

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА**

АНДРІЙЧУК ЯРОСЛАВ РОСТИСЛАВОВИЧ

УДК:615.014.21:615.453.6:615.322:633.13:547.814.5

**РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК ЖУВАЛЬНИХ НА
ОСНОВІ ЕКСТРАКТУ ВІВСА ТА КВЕРЦЕТИНУ**

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи
та судова фармація

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Київ-2015

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі фармацевтичної технології і біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України

Науковий керівник: доктор фармацевтичних наук, професор
ДАВТЯН ЛЕНА ЛЕВОНІВНА
Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика,
завідувач кафедри фармацевтичної технології і біофармації

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор
ШМАТЕНКО ОЛЕКСАНДР ПЕТРОВИЧ
Українська військово-медична академія,
начальник кафедри військової фармації

доктор фармацевтичних наук, професор
РУБАН ОЛЕНА АНАТОЛІЇВНА
Національний фармацевтичний університет,
завідувач кафедри заводської технології ліків

Захист відбудеться « ____ » _____ 2016 р. о ____ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.04 при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика за адресою: 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

Автореферат розісланий « ____ » _____ 2015 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

А. О. Дроздова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Сучасний ритм життя часто супроводжується стресовим навантаженням та перевтомою. За даними ВООЗ, людина у середньому кожні 25 хвилин перебуває у стані психоемоційного навантаження. Сучасний фармацевтичний ринок пропонує ряд лікарських засобів (ЛЗ), фармакологічна дія яких направлена на профілактику та усунення психоемоційного навантаження. Переважна кількість таких ЛЗ містять активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) хімічного походження. Однак, на світовому фармацевтичному ринку зростає попит на ЛЗ природного походження. Так, на вітчизняному фармацевтичному ринку представлена настоянка вівса посівного (*Avena sativa tincture*), що відноситься до загальнотонізуючих ЛЗ та адаптогенів. Водночас, у ряді випадків застосування настоянки вівса посівного обмежено, що пов'язано з вмістом етилового спирту.

Враховуючи антиоксидантну дію кверцетину, вважається доцільним створення ЛЗ, що поєднує загальнотонізуючу дію вівса та капіляростабілізуючу активність кверцетину в формі таблеток жувальних. Перевагами даної лікарської форми є можливість застосування практично всіма віковими категоріями, оскільки в її складі наявність спирту виключена. У даному аспекті відомі наукові розробки Є. С. Борзунова, В. І. Чуєшова, О. І. Тихонова, Є. В. Гладуха, В. В. Гладишева, Н. П. Максютині, П. М. Войтенка та ін.

Враховуючи, що на сучасному фармацевтичному ринку відсутній такий ЛЗ, необхідно вирішити ряд питань щодо проведення фармацевтичної розробки, зокрема: визначення складу, технологічної схеми виробництва, методів технологічного контролю, фармакологічної дії тощо.

У зв'язку з вищезазначеним, розробка ЛЗ, що містить сухий екстракт вівса та кверцетин у формі таблеток жувальних є актуальним завданням сьогодення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно плану науково-дослідних робіт НМАПО імені П. Л. Шупика МОЗ України (№ державної реєстрації 0112U002360) та проблемної комісії "Фармація" МОЗ і НАМН України.

Мета та задачі дослідження. Метою даного дослідження є наукове обґрунтування та розробка технології ЛЗ у формі таблеток жувальних на основі сухого екстракту вівса та кверцетину.

Виконання поставленої мети вимагало вирішення наступних задач:

- проведення аналізу літературних даних щодо сучасного стану застосування адаптогенів та загальнотонізуючих ЛЗ;
- вивчення асортименту вітчизняного фармацевтичного ринку на наявність препаратів з адаптогенною та загальнотонізуючою активністю на природній основі сухого екстракту вівса та кверцетину.
- обґрунтування методології створення ЛЗ у формі таблеток жувальних;
- розробка складу та технології одержання таблеток жувальних з екстрактом вівса та кверцетином на основі комплексу фармако-технологічних та фізико-хімічних досліджень;

- вивчення стабільності розроблених таблеток в процесі виробництва з метою встановлення умов зберігання та терміну придатності;
- узагальнення результатів фармакологічних та мікробіологічних досліджень.

Об'єкти дослідження – сухий екстракт вівса посівного, кверцетин, маси для гранулювання, гранулят, таблетки жувальні з адаптогенною та загальнотонізуючою активністю.

Предмет дослідження – склад та технологія таблеток жувальних з адаптогенною та загальнотонізуючою активністю.

Методи дослідження. З метою вирішення поставлених у роботі задач використано наступні методи: бібліосемантичні (для узагальнення результатів аналізу літературних та власних експериментальних даних); органолептичні, фізико-хімічні, фармако-технологічні та фармакологічні (для обґрунтування складу та технології таблеток жувальних з екстрактом вівса та кверцетином); статистичні (для дослідження оптимальних параметрів таблетування).

Наукова новизна одержаних результатів. Запропоновано науково-методологічний підхід щодо створення таблеток жувальних на основі сухого екстракту вівса та кверцетину.

Вперше на підставі комплексу фармако-технологічних, фізико-хімічних та фармакологічних досліджень теоретично та експериментально обґрунтовано склад і розроблено раціональну технологію таблеток жувальних з сухим екстрактом вівса та кверцетином.

Вперше науково обґрунтовано спосіб одержання комбінованого ЛЗ шляхом таблетування з попередньою грануляцією у псевдозрідженому шарі.

Встановлена стабільність запропонованих таблеток жувальних та обґрунтовані умови їх зберігання протягом терміну придатності.

На підставі проведених фармакологічних та мікробіологічних досліджень встановлено нешкідливість, специфічну активність та мікробіологічну чистоту розроблених таблеток жувальних на основі сухого екстракту вівса та кверцетину.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено склад і технологію ЛЗ у формі таблеток жувальних на основі сухого екстракту вівса та кверцетину.

Розроблено проект технологічного регламенту на виробництво таблеток жувальних, який апробовано в умовах ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» (акт від 2015 р.).

Запропонована технологія виробництва таблеток жувальних на основі сухого екстракту вівса та кверцетина може бути рекомендована як методологічний підхід при створенні аналогічних ЛЗ.

