 0,0065 г (1,0 %)

Матрицю планування експерименту та результати дослідження фармако- технологічних властивостей таблеток, що містять примули дрібнозубчастої екстракт густий наведено у таблиці 3.3. Отримані результати піддавали дисперсійному аналізу.

Таблиця
3.3

Чотирихфакторний експеримент на основі греко - латинського квадрату та результати дослідження таблеток на основі екстракту пирію повзучого

№ с е р і ї	Факто р				Відгук						
	A	B	C	D	y ₁	y ₂	y ₃	y ₄	y ₅	y ₆	D
1	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	1,989	1,060	0,436	0,36	360	17	0,8
2	a ₁	b ₂	c ₂	d ₄	2,651	1,026	0,492	0,57	283	17	0,81
3	a ₁	b ₃	c ₃	d ₂	2,444	1,014	0,422	0,17	223	8	0,89
4	a ₁	b ₄	c ₄	d ₃	2,442	1,029	0,508	0,39	458	25	0,71
5	a ₂	b ₁	c ₂	d ₃	2,760	1,036	0,576	0,73	281	11	0,90
6	a ₂	b ₂	c ₁	d ₂	2,538	1,029	0,572	3,26	95	11	0,43
7	a ₂	b ₃	c ₄	d ₄	2,699	1,097	0,439	0,34	344	8	0,62

Дисперсійний аналіз експериментальних даних показав, що на текучість маси для таблетування (y_1) впливають всі фактори. Вплив факторів на досліджуваний показник якості маси для таблетування можна проілюструвати наступним рядом: $B > A > C > D$.

Вплив розпушувачів на текучість маси для таблетування наведено на рис. 3.6.



Рис. 3.2 Вплив розпушувачів на текучість маси для таблетування
Встановлено, що найкраще значення текучості забезпечує використання кроскармеллози натрію – 2,33 г/с, який мав переваги над крохмаль гліколятом натрієм – 2,71 г/с, карбоксиметил крохмалем натрієм – 2,77 г/с та крохмалем картопляним – 3,40 г/с.

Вплив фактору А на текучість маси для таблетування представлено на рис. 3.3.

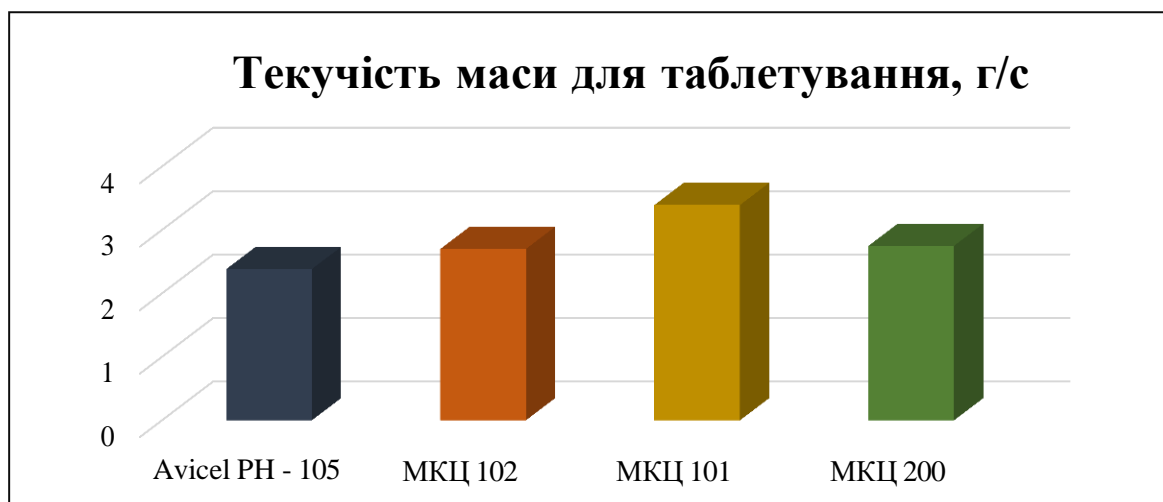


Рис. 3.7 Вплив наповнювачів на текучість маси для таблетування

Згідно наведеного рис. 3.6, встановлено, що найшвидше висипалась маса для таблетування в склад якої входила Avicel PH – 105, швидкість висипання становила 2,38 г/с. Непогано себе зарекомендували МКЦ102 та МКЦ 200, при веденні цих зразків мікрокристалічної целюлози швидкість течії маси для таблетування становили 2,69 г/с, 2,75 г/с відповідно. Найгіршу текучість отримали при використанні МКЦ 101 (3,39 г/с).

Вплив змащувальних речовин на текучість маси для таблетування має наступний ряд переваг: стеарат кальцію (2,47 г/с) > Prosolv 90 (2,49 г/с) > лаурилсульфат натрію (2,94 г/с) > стеарат магнію (3,32 г/с).

При вивченні впливу сорбентів на текучість маси для таблетування було встановлено, що найкраще значення забезпечує використання кальцію силікату (2,49 г/с), якому поступаються неусілін US 2 (2,75 г/с) та Syloid 244 FP(2,84 г/с). Найгірші результати текучості мас для таблетування отримали при введенні діоксиду колоїдного безводного кремнію (3,14 г/с).

Вплив вивчених факторів на коефіцієнт Гауснера маси для таблетування (γ_2) ілюструє наступний ряд переваг: А > D > С > В. Вплив найбільш значущого фактору А, а саме наповнювачів наведено на рис 3.8.

Коефіцієнт Гауснера

1
,
0
8
1
,
0
7
1
,
0
6
1
,
0
5

Як показує рис. 3.8 найкращий результат одержуємо при застосуванні Avicel PH – 105, значення коефіцієнта Гауснера становить 1,03. Непогані результати отримаємо і при введенні у масу для таблетування МКЦ 200 та МКЦ 102. Найгірше значення дослідженого показника отримуємо при застосуванні МКЦ 101, значення коефіцієнта Гауснера при введенні даної марки мікрокристалічної целюлози становить 1,0745.

Проаналізувавши вплив змащувальних речовин (фактор D) на коефіцієнт Гауснера, було встановлено, що найкраще значення досліджувального фактору отримували при використанні стеарату магнію (1,032) та Prosolv 90 (1,034). При введенні стеарату кальцію та лаурилсульфату натрію, коефіцієнт Гауснера збільшувався і становив 1,06, 1,069 відповідно. Ранжований ряд переваг впливу фактору C на коефіцієнт Гауснера має наступний вигляд: неуселін US 2 (1,041) > діоксид колоїдний безводний кремнію (1,044) > силікат кальцію (1,047) > Syloid 244 FP (1,063).

Встановлено, що серед розпушувальних речовин найкраще значення коефіцієнта Гауснера забезпечує ведення у масу для таблетування крохмалю картопляного (1,045) та крохмаль гліколяту натрію (1,046). Незначно погіршується значення досліджуваного фактору

при застосуванні кроскармельози натрію (1,05) та карбоксиметил крохмалю натрію (1,055).

Хочемо зазначити, що всі досліджувальні зразки мають відмінну текучість, оскільки згідно вимог ДФУ [116], отримані показники лежать в межах від 1,0 до 1,11.

Ранжований ряд переваг, який відображає вплив якісних факторів на насипну густину мас для таблетування таблеток на основі густого екстракту примули дрібнозубчастої листків (y_3) має такий вигляд: $B > A > D > C$.

Вплив найбільш значущого фактору B, а саме розпушувальних речовин на насипну густину маси для таблетування зображено на рис. 3.9.



Рис. 3.9 Вплив розпушувачів на насипну густину маси для таблетування Даний рисунок ілюструє, що серед досліджуваних розпушувачів найбільше значення насипної густини маси для таблетування забезпечував крохмаль картопляний (0,546 г/см³), який мав перевагу над карбоксиметил крохмаль натрієм (0,522 г/см³), крохмаль гліколят натрієм (0,517 г/см³) і кроскармелозою натрієм (0,420 г/см³).

Вплив наповнювачів на насипну густину маси для таблетування, який зображено на рис.3.10, показує, що найбільше значення насипної густини забезпечувалося при введенні у масу для таблетування МКЦ 102 ($0,541 \text{ г/см}^3$). Найменше значення досліджувального показника отримали при застосуванні Avicel PH – 105 ($0,465 \text{ г/см}^3$).



Рис. 3.10 Вплив наповнювачів на насипну густину маси для таблетування

Встановлено, що серед змащувальних речовин найбільшу насипну

густину маси для таблетування забезпечував стеарат магнію ($0,542 \text{ г/см}^3$). Меншу насипну густину мали маси, до яких додавали такі змащувальні речовини, як Prosolv 90 ($0,496 \text{ г/см}^3$), стеарат кальцію ($0,485 \text{ г/см}^3$) і лаурилсульфат натрію ($0,484 \text{ г/см}^3$).

Вплив сорбентів на насипну густину маси для таблетування

можна проілюструвати таким рядом переваг: діоксид колоїдний безводний кремнію ($0,530 \text{ г/см}^3$) > неуселін US 2 ($0,509 \text{ г/см}^3$) > Syloid 244 FP ($0,498 \text{ г/см}^3$) > силікат кальцію ($0,469 \text{ г/см}^3$).

При дослідженні таблеток, що містять густий екстракт примули дрібнозубчастої на стиранисть (y_4) на підставі дисперсійного аналізу експериментальних можна проілюструвати наступним рядом переваг: D > B > A > C.

Проаналізувавши результати за досліджуваним показником, можна зробити висновок, що отримані модельні таблетки відповідають вимогам ДФУ, проте такі серії, як 6, 9, 12, 13 та 16 втратили в масі більше 1 %.

Вплив найбільш значущого фактору D, а саме змащувальні речовин на стиранисть таблеток на основі примули дрібнозубчастої екстракту густого наведено на рис. 3.11, який показує, що найбільш стійкими до стиранисті були серії, в яких як опудрювач використовували стеарат кальцію (0,58 %) та Prosolv 90 (0,625 %). Дані речовини мали перевагу над лаурилсульфатом натрію (1,21 %) та стеаратом магнію (1,81 %).