Фрагменти роботи впроваджено до навчального процесу кафедри промислової фармації Національного фармацевтичного університету (акт від 2015 р.); кафедри фармації Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського (акт від 2015 р.), кафедри фармацевтичної хімії та технології лікарських засобів Одеського державного медичного університету (акт від 2015 р.), кафедри технології ліків Запорізького державного

медичного університету (акт від 2015 р.); кафедри аптечної та промислової технології ліків НМУ імені О. О. Богомольця (акт від 2015 р.); кафедри клінічної біохімії, судово-медичної токсикології та фармації ХМАПО (акт від 2015 р.); кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» (акт від 2015 р.); кафедри фармацевтичної технології і біофармації НМАПО імені П. Л. Шупика (акт від 2015 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійно завершеною науковою працею. Особисто автором здійснено інформаційний пошук, проаналізовано та узагальнено дані літератури з питань створення таблеток жувальних з загальнотонізуючою та адаптогенною активністю. Теоретично обґрунтовано та експериментально розроблено склад і технологію таблеток жувальних на основі сухого екстракту вівса та кверцетину. Проведено експериментальні дослідження фізико-хімічних, фармако-технологічних та біологічних властивостей модельних зразків препарату. Вивчено стабільність під час зберігання ЛЗ. За участю автора досліджені гостра токсичність та специфічна активність розроблених таблеток жувальних. Результати випробувань статистично оброблені, систематизовані та проаналізовані дисертантом. Розроблено проект технологічного регламенту на таблетки жувальні. Персональний внесок в усіх опублікованих працях з співавторами (Л. Л. Давтян, Г. М. Войтенко, А. С. Шаламай, М. О. Юшкевич, Ю. А. Бойко, Л. О. Приступок) вказано за текстом дисертації, а також в авторефераті у списку публікацій. Дисертант висловлює глибоку подяку всім співавторам публікацій за плідну спільну працю.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи викладені та обговорені на: міжнародній науково-практичній конференції «Охорона та захист здоров'я людини в умовах сьогодення» (Київ, 2014); міжнародній науково-практичній конференції «Пріоритетні напрями вирішення актуальних проблем медицини» (Дніпропетровськ, 2014); медичному форумі'2013 «Нетрадиційна медицина – 2013» (Київ, 2013); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Стратегія і тактика використання немедикаментозних методів терапії в лікарській практиці відновної медицини» (Трускавець, 2013).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 17 робіт, з яких 1 монографія, 9 статей (6 – у наукових фахових виданнях України, 3 – в іноземних журналах), 1 патент України на корисну модель та 6 тез доповідей.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 170 сторінках друкованого тексту (обсяг основного тексту – 135 сторінок), складається з вступу, п'яти розділів, висновків, списку використаних літературних джерел і додатків. Дисертація ілюстрована 19 рисунками і 34 таблицями. Список використаної літератури містить 143 джерел, з них 34 – іноземних авторів.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У вступі дисертаційної роботи обґрунтовано актуальність теми, сформульовано мету та основні завдання досліджень, відзначено наукову новизну і практичне значення отриманих результатів.

У першому розділі **«Основні напрями розробки лікарського засобу на природній основі з адаптогенною та загальнотонізуючою активністю (Огляд літератури)»** проаналізовано і узагальнено літературні дані щодо походження та асортименту загальнотонізуючих засобів та адаптогенів; зроблено висновок про відповідність ЛЗ рослинного походження вимогам сучасної медицини щодо ефективності та безпечності. Визначено основні напрями створення твердих ЛЗ з адаптогенною та загальнотонізуючою активністю та обґрунтовано розробку таблеток жувальних з екстрактом вівса та кверцетином.

У другому розділі **«Обґрунтування загальної методології дослідження. Об'єкти та методи»** викладено методологію створення таблеток жувальних, що дозволяє на основі маркетингових, фармако-технологічних, фізико-хімічних, фармакологічних досліджень отримати ефективний та стабільний ЛЗ з адаптогенною та загальнотонізуючою активністю. Обрано об'єкти дослідження – АФІ та допоміжні речовини, що були використані при розробці ЛЗ. Встановлені методики дослідження, які необхідні для розробки оптимального складу та раціональної технології таблеток жувальних.

У третьому розділі **«Маркетингові дослідження фармацевтичного ринку України щодо препаратів з адаптогенною та загальнотонізуючою активністю»** наведено результати маркетингових досліджень фармацевтичного ринку України щодо препаратів з максимальним ступенем вираженості адаптогенних та загальнотонізуючих властивостей, які відносяться до класифікаційних груп А13, А16АА, А16АХ10, L03А, N07ХХ10, J05АХ12. Проаналізовано співвідношення форм випуску ЛЗ з адаптогенною та загальнотонізуючою активністю та кількісний розподіл препаратів за країною-виробником. Встановлено, що переважна більшість препаратів з означеною фармакологічною активністю представлена у формі рідких ЛЗ – 76 % від загальної кількості. Показано, що кількість імпортованих препаратів переважає кількість вітчизняних.

Виходячи з маркетингових досліджень доведено перспективність створення ЛЗ із загальнотонізуючою та адаптогенною активністю рослинного походження в твердій лікарській формі.

У четвертому розділі **«Експериментальне обґрунтування складу та розробка технології таблеток жувальних»** представлено результати досліджень з розробки складу та технології таблеток жувальних з сухим екстрактом вівса та кверцетином.

З метою визначення технології одержання таблеток нами досліджено органолептичні, кристалографічні характеристики та технологічні властивості субстанції сухого екстракту вівса (рис. 1).

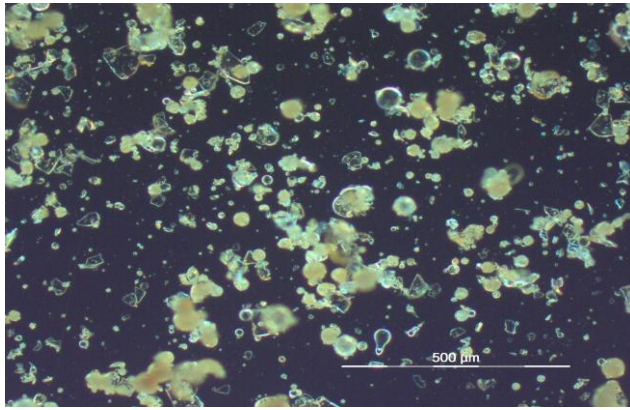


Рис. 1. Мікрофотозйомка часток порошку сухого екстракту вівса

Встановлено, що субстанція сухого екстракту вівса є жовтувато-коричневим порошком з характерним смаком і запахом. Має полідисперсну кристалічну систему, а самі кристали – неправильної багатогранної форми, що відповідає анізодіаметричній формі.

Аналіз не дозволив виділити визначальний геометричний розмір часток, що дозволяє віднести субстанцію до полідисперсних. Це, в свою чергу, може свідчити про незадовільну плинність порошку та прогнозувати введення допоміжних речовин з групи наповнювачів та лубрикантів.