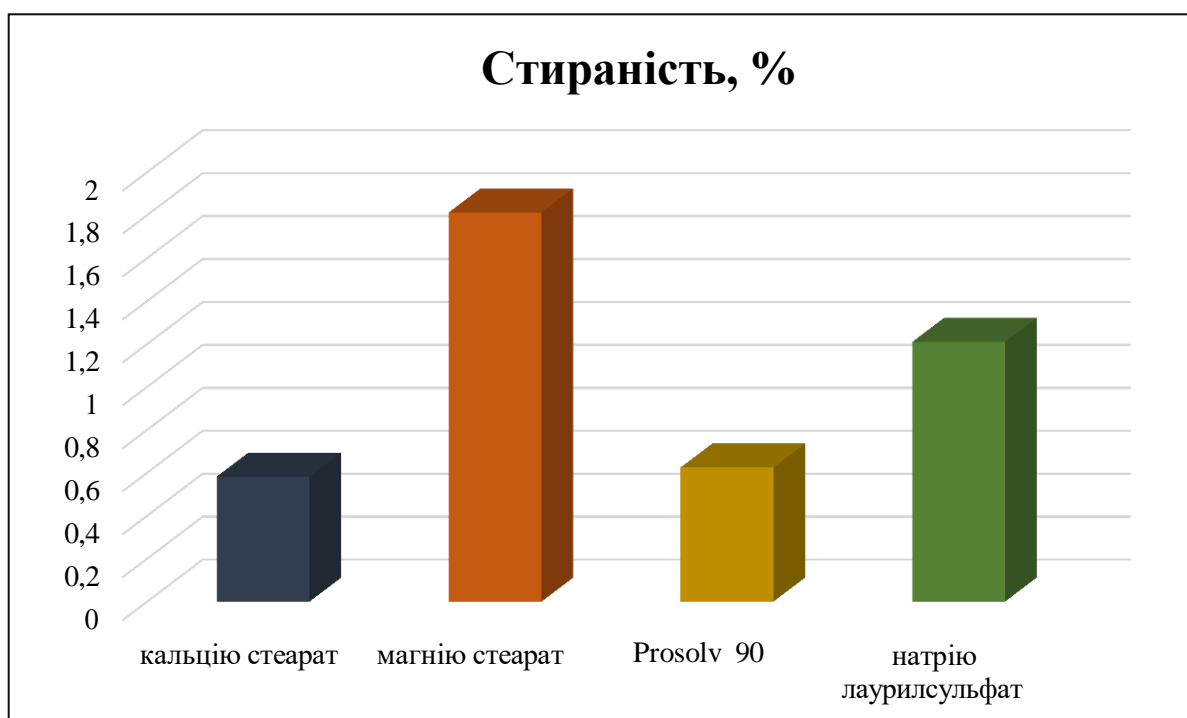


Рис. 3.11 Вплив змащувальних речовин на стиранисть таблеток,

що містять примули дрібнозубчастої екстракт густий.

Найменша стиранисть таблеток, що містять екстракт густий, була отримана при використанні натрію кроскармельози (0,4125 %) та крохмалю картопляного (0,825 %) в якості розпушуючих речовин. При використанні натрію крохмаль гліколяту (1,3975 %) та натрію карбоксиметил крохмалю (1,595 %) стиранисть таблеток була більше 1 % і не відповідала вимогам ДФУ.

Вплив наповнювачів на стиранисть досліджуваних таблеток можна представити наступним рядом переваг: Avicel PH - 105 (0,3725 %) > МКЦ 102 (1,195 %) > МКЦ 101 (1,1975 %) > МКЦ 200 (1,465 %).

Серед вивчених сорбентів найменше значення стиранисті таблеток забезпечував діоксид колоїдний безводний кремнію (0,7775 %), за ним розташувався – неуселін US 2 (1,035 %), дані ДР мали перевагу над Syloid 244 PF (1,065 %) та силікатом кальцію (1,3525 %).

Вплив вивчених факторів на стійкість таблеток до роздавлювання можна зобразити наступним рядом переваг: D > A > B > C. Необхідно зазначити, що модельні таблетки на основі примули дрібнозубчастої листків екстракту густого були досить міцними і всі відповідали вимогам ДФУ.

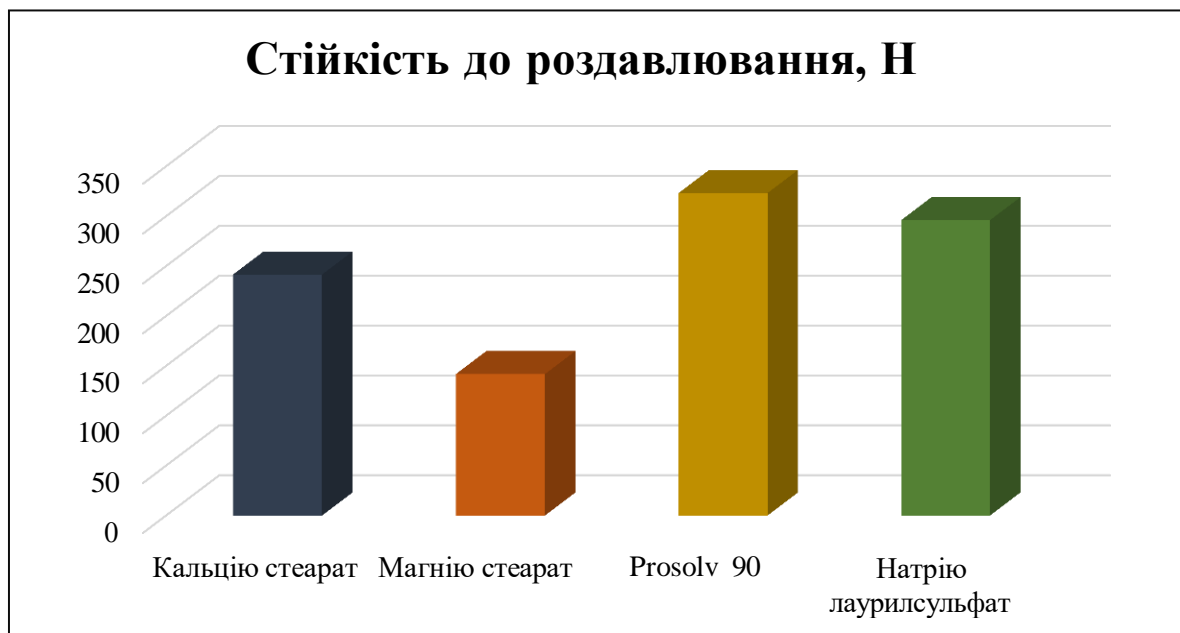


Рис. 3.12 Вплив змащувальних речовин на стійкість до роздавлювання таблеток, що містять примули повзучого екстракт густий

Згідно наведеного рис. 3.12, найкращу стійкість до роздавлювання забезпечує Prosolv 90 (323 Н). Найнижче значення стійкості таблеток до роздавлювання отримуємо при застосуванні стеарату магнію (141,75 Н).