Результати аналізу фармако-технологічних властивостей субстанції сухого екстракту вівса наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Показники фармако-технологічних властивостей порошку сухого екстракту вівса (n=5; p≤ 0,05)

| Параметри | Результати дослідження |
|--|------------------------|
| V_0 – насипний об'єм до усадки, мл | 104,0±0,02 |
| V_0 – насипний об'єм після усадки, 10 зіскоків, мл | 98,0±0,06 |
| V_{500} – насипний об'єм після усадки, 500 зіскоків, мл | 80,0±0,05 |
| V_{1250} – насипний об'єм після усадки, 1250 зіскоків, мл | 78,0±0,04 |
| m/V_0 – насипна щільність до усадки, г/см ³ | 0,480±0,02 |
| m/V_{10} – насипна щільність після усадки, г/см ³ | 0,514±0,06 |
| m/V_{500} – насипна щільність після усадки, г/см ³ | 0,630±0,04 |
| m/V_{1250} – насипна щільність після усадки, г/см ³ | 0,630±0,06 |
| Плинність, с/100 | 27,0±0,04 |
| Втрата в масі при висушуванні, % | 3,92±0,04 |

Як видно з результатів аналізу (табл. 1), порошок сухого екстракту вівса відноситься до слабкоплинних матеріалів. Значний вплив на плинність і пресуємість порошоків (гранулятів) має вміст вологи в матеріалі та розмір часток. Отримані результати досліджень дозволяють прогнозувати використання допоміжних речовин для розробки ЛЗ у формі таблеток жувальних.

Наступним етапом наших досліджень стало вивчення фармако-технологічних властивостей кверцетину. Проведені дослідження демонструють

такі властивості кверцетину, як достатня плинність та здатність до ущільнення (табл. 2).

Таблиця 2

**Показники фармако-технологічних властивостей порошку кверцетину
(n=5; p≤ 0,05)**

| Параметри | Результати дослідження |
|--|------------------------|
| V_0 – насипний об'єм до усадки, мл | 191,57±0,02 |
| V_0 – насипний об'єм після усадки, 10 зіскоків, мл | 143,68±0,06 |
| V_{500} – насипний об'єм після усадки, 500 зіскоків, мл | 125,0±0,05 |
| V_{1250} – насипний об'єм після усадки, 1250 зіскоків, мл | 122,54±0,04 |
| m/V_0 – насипна щільність до усадки, г/см ³ | 0,261±0,02 |
| m/V_{10} – насипна щільність після усадки, г/см ³ | 0,348±0,06 |
| m/V_{500} – насипна щільність після усадки, г/см ³ | 0,400±0,04 |
| m/V_{1250} – насипна щільність після усадки, г/см ³ | 0,408±0,03 |
| Плинність, с/100 | 18,50 ±0,04 |
| Втрата в масі при висушуванні, % | 4,95±0,03 |

Фармацевтична розробка, представлена у нашій дисертаційній роботі, відображає віхи створення ЛЗ у формі жувальних таблеток з сухим екстрактом вівса та кверцетином. Доведено, що сухий екстракт вівса має широкий спектр фармакологічної дії і може застосовуватися як самостійна терапевтична одиниця, так і у поєднанні з іншими АФІ, зокрема з кверцетином. Рішення щодо розробки такого ЛЗ ґрунтувалося на результатах проведених маркетингових досліджень.

Вибір допоміжних речовин ґрунтувався на складі відомого препарату Квертин (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»), який слугував матрицею для нашої розробки. Квертин у своєму складі містить кверцетин (40 мг на одну таблетку) та допоміжні речовини: пектин, глюкози моногідрат, сахароза, ароматизатор апельсин, магнію стеарат, тальк. Дослідження щодо властивостей субстанцій, напівпродуктів та готового продукту проводилися на базі дослідно-впроваджувальної лабораторії ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ».

Нами було створено три серії таблеткових мас з екстрактом вівса та кверцетином. Як допоміжні речовини використані пектин цитрусовий, глюкози моногідрат, цукор пресований, ароматизатор порошковий (апельсин), магнію стеарат та тальк. Перелік АФІ та допоміжних речовин залишався постійним, але варіювався їх кількісний вміст.

Склад опрацьованих таблеткових мас наведено в табл. 3.

Ґрунтуючись на результатах проведених досліджень щодо фармако-технологічних властивостей АФІ досліджуваного ЛЗ та враховуючи запропонований склад таблеткових мас, можна прогнозувати технологію отримання готового продукту при виробництві таблеток жувальних.

Склад таблеткових мас

| Компоненти таблеткових мас | Кількісний склад | | | | | |
|---|------------------|-------|-------|---------------------------|--------|--------|
| | Кількість, % | | | Кількість на таблетку, мг | | |
| | Склад | | | | | |
| | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 |
| Кверцетин в перерахунку на 100 % сухої речовини | 3,64 | 4,00 | 4,00 | 40,00 | 40,00 | 40,00 |
| Сухий екстракт вівса | 9,09 | 10,00 | 10,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 |
| Пектин цитрусовий | 36,36 | 40,00 | 30,00 | 400,00 | 400,00 | 300,00 |
| Глюкози моногідрат | 33,05 | 26,35 | 36,35 | 363,50 | 263,50 | 363,50 |
| Цукор пресований | 14,55 | 16,00 | 16,00 | 160,00 | 160,00 | 160,00 |
| Ароматизатор порошковий (апельсин) | 0,14 | 0,15 | 0,15 | 1,50 | 1,50 | 1,50 |
| Тальк | 2,73 | 3,00 | 3,00 | 30,00 | 30,00 | 30,00 |
| Магнію стеарат | 0,44 | 0,50 | 0,50 | 5,00 | 5,00 | 5,00 |
| Всього | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 1100,0 | 1000,0 | 1000,0 |

Гранулювання отриманих таблеткових мас проводилося за допомогою сушили-гранулятора псевдозрідженого шару Unilab-5-DJ фірми Nuttlin (Німеччина) з двома форсунками діаметром 1,2 мм. Тип фільтрів – рукавний, кількість – 5. Гранулювання у псевдозрідженому шарі дозволяє поєднувати операції змішування, грануляції, сушки та опудрювання в одному устаткуванні. Тому спосіб грануляції у псевдозрідженому шарі все частіше застосовується в сучасній фармацевтичній промисловості.

Процес гранулювання таблеткових мас проводився при умовах, згідно з якими контролюються наступні параметри: час проведення процесу грануляції взагалі та кожного кроку окремо; вологість та температура вхідного повітря; температура продукту; тиск розпилення зволожувача; температура та тиск мікроклімату; витрати зволожувача та повітря (табл. 4).