Вплив наповнювачів на стійкість таблеток до роздавлювання можна проілюструвати наступним рядом переваг: Avicel PH – 105 (331 Н) > МКЦ 102(238,75 Н) > МКЦ 101 (236 Н) > МКЦ 200 (196,75 Н).

Аналізуючи вплив розпушуючих речовин на стійкість таблеток до роздавлювання можна їх розмістити таким чином: кроскармеллоза натрію (271,5 Н) > крохмаль картопляний (268,5 Н) > карбоксиметил крохмаль натрію (266,5 Н) > крохмаль гліколят натрію (196 Н).

Найвище значення стійкості таблеток до роздавлювання серед вивчених сорбентів (рис. 3.13), отримуємо при застосуванні Syloid 244 FP (271,25 Н), найнижче значення – 225,25 Н, при використанні діоксиду колоїдного безводного кремнію.

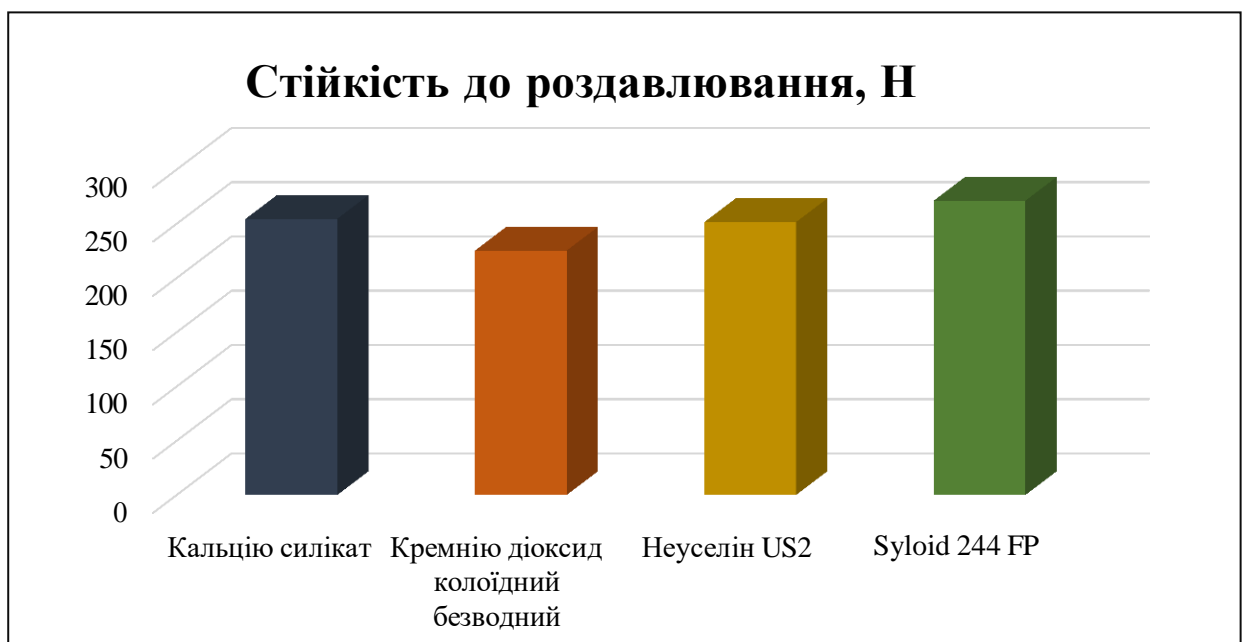


Рис. 3.13 Вплив сорбентів на стійкість до роздавлювання таблеток, що містять примули пирію екстракт густий

Ранжований ряд переваг для відображення впливу якісних факторів на розпаданя таблеток на основі примули дрібнозубчастої екстракту густого (y_6), має такий вигляд: $B > A > C > D$. Вплив

найбільш значущого фактору В, а саме розпушувачів на час розпадання досліджуваних таблеток зображено на рис. 3.13.

Найкращі значення розпадання таблеток з густим екстрактом примули дрібнозубчастої листків (рис. 3.14) при дослідженні розпушуючих речовин спостерігали при використанні кроскармельози натрію (9,5 хв.), яка має перевагу над крохмаль гліколят натрієм (12,0 хв) та карбоксиметилкрохмаль натрієм (14,25 хв.). Найгірший результат було отримано при використанні крохмалю картопляного (20,5 хв.).