Слід зазначити, що в процесі проведення грануляції таблеткових мас корегувалися витрати зволожувача. Як зволожувач нами використано цукровий сироп. Для приготування зволожувача було використано 480 г. цукру пресованого (суха частина складає 37,5 %) та 800 води очищеної.

В процесі розробки технологічного процесу отримання таблеток жувальних нами оптимізовано такий параметр, як порядок введення у технологічний процес АФІ. Так, при гранулюванні таблеткової маси складу № 1 екстракт вівса вводили до маси на стадії змішування грануляту з ароматизатором перед стадією опудрювання. Однак екстракт вівса давав неоднорідність кольору. Крім того, через збільшену масу наважки наповнюваність матриці була на межі.

Таблиця 4

Параметри проведення процесу гранулювання

| Процес | Крок | Час | Темпера- тура вхідного повітря | Темпе- ратура вихідного повітря | Темпера- тура продукту | Період очищен- ня фільтрів | Тиск розпи- лення | Тиск мікро- клімату | Витрата зволожувача | | Витрата повітря | Воло- гість вихідно- го повітря |
|------------|------|-----|---|--|------------------------------|-------------------------------------|-------------------------|---------------------------|------------------------|------|--------------------|---|
| | | хв | °С | °С | °С | кількість разів | Бар | Бар | % | г/хв | м³/год | % |
| Прогрів | 1 | 5 | 40,4 | 37,2 | 39,1 | 1 | 0,10 | 0,05 | – | – | 120 | 12,0 |
| Грануляція | 2 | 15 | 65,0 | 48,2 | 34,3 | 1 | 0,5 | 0,2 | 40,0 | – | 150 | 28,0 |
| | 3 | 20 | 65,0 | 45,0 | 30,1 | 1 | 0,5 | 0,2 | 50,0 | – | 160 | 32,0 |
| | 4 | 30 | 68,0 | 46,0 | 33,0 | 1 | 0,5 | 0,2 | 40,0 | – | 180 | 32,5 |
| Сушка | 5 | 10 | 60,0 | 50,0 | 37,8 | 1 | 0,10 | 0,05 | | – | 160 | 11,2 |

Загальний час грануляції

80,0

хв

Всього використано зволожувача

1280,0

г

Середня витрата зволожувача

43,3

%

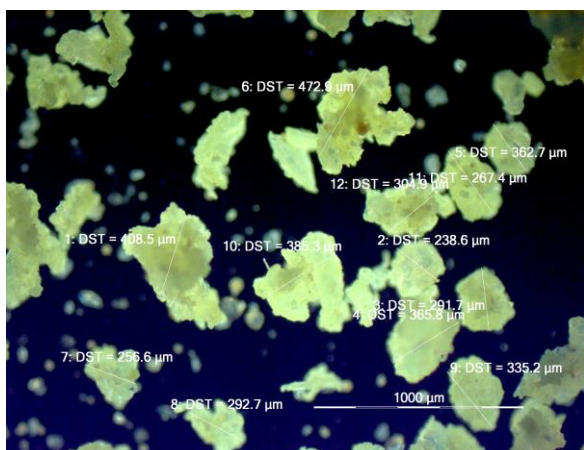
При гранулюванні таблеткової маси складу № 2 відмічалася збільшена витрата зволожувача. Маса «підвисала», виникала необхідність її підсушування, через що було багато втрат. В результаті утворювалися агломерати неправильної форми з гіршою плинністю. В процесі гранулювання таблеткової маси складу № 3 отриманий гранулят мав добру плинність та пресованість.

Наступні дослідження присвячені порівнянню якості отриманих гранулятів за показниками: насипна щільність, показник Гауснера, плинність, залишкова вологість, пресуємість (табл. 5) та мікроскопія (рис. 2).

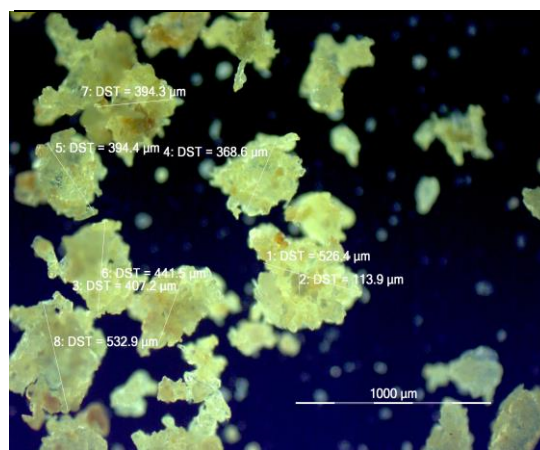
Таблиця 5

Фармако-технологічні показники якості гранулятів (n=5; p≤ 0,05)

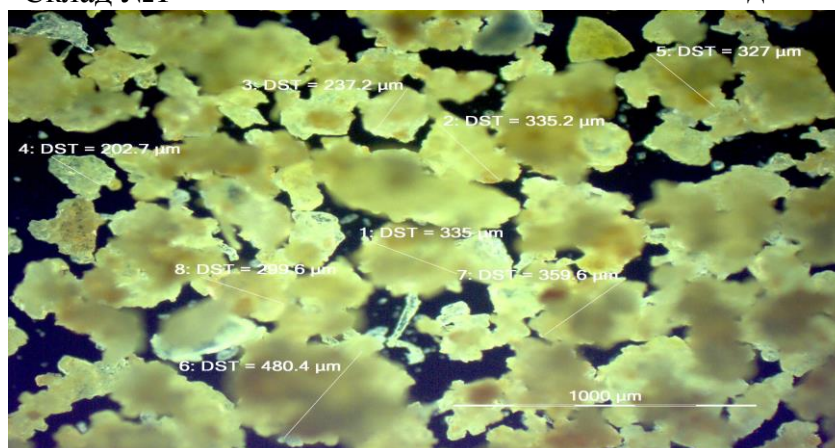
| № складу | Показники фармако-технологічних характеристик | | | | |
|----------|---|-------------------|------------------------|------------------------|----------------|
| | Насипна щільність, г/см ³ | Показник Гауснера | Плинність, г/с (10 мм) | Залишкова вологість, % | Пресуємість, Н |
| 1 | 0,60±0,01 | 1,11±0,03 | 4,1±0,01 | 4,40±0,02 | 165±0,01 |
| 2 | 0,55±0,03 | 1,15±0,01 | 3,2±0,02 | 4,95±0,01 | 234±0,03 |
| 3 | 0,50±0,02 | 1,13±0,02 | 3,6±0,03 | 4,65±0,03 | 295±0,01 |