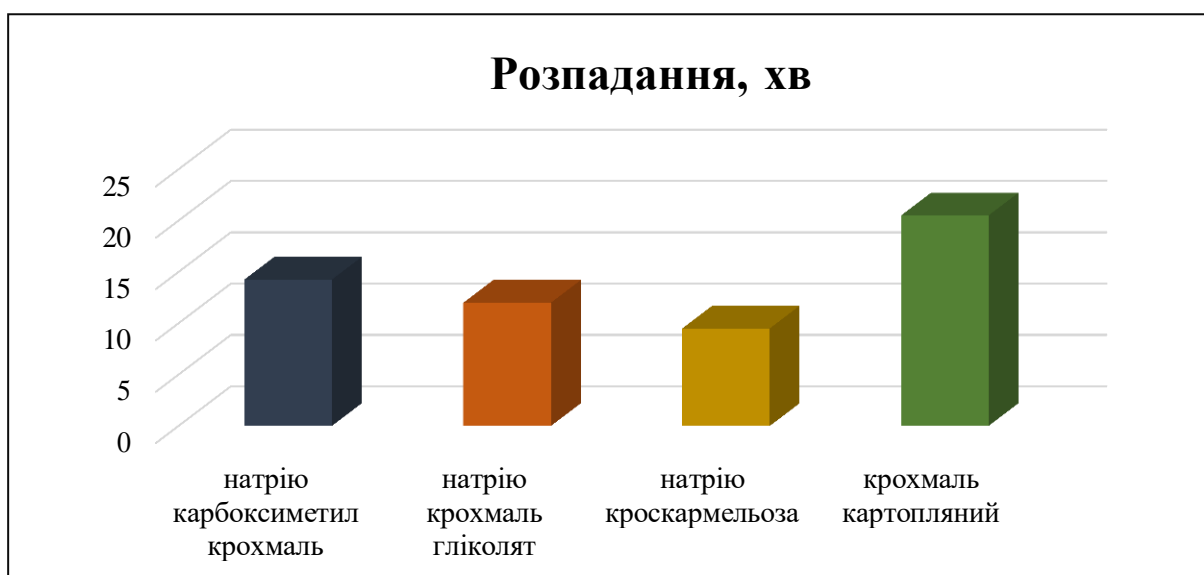


Рис. 3.14 Вплив розпушувачів на час розпадання таблеток, що містять пирію повзучого екстракт густий

При дослідженні таблеток на основі пирію повзучого екстракту густого на час розпадання ранжований ряд переваг серед наповнювачів має такий вигляд: МКЦ 101 (12,5 хв) > МКЦ 102 (13 хв) > МКЦ 200 (14 хв) > Avicel PH – 105 (16,75 хв). Серед досліджуваних ДР, що згруповані у фактор С (сорбенти) найшвидший час розпадання забезпечує використання Syloid 244 FP (13 хв), що в 1,057 рази та в 1,12 раз пришвидшує час розпадання модельних таблеток порівнюючи з силікатом кальцієм та діоксидом колоїдним безводним кремнію. Найгірший результат був отриманий при застосуванні неуселіну US 2 (14,5 хв).

Проаналізувавши вплив змащувальних речовин на час розпадання

таблеток, що містять примули дрібнозубчастої екстракт густий, встановлено, що найкращий час розпадання забезпечує використання стеарату магнію (12 хв). При застосування лаурилсульфату натрію час розпадання модельних таблеток збільшується і становить 15 хв.

Проведені дослідження дозволили вивчити, як впливає природа кожної ДР на фармако-технологічні властивості мас для таблетування і на основні показники таблеток що містять примули дрібнозубчастої екстракт густий. Проаналізувавши отримані результати досліджуваних показників, встановлено, що ні в одній групі ДР немає єдиного «лідера», який би покращував одразу всі показники. Тому було вирішено застосували функцію бажаності за допомогою якої отримані первинні значення найбільш важливих показників, які переводили у безрозмірні величини (рис. 3.7). Це дозволило узагальнити вплив різних рівнів факторів на досліджувані показники та визначити лідера у кожній групі ДР. Переведення первинних результатів в безрозмірні величини проводили за методикою, яка описана в монографії [12].

Позитивний вплив вивчених факторів на сукупний показник згідно з дисперсійним аналізом функції бажаності можна відобразити таким рядом переваг: $D > A > C > B$. Результати експерименту показали, що найбільш значущий вплив на узагальнений показник мають фактори D і A, тобто змащувальні речовини та наповнювачі. Вплив змащувальних речовин (фактор D) на функцію бажаності наведено на рис. 3.16.



Рис. 3.16 Вплив змашувальних речовин на узагальнений показник – функція бажаності

З рисунку 3.16 видно, що із групи змашувальних речовин на першому місці знаходиться Prosolv 90 (0,855) за ним за позитивним впливом на функцію бажаності можна розмістити стеарат кальцію (0,705) та лаурилсульфат натрію (0,6755), а на останньому місці знаходиться стеарат магнію (0,5575). Проаналізувавши отримані дані по всіх відгуках та функції бажаності для подальших досліджень в якості змашувальної речовини доцільно використовувати просолв 90.

Згідно наведеного рис. 3.17, найкраще значення функції бажаності серед наповнювачів (фактор А) отримуємо при використанні Avicel PH - 105 (0,8025), який мав переваги над МКЦ 200 (0,72), МКЦ 102 (0,6775) та МКЦ 101 (0,59).

При застосуванні у складі модельних таблеток Avicel PH – 105 покращувалися такі показники: текучість, коефіцієнт Гауснера, стираність. Отже, в наступних дослідженнях в якості наповнювача доцільно використовувати дану речовину.