Склад №1



Склад №2



Склад №3

Рис. 2. Мікрофотозйомка гранулятів

Встановлено, що для порошкоподібних сумішей з доброю плинністю значення показника Гауснера знаходиться в межах від 1 до 1,18. Отже, всі отримані напівпродукти мають відносно задовільну плинність. Аналіз даних мікрофотозйомок (рис. 2) показує, що всі порошкоподібні суміші близькі до монодисперсної системи. Зразки мають відносно задовільну плинність, мінімальну пористість та задовільну ущільнюваність, що дозволяє виділити оптимальний склад вже на стадії таблетування, оскільки навіть незначні відмінності властивостей гранулятів можуть бути вирішальними при проведенні процесу пресування. Отже, всі три склади мають досить задовільні гранулометричні показники, і, як наслідок, задовільні фармако-технологічні властивості. Таким чином, в результаті використання методу структурної грануляції у псевдозрідженому шарі були отримані три склади гранулятів із схожими фармако-технологічними властивостями, які можуть піддаватися таблетуванню. Тому для обґрунтування вибору оптимального складу таблеткової маси всі отримані серії гранулятів піддавали процесу пресування (табл. 6).

Таблиця 6

Умови та результати проведення процесу таблетування

| Умови проведення таблетування | № складу | | |
|--------------------------------|--|---------|---|
| | 1 | 2 | 3 |
| Вологість грануляту, % | 5,87 | 5,54 | 4,75 |
| Зусилля верхнього пуансону, кН | 25 | 25 | 25 |
| Зусилля нижнього пуансону, кН | 23 | 23 | 23 |
| Зусилля виштовхування, Н | 252 | 210 | 254 |
| Міцність таблетки, Н | 160–180 | 230–250 | 290–300 |
| Опис готового продукту | Таблетки овальної форми, жовтувато–коричневого кольору. Є сколи. | | Таблетки овальної форми, жовтувато–коричневого кольору. |

Як видно з даних табл. 6, таблетки, що отримані з грануляту складу № 3 мають задовільні характеристики, що підтверджує раніше отримані результати щодо вибору складу з оптимальними характеристиками для отримання якісних таблеток.

Ґрунтуючись на результатах проведених експериментальних досліджень, можна зробити висновок, що оптимальними властивостями володіє склад № 3. Відомо, що на якість таблеток в процесі пресування впливають такі параметри, як величина тиску пресування, швидкість пресування та стан і зносостійкість прес-інструменту. Саме тому нами було проведено дослідження впливу умов проведення процесу пресування таблеткової маси (склад 3) на якість отриманих таблеток. Для проведення ефективного процесу таблетування було визначено оптимальний тиск верхнього пуансону.

Результати дослідження представлені на рис. 3.

Як видно з представлених на рис. 3 даних, оптимальною є сила тиску верхнього пуансона 25 кН.

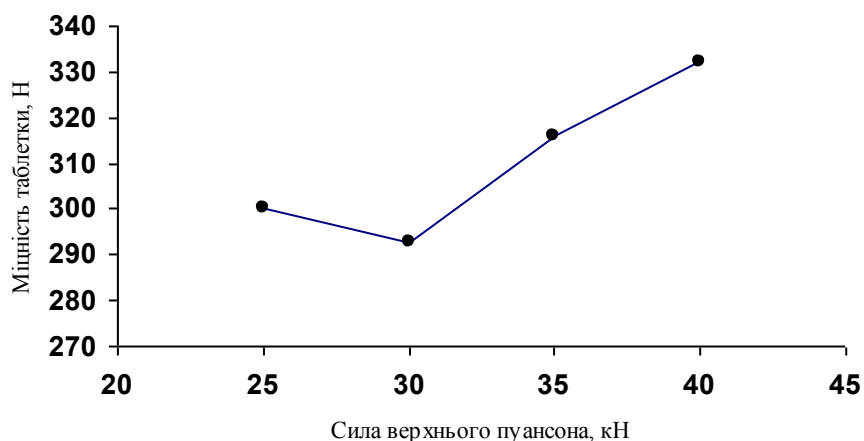


Рис. 3. Вплив сили пресування на міцність таблеток

У результаті отримуємо таблетки висотою 5,9 мм з міцністю 291 Н. Таблетки мають задовільні органолептичні характеристики. Отже, на підставі проведених фізико-хімічних та фармако-технологічних досліджень властивостей сухого екстракту вівса та кверцетину нами розроблена технологія одержання таблеток жувальних методом пресування з грануляцією у псевдозрідженому шарі. При лабораторному завантаженні розмір серії (партії) складав 3,0 кг.

Контроль якості готового продукту проводився за показниками міцності (табл. 6) та стиранності (табл. 7). Встановлено, що показник стиранності розроблюваних таблеток жувальних на основі сухого екстракту вівса та кверцетина складає 0,1 – 0,15 % при міцності 291Н.

На підставі проведеного вивчення фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей сухого екстракту вівса та кверцетина, вивчення впливу допоміжних речовин на показники якості таблеток і дослідження параметрів технологічного процесу, нами розроблена технологія одержання таблеток жувальних методом пресування з попередньою структурною грануляцією у псевдозрідженому шарі.

Блок-схема технологічного процесу отримання таблеток жувальних з екстрактом вівса та кверцетином наведена на рис. 4.

Дослідження стабільності таблеток жувальних з сухим екстрактом вівса та кверцетином проводили згідно з настановою 42-3.3:2004 «Настанова з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності».

Таблетки жувальні з екстрактом вівса та кверцетином були закладені на зберігання при температурі $25 \pm 2^\circ\text{C}$, вологості $60 \pm 5\%$. Встановлено, що на протязі 18 місяців зберігання не відбувається будь-яких значних змін, які б могли вплинути на якість ЛЗ (табл. 7).

Таким чином, можна зробити висновок про стабільність розроблених таблеток жувальних на основі сухого екстракту вівса та кверцетина в процесі зберігання.

Дослідження стабільності будуть продовжуватися протягом всього планованого терміну придатності готового ЛЗ.