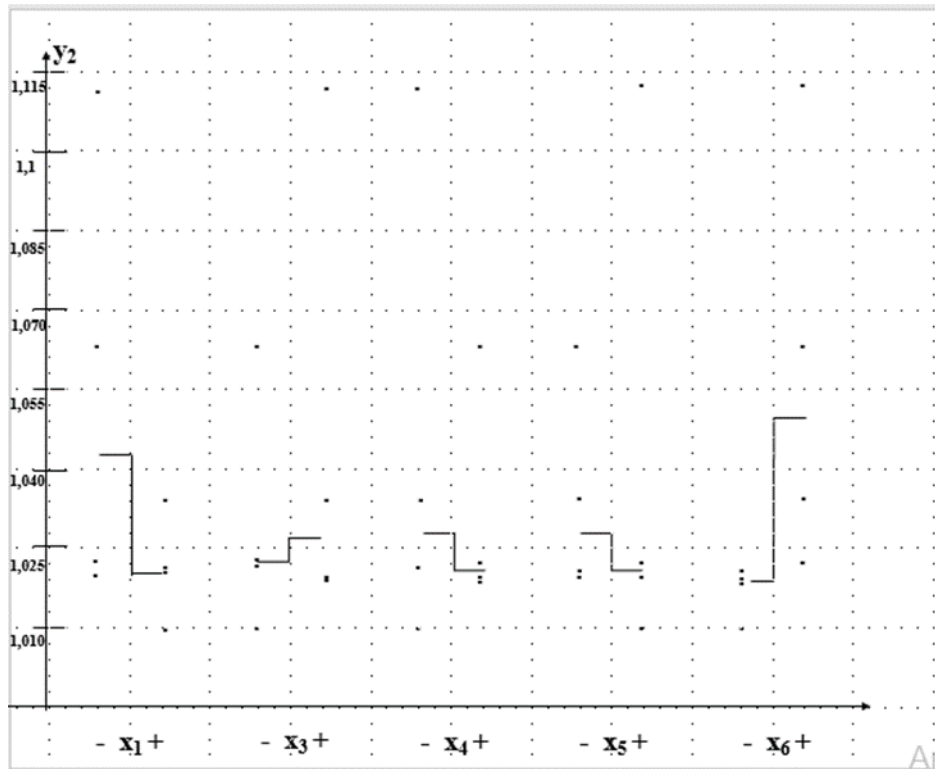


Рис. 3.18 Діаграма розсіювання результатів дослідження впливу кількісних факторів на текучість маси таблетування

Найбільш значущим за впливом на текучість маси таблетування є фактор x_3 – вміст кроскармельози натрію, відповідно, напрямок медіани свідчить, що при збільшенні кількості вмісту кроскармельози натрію – текучість покращується. Також, суттєвий вплив має і фактор x_5 (вміст неуселіну US 2), при введенні більшої кількості якого текучість маси для таблетування покращується. При вивченні на нижньому рівні факторів: x_1 (середня маса), x_4 (вміст діоксиду колоїдного безводного кремнію) та x_6 (вміст Prosolv 90), можна дійти висновку, що при збільшенні середньої маси та при зменшенні вмісту діоксиду колоїдного безводного кремнію і вмісту Prosolv 90 швидкість текучості маси для таблетування значно зростає. На основі діаграми розсіювання встановлено, що найбільш суттєвий вплив на функцію бажаності мали фактори x_1 – середня маса та x_4 – вміст діоксиду колоїдного безводного кремнію у складі таблеток на основі примули дрібнозубчастої, а напрямок медіани вказує, що при збільшенні середньої маси таблеток та при зменшенні вмісту діоксиду колоїдного безводного кремнію покращуються значення більшості вивчених показників.

Не менш суттєвий вплив на більшість показників мав фактор x_5 – вміст неуселіну US 2. На основі аналізу напрямку медіани, яка зображена на діаграмі, можна стверджувати, що вивчення фактору x_5 на нижньому рівні покращує більшість фармако–технологічних властивостей маси для таблетування та основні показники якості таблеток. Фактори x_3 (вміст кроскармельози натрію) та x_6 (вміст Prosolv 90) мають найменший вплив на функцію бажаності, при зменшенні вмісту Prosolv 90 і кроскармельози натрію, показники якості таблеток покращуватимуться. Тиск пресування незначно впливає на основні показники якості таблеток.

Отже, на підставі аналізу результатів статистичної обробки даних з вивчення впливу кількісних факторів на властивості мас для таблетування (y_1, y_2, y_3) і на основні показники таблеток, що містять густий екстракт пирію повзучого листків (y_4, y_5, y_6) та функцію бажаності було зроблено наступні узагальнення:

- при зменшенні середньої маси таблеток (x_1) покращувалися їх процес розпадання, текучість маси для таблетування. Враховуючи те, що розпадання є більш важливим показником якості, а значення насипної густини маси для таблетування, стійкості таблеток до роздавлювання є задовільним, було вирішено, що оптимальна середня маса таблеток на основі густого екстракту становила 0,6 г.
- при збільшенні тиску (x_2) пресування до 80 кг*с/см² міцність таблеток покращується (стираність, стійкість до роздавлювання), але погіршується час розпадання. Оскільки, міцність таблеток, як стираність так і стійкість до роздавлювання лежать в дозволених межах, було вирішено проводити пресування при тиску 40 кг*с/см².
- при збільшенні вмісту у склад таблеток кроскармельози натрію (x_3) від 5 % до 15 % покращується текучість маси для таблетування та процес розпадання таблеток. Оптимальним вмістом цієї ДР у складі таблеток на основі примули пирію

повзучого екстракту густого є 15 %.

- із сорбентів (x_4 , x_5) було вирішено залишити неуселін US 2 (x_5) в кількості 0,03 г в одній таблетці, оскільки при вивченні даної ДР на верхньому рівні покращується текучість маси для таблетування процес розпадання таблеток, збільшується насипна густина.
- кількість Prosolv 90 (x_6) в оптимальному складі таблеток було вирішено вводити 1 %.

За результатами зроблених висновків вибрано оптимальні кількості досліджуваних ДР та запропоновано оптимальний склад таблеток на основі пирію повзучого екстракту густого, який наведено нижче:

Пирію екстракт густий	0,3 г
Avicel PH – 105	0,174 г
Кроскамельоза натрію	0,09 г
Неуселін US 2	0,03 г
Prosolv 90	0,006 г
Маса таблетки	0,6 г

Таким чином, у результаті проведених досліджень, встановлений оптимальний склад таблеток, що містять густий екстракт пирію повзучого, досліджено основні показники якості маси для таблетування та розроблених таблеток:

- текучість маси для таблетування – 1,84 г/с;
- коефіцієнт Гауснера – 1,0097;
- насипна густина – 0,827 г/см³;
- стираність – 0,12 %;
- стійкість до роздавлювання – 283 Н;
- розпадання – 4 хв.

Висновки до розділу 3

1. На основі дисперсійного аналізу вивчено вплив допоміжних речовин на основні фармако-технологічні властивості таблеток, що містять пірію повзучого екстракт густий. Встановлено, що час розпадання покращується при введенні в масу для таблетування кроскармельозу натрію, позитивно на стиранисть таблеток впливає діоксид колоїдний безводний кремнію та неуселін US 2, всі серії отриманих таблеток на основі екстракту густого були досить стійкими до роздавлювання.
2. Досліджено залежність кількостей відібраних допоміжних речовин, вплив середньої маси таблеток та тиск пресування на властивості маси для таблетування та основні показники таблеток на основі пірію повзучого екстракту густого. Зменшення середньої маси таблеток та збільшення кількості кроскармельози натрію у складі таблеток позитивно впливає на текучість маси для таблетування та розпадання таблеток.
3. Встановлено оптимальний склад таблеток на основі примули дрібнозубчастої екстракту густого: 0,3 г пірію повзучого екстракту густого; 0,174 г – Avicel PH – 105; 0,09 г – кроскармельози натрію; 0,03 г – неуселіну US 2; 0,006 г – Prosolv 90. Середня маса таблетки становить 0.6 г.
4. За допомогою МПЕ, а саме чотирьохфакторного експерименту на основі 4x4 греко-латинського квадрату, та статистичної обробки результатів дослідження вивчено 4 групи ДР (наповнювачі, розпушувачі, сорбенти, змашувальні речовини) та їх вплив на фармако-технологічні властивості мас для таблетування і показники якості таблеток на основі пірію повзучого екстракту густого. За результатами дослідження здійснено вибір кращих ДР: Avicel PH – 105, натрію кроскармельоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, неуселін US 2, Prosolv 90.
5. За допомогою методу випадкового балансу та діаграм розсіювання вивчено вплив шести кількісних факторів: середня маса

таблетки, тиск пресування, вміст натрію кроскармельози, вміст кремнію діоксиду колоїдного безводного, вміст неуселіну US 2 та вміст Prosolv 90 на фармако-технологічні властивості мас для таблетування і показники якості таблеток. Встановлено оптимальний тиск пресування – $40 \text{ кг} \cdot \text{с} / \text{см}^2$ та середню масу таблеток – 0,6 г

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Баула О. П., Деркач Т. М. Забезпечення якості лікарських засобів рослинного походження: стан та перспективи. *Фармацевтичний часопис*. 2017. № 2. С. 79-78.
2. Білоус С. Б., Якимів О. В., Шостак Т. А., Калинюк Т. Г. Сучасна ап течна технологія ліків як основа фармацевтичної розробки лікарських засобів. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали ІХ наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 22–23 верес. 2022 р. Тернопіль : ТНМУ, 2022. С. 203.
3. Біофармацевтична інформатика: генерація нових знань і розроблення лікарських засобів / М. Головенко та ін. *Вісник НАН України*. 2009. № 8. С. 3-10.
4. Буряк О. В., Гладух Є. В. Обґрунтування вибору допоміжних речовин для крапель симетикону та екстракту фенхелю. *Theoretical and empirical scientific research* : concept and trends . 2020. July 24. Vol. 2. Oxford, 2020. P. 119–121.
5. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015 / МОЗ України. Київ : МОЗ України, 2015. 109 с.
6. Гарна О. В., Ветров П. П., Георгіянц В. А. Взаємозв'язок основних технологічних параметрів рослинної сировини. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2012. № 1. С. 54-57.
7. Грошовий Т. А., Маланчук Н. В., Фізер Л. В., Лубенець В. І. Дизайн дослідження стабільності лікарських препаратів. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали ІХ наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 22–23 верес. 2022 р. Тернопіль : ТНМУ, 2022. С. 212.
8. Державна фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
9. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі,

економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студентів вищ. фармацев. навч. закл. / авт.-уклад.: І. М. Перцев та ін. ; за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2010. 600 с.

Емельянов А. С., Голдовский Б. М. Изучение возможного ульцеро-генного и местнораздражающего действия теобензамина. *Патологія*. 2010. Т. 7, № 1. С. 47-49.

10. Желага А. М., Безпала Т. М. Лікарська рослинна сировина як основа для виробництва якісних фармацевтичних препаратів.

11. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах. *Ендокринологія*. 2003. Т. 8, № 1. С. 142-145.

12. Коваленко О. А., Хоненко Л. Г., Заволока К. С. Ринок ефіро-олійних культур в Україні та Європі. *Сучасні підходи до вирощування, переробки і зберігання плодоовочевої продукції* : матеріали міжнар. наук.-практ. конф., 18-20 берез. 2020 р. Миколаїв : МНАУ, 2020. С. 229-230.