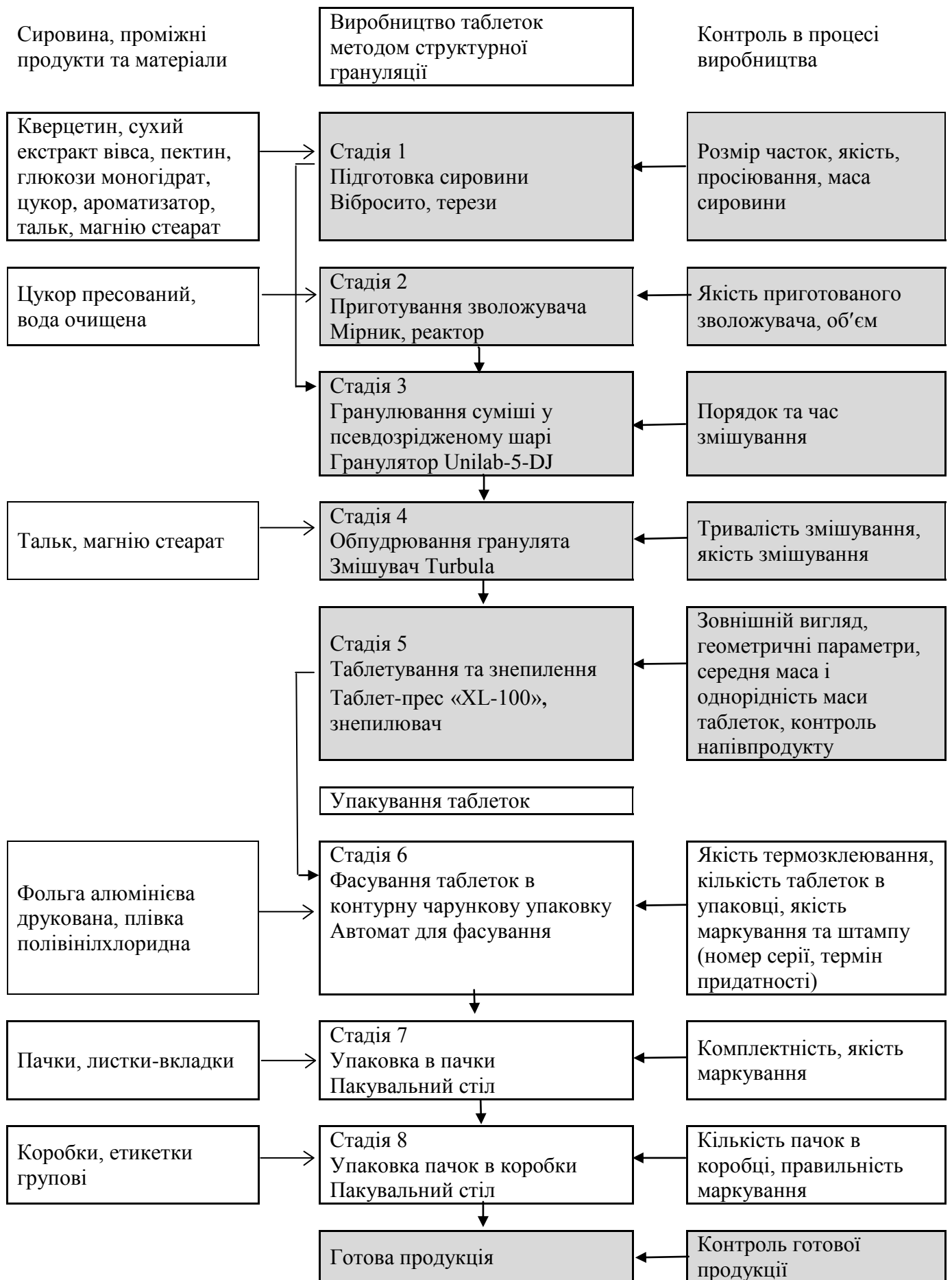


Рис. 4. Технологічна блок-схема виробництва таблеток жувальних

Таблиця 7

**Результати вивчення стабільності жувальних таблеток у процесі зберігання при температурі $25\pm 2^\circ\text{C}$,
вологості $60\pm 5\%$**

| Показник | Критерії прийнятності | Термін зберігання, місяць | | | | | | |
|---|--|---------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 |
| Контурно-чарункова упаковка на основі плівки ПВХ та фольги | | | | | | | | |
| Органолептичні показники | Таблетки овальної форми, жовтувато-коричневого кольору, смак солодкуватий, запах характерний для вихідної сировини | | | | | | | |
| Середня маса, г | $1,0 \pm 5\%$ | 1,01 | 1,03 | 1,00 | 0,98 | 0,99 | 0,98 | 0,97 |
| Стираність, % | Не більше 1 | 0,1 | 0,11 | 0,15 | 0,14 | 0,14 | 0,15 | 0,15 |
| Стійкість до роздавлювання, Н | Не більше 300 | 291 | 295 | 290 | 293 | 292 | 294 | 293 |
| ТАМС КУО/г | $< 10^3$ | < 20 | < 20 | < 20 | < 20 | < 20 | < 20 | < 20 |
| ТУС КУО/г | $< 10^2$ | < 20 | < 20 | < 20 | < 20 | < 20 | < 20 | < 20 |
| Толерантних до жовчі грамнегативних бактерій в 1 г | Не більше 10^2 КУО | $< 10^1$ | $< 10^1$ | $< 10^1$ | $< 10^1$ | $< 10^1$ | $< 10^1$ | $< 10^1$ |
| Escherichia coli в 1 г | Відсутні | Відсутні | Відсутні | Відсутні | Відсутні | Відсутні | Відсутні | Відсутні |
| Salmonella в 25 г | Відсутні | Відсутні | Відсутні | Відсутні | Відсутні | Відсутні | Відсутні | Відсутні |
| Кількісний вміст екстракту вівса, мг | 90,0 – 110,0 | 105,0 | 104,0 | 100,0 | 101,0 | 102,0 | 99,0 | 98,0 |
| Кількісний вміст кверцетину, мг | 36,0 – 44,0 | 39,0 | 41,0 | 40,0 | 39,0 | 42,0 | 41,0 | 40,0 |

У п'ятому розділі «Біологічні дослідження» наведені результати фармакологічних та мікробіологічних досліджень. Фармакологічні дослідження проведені під керівництвом проф. Войтенка Г. М.

При вивченні гострої токсичності розробленого ЛЗ встановлено, що LD₅₀ складає 5,2 г/кг.

Дослідження хронічної токсичності препарату показало, що одноразове та багаторазове пероральне застосування таблеток не призводить до суттєвих змін у формулі крові та масі внутрішніх органів.

На наступному етапі досліджували вплив розробленого ЛЗ на основі сухого екстракту вівса та кверцетину на процеси втомлюваності та тривожності у щурів з хронічним стресом. Для цього використовували тест «підвішування за хвіст». Встановлено, що розроблений ЛЗ покращує стан тварин відносно стійкості до фізичних навантажень та тривожності в умовах хронічного стресу.

Вивчення впливу таблеток жувальних на стан параметрів енергетичного обміну тварин з гіпоксичним синдромом показав, що у щурів з хронічною гіпоксією під впливом таблеток жувальних зберігається оптимальний баланс в системі синтезу та витрат АТФ. Таким чином, встановлено, що розроблений ЛЗ володіє вираженою здатністю коригувати енергетичний гомеостаз в умовах гострого дефіциту кисню на фоні перегріву, що свідчать про потенційну антигіпоксантну дію таблеток жувальних з сухим екстрактом вівса та кверцетином.

При дослідженні функціональної активності імунних клітин встановлено, що пероральне застосування ЛЗ протягом 14 днів призводило до збільшення цитотоксичної активності лімфоцитів та макрофагів (прямой та антитілозалежної). Отримані дані вказують, що даний препарат може бути потенційно активним при пухлинному процесі.

Мікробіологічні випробування встановили відповідність розробленого ЛЗ до вимог ДФУ, а саме: кількість ТАМС КУО/г – менше 20, ТУМС КУО/г – менше 20, не більше 10² КУО толерантних до жовчі грамнегативних бактерій в 1 г – менше 10¹, відсутність *Escherichia coli* в 1 г, відсутність *Salmonella* в 25 г.

ВИСНОВКИ

Теоретично узагальнені та експериментально обґрунтовані наукові підходи щодо розробки складу та технології таблеток жувальних на основі сухого екстракту вівса та кверцетину з адаптогенною та загальнотонізуючою активністю.

1. На основі бібліосемантичного аналізу літературних даних доведено перспективність створення ЛЗ у формі таблеток жувальних на основі сухого екстракту вівса та кверцетину для профілактики психоемоційного навантаження.

2. Проведеними маркетинговими дослідженнями фармацевтичного ринку України щодо лікарських засобів групи загальнотонізуючих та

адаптогенів встановлено, що переважна більшість препаратів з означеною фармакологічною активністю представлена у формі рідких ЛЗ – 76 %. Кількість імпортованих препаратів переважає кількість вітчизняних.

3. Обґрунтовано методологію створення таблеток жувальних на основі сухого екстракту вівса та кверцетину, що включає такі основні етапи дослідження як маркетингові, фармако-технологічні, фізико-хімічні та фармакологічні.

4. Вивчено фізико-хімічні, технологічні властивості сухого екстракту вівса, що дало змогу віднести його до слабо плинних матеріалів та розробити підходи до створення раціональної таблеткової форми на його основі.

5. Обґрунтовано умови проведення процесу грануляції у псевдозрідженому шарі. Встановлено основні параметри процесу гранулювання: час проведення процесу грануляції; вологість та температура вхідного повітря; температура продукту; тиск розпилення зволожувача; температура та тиск мікроклімату; витрати зволожувача та повітря.

– встановлено умови процесу таблетування – висота таблеток 5,9 мм з міцністю 291 Н, сила тиску верхнього пуансона – 25 кН;

– встановлено, що показник стиранності таблеток жувальних на основі сухого екстракту вівса та кверцетину складає 0,1 – 0,15 % при міцності 291Н.

6. Запропонована промислова технологія одержання таблеток жувальних методом структурного гранулювання, яка впроваджена у виробництво на ПАТ НВЦ “Борщагівський ХФЗ” (м. Київ).

7. Експериментальними дослідженнями встановлена стабільність та термін зберігання розроблених таблеток жувальних на основі сухого екстракту вівса та кверцетину – 18 місяців при температурі $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ та вологості $60\pm 5\%$.

8. Доклінічними дослідженнями встановлено, що таблетки жувальні з сухим екстрактом вівса та кверцетином покращують стан тварин відносно стійкості до фізичних навантажень та тривожності в умовах хронічного стресу.

9. Мікробіологічні випробування встановили відповідність розробленого ЛЗ до вимог ДФУ: кількість ТАМС КУО/г – менше 20, ТУМС КУО/г – менше 20, не більше 10^2 КУО толерантних до жовчі грамнегативних бактерій в 1 г – менше 10^1 , відсутність *Escherichia coli* в 1 г, відсутність *Salmonella* в 25 г.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Монографія

1. Основні тренди розвитку фармацевтичного ринку України по фармакотерапевтичних групах / А. О. Дроздова, З. В. Маленька, І. О. Власенко, Д. В. Рева, Я. Р. Андрійчук, А. Дуллах, Ю. П. Поліщук, Т. Ф. Оліфірова, Л. Л. Давтян, Р. С. Коритнюк, Г. М. Войтенко, В. П. Попович. – Київ : Освіта України, 2015. – 130 с. *(Особисто автором проведено аналіз ринку антинеопластичних та імуномодельюючих засобів, узагальнення результатів, написання розділу монографії).*

Статті у фахових виданнях

2. Вивчення гострої токсичності гранул на основі сухого екстракту вівса посівного / Л. Л. Давтян, Г. М. Войтенко, Я. Р. Андрійчук, Ю. А. Бойко, Л. О. Приступок // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика : у 4 кн. – Київ, 2013. – Вип. 22, кн. 4. – С. 385–390. *(Особисто автором проведено експериментальні дослідження, написання статті).*

3. Андрійчук Я. Р. Технологічні аспекти отримання жувальних таблеток з екстрактом вівса та кверцетином / Я. Р. Андрійчук, Л. Л. Давтян // Акт. питання фармац. і мед. науки та практики. – 2014. – № 3. – С. 4–7. *(Особисто автором проведено експериментальні дослідження, написання статті).*

4. Давтян Л. Л. Жувальні таблетки – вивчення процесу таблетування / Л. Л. Давтян, Я. Р. Андрійчук, А. С. Шаламай // Фармац. журнал. – 2014. – № 4. – С. 31–34. *(Особисто автором проведено експериментальні дослідження, написання статті).*

5. Давтян Л. Л. Проблемні аспекти формування асортименту лікарських засобів з адаптогенною та загальнотонізуючою активністю в Україні / Л. Л. Давтян, Я. Р. Андрійчук // Фармац. часопис. – 2014. – № 4. – С. 73–76. *(Особисто автором проведено узагальнення результатів, написання статті).*

6. Андрійчук Я. Р. Вивчення стабільності жувальних таблеток з екстрактом вівса та кверцетином у процесі зберігання / Я. Р. Андрійчук, Л. Л. Давтян // Фармац. журнал. – 2015. – № 2. – С. 20–23. *(Особисто автором проведено експериментальні дослідження, узагальнення результатів, написання статті).*

7. Андрійчук Я. Р. Дослідження протипухлинної дії таблеток жувальних на основі сухого екстракту вівса та кверцетина / Я. Р. Андрійчук, Л. Л. Давтян // ScienceRise. – 2015. – Т. 12, № 7/1. – С. 71–73.