13. Колочавіна М. В., Котвіцька А. А. Исследование современного состояния проведения клинических исследований лекарственных средств в мире и в Украине. *Клінічна фармація*. 2011. Т. 15, № 4. С. 8-13.

14. Компендіум 2019 – лікарські препарати / за ред. В. М. Коваленка. Київ : МОРІОН, 2019. 2480 с.

15. Коритнюк Р. С., Давтян Л. Л., Дроздова А. О. Фітозасоби в комплексному лікуванні та медичній реабілітації хворих з бронхітом. *Scientific achievements of modern society : 12-th International scientific and practical conference, Liverpool, United Kingdom, July 22-24, 2020*. Liverpool : Cognum Publishing House, 2020. P. 230.

16. Кушнар'ов Є. А., Гладух Є. В. Дослідження ефективності та безпечності фіточаїв у фільтр - пакетах для лікування травної системи. *Функціональні харчові продукти - дієтичні добавки - як дієвий засіб різнопланової профілактики захворювань* : матеріали I Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 11-12 квіт. 2013 р. Харків : НФаУ, 2013. С. 150-152.

17. Лікарські засоби. Випробування стабільності: настанови з якості : Настанова 42-3.3-2004 / В. Георгієвський та ін. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2004. 60 с.

18. Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності : настанови з якості : Настанова 42-3.2:2004 / В. Георгієвський та ін. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2004. 40 с.
19. Мірзоєва Т. В. Економічні аспекти виробництва лікарських ефіро- олійних культур. *Проблеми системного підходу в економіці*. 2019. № 3 (1). С. 79-84.
20. Міхеєв А. О. Рослинні олії як перспективні антимікробні засоби (Огляд літератури). *Медичний форум*. 2014. № 1 (01). С. 129-134.
21. Настанова «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015. Київ: МОЗ України. 2015. 109 с.
22. Онищук В. О., Вишневська Л. І., Бисага Є. І. Дослідження ринку лікарських препаратів з ефірними оліями з метою виявлення перспектив для розробки екстемпоральних лікарських засобів. *Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних і косметичних лікарських засобів* : матеріали І Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків 3-4 бер. 2017 р. Харків : НФаУ, 2017. С. 144-149.
23. Пасічник М. Ф. Практика виготовлення ліків в умовах аптек має переваги. *Урядовий кур'єр*. від 17.02.2015 р. URL: <http://www.ukrainer.gov.ua> (дата звернення: 22.02.2022).
24. Редькін Р. Ex tempore: «ручному» виготовленню ліків бути! *Фармацевт практик*. 2015. № 1. С. 20–22.
25. Самборський О. С. Дослідження можливостей екстемпорального виготовлення в Україні та за кордоном. *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 1. С. 102-112.
26. Самборський О., Слободянюк М. Дослідження економічної ефективності екстемпорального виготовлення ліків в аптеці. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів свого середовища* : матеріали ІХ Міжнар. наук.-практ. конф., м. Одеса, 25 верес. 2020 р. Одеса : ОНУ імені І. І. Мечникова, 2020. С. 81-84.
27. Черних В. П., Половко Н. П. Реалії та перспективи екстемпорального виробництва ліків в Україні. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : зб. наук. пр. Харків : Вид-во НФаУ, 2017. Вип. 2. С. 3–7.
28. Шалата В. Я., Сур С. В. Вивчення технологічних властивостей багатокомпонентної лікарської рослинної сировини. *Запорозький медичний*

журнал. 2012. № 2 (71). С. 111-115.

29. Шматенко О. П., Кучмістова О. Ф., Приходько Т. В. Місце екстем- поральних лікарських засобів на основі рослиної сировини в системі цивільної та військової медицини. *The 8th International conference Science and society* . Hamilton, Canada, November 9, 2018. Hamilton, 2018. P. 78-88.
30. A comparative study of dimethicone and supermint anti-flatulence effects on reducing flatulence in patients with irritable bowel syndrome / A. A. Nasiri et al. *Der Pharmacia Lettre*. 2016. Vol. 8, № 1. P. 97-101.
31. Alnaimat Alá S., Barciela-Alonso María Carmen, Bermejo-Barrera Pilar. Development of a sensitive method for the analysis of four phthalates in tea samples: Tea bag contribution to the total amount in tea infusion. *Food Additives & Contaminants: Part A*. 2020. Vol. 37, № 10. P. 1719-1729.
32. Assessment of pharmacists' delivery of public health services in rural and urban areas in Iowa and North Dakota / D. M. Scott et al. *Pharm. Pract.* 2016. Vol. 14, № 4. P. 836.
33. Bilia Anna Rita, Do Céu Costa Maria. Medicinal plants and their preparations in the European market: Why has the harmonization failed? The cases of St. John's wort, valerian, ginkgo, ginseng, and green tea. *Phytomedicine*. 2021. Vol. 81. P. 153421.
34. Body composition in crohn's disease and ulcerative colitis: correlation with disease severity and duration / D. P. Yadav et al. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2017. Vol. 2017. P. 1215035.
35. Burrige N., Deidun D. Australian don't rush to crush handbook. 2nd ed. Melbourne: The Society of Hospital Pharmacists of Australia, 2015. 639 p.
36. Campbell G., Auyeung V., McRobbie D. Clinical pharmacy services in a London hospital, have they changed? *Int. J. Clin. Pharm.* 2013. Vol. 35. P. 688–691.
37. Deshaies Raymond J. Multispecific drugs herald a new era of bio-pharmaceutical innovation. *Nature*. 2020. Vol. 580, № 7803. P. 329-338.