(Особисто автором проведено експериментальні дослідження, узагальнення результатів, написання статті).

Роботи в інших виданнях

8. Изучение фармако-технологических свойств новой субстанции с адаптогенной и общетонизирующей активностью / Я. Р. Андрейчук, Л. Л. Давтян, А. С. Шаламай, М. О. Юшкевич // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции : сб. науч. трудов. – Пятигорск : РИА-КМВ, 2014. – Вып. 69. – С. 106–108. *(Особисто автором проведено аналіз та узагальнення даних, підготовка статті).*

9. Andriichuk Ia. The study of technological properties of the granulated materials based on dry oat extract and quercetin obtained by wet granulation in a fluidized bed / Ia. Andriichuk // Int. J. Pharm. Tech. Res. – 2015. – Vol. 8, N 1. – P. 63–66.

10. Development of the composition, technology and methods of standardization chewable tablets with oats extract and quercetin / L. L. Davtyan, Ia. R. Andriichuk, A. S. Shalamay, M. O. Ushkevich // Asian J. Pharm. Res. – 2015. – Vol. 5, N 1. – P. 45–49. *(Особисто автором проведено експериментальні дослідження, узагальнення результатів, написання статті).*

Патенти

11. Пат. 97984 Україна, МПК А61 Р 1/00, А 61 Р 9/00, А 61 Р 12/00. Фармацевтична композиція «Авертин» з адаптогенною, тонізуючою, протизапальною, гастропротекторною, кардіопротекторною, нефропротекторною та хондропротекторною дією / А. С. Шаламай, Л. Л. Давтян, Я. Р. Андрійчук ; патентовласник А. С. Шаламай. – № u201412208 ; заявл. 12.11.2014 ; опубл. 10.04.2015, Бюл. № 7. *(Особистий внесок – здійснення патентного пошуку, обробка первинної інформації, розробка фармацевтичної композиції, систематизація та інтерпретація отриманих результатів, участь у підготовці матеріалів для оформлення патенту).*

Тези

12. Актуальність створення вітчизняного загальнотонізуючого засобу на основі сухого екстракту вівса / Я. Р. Андрійчук, Ю. А. Бойко, Л. О. Приступок, Г. М. Войтенко, Л. Л. Давтян // Акт. питання фармац. і мед. науки та практики. – 2013. – Дод. 2. – С. 199. – Тези доп. 73 Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, 16-17 трав. 2013 р. *(Особисто автором проведено аналіз та узагальнення даних, підготовка тез).*

13. Андрійчук Я. Р. Використання препаратів вівса у відновлювальній медицині / Я. Р. Андрійчук, Ю. А. Бойко, Г. М. Войтенко // Стратегія і тактика використання немедикаментозних методів терапії в лікарській практиці відновної медицини : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 11-12 квіт. 2013 р. – Трускавець, 2013. – С. 5–6. *(Особисто автором проведено аналіз та узагальнення даних, підготовка тез).*

14. Андрійчук Я. Р. Теоретичні аспекти розробки складу та технології твердої лікарської форми на основі сухого екстракту вівса / Я. Р. Андрійчук, Л. Л. Давтян // Сучасна медицина: актуальні проблеми, шляхи вирішення та перспективи розвитку : зб. тез наук. робіт учасників міжнар. наук.-практ. конф., 11-12 жовт. 2013 р. – Одеса, 2013. – С. 6–8. *(Особисто автором проведено аналіз та узагальнення даних, підготовка тез).*

15. Андрійчук Я. Р. Методи стандартизації діючих речовин в жувальних таблетках на основі сухого екстракту вівса та кверцетину / Я. Р. Андрійчук // Медичні та фармацевтичні науки: історія, сучасний стан та перспективи досліджень : зб. тез наук. робіт учасників міжнар. наук.-практ. конф., 17-18 жовт. 2014 р. – Одеса, 2014. – С. 8–10.

16. Андрійчук Я. Р. Результати маркетингових досліджень вітчизняного ринку адаптогенів та загальнотонізуючих препаратів / Я. Р. Андрійчук // Пріоритетні напрями вирішення актуальних проблем медицини : зб. матеріалів міжнар. наук.-практ. конф., 10-11 жовт. 2014 р. – Дніпропетровськ, 2014. – С. 119–121.

17. Андрійчук Я. Р. Фармако-технологічні аспекти розробки лікарського препарату у формі жувальних таблеток з сухим екстрактом вівса та кверцетином / Я. Р. Андрійчук // Охорона та захист здоров'я людини в умовах сьогодення : зб. тез наук. робіт учасників міжнар. наук.-практ. конф., 7-8 листоп. 2014 р. – Київ, 2014. – С. 114–116.

АНОТАЦІЯ

Андрійчук Я. Р. Розробка складу та технології таблеток жувальних на основі екстракту вівса та кверцетину. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація. – Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2015 р.

Дисертація присвячена розробці складу та технології лікарського засобу у формі таблеток жувальних на основі сухого екстракту вівса та кверцетину.

Запропонована технологія виробництва таблеток жувальних може використовуватися як методологічний підхід при створенні аналогічних лікарських засобів.

На підставі результатів фармако-технологічних, фізико-хімічних та біологічних досліджень науково обґрунтовано оптимальний склад і технологія виробництва таблеток жувальних з адаптогенною та загальнотонізуючою активністю. Експериментально доведена стабільність таблеток при зберіганні. Для даного лікарського засобу розроблено технологічний регламент на виробництво.

Ключові слова: таблетки жувальні, сухий екстракт вівса, кверцетин, технологія.

АННОТАЦІЯ

Андрейчук Я. Р. Разработка состава и технологии таблеток жевательных на основе экстракта овса и кверцетина. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – технология лекарств, организация фармацевтического дела и судебная фармация. – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, Киев, 2015 г.

Диссертация посвящена разработке состава и технологии лекарственного средства в форме таблеток жевательных на основе сухого экстракта овса и кверцетина.

Предложенная технология производства таблеток жевательных может использоваться как методологический подход при создании аналогичных лекарственных средств.

На основании результатов фармако-технологических, физико-химических и биологических исследований научно обоснован оптимальный состав и технология производства таблеток жевательных с адаптогенной и общетонизирующей активностью. Экспериментально доказана стабильность таблеток при хранении. Для данного лекарственного средства разработан технологический регламент.

Ключевые слова: таблетки жевательные, сухой экстракт овса, кверцетин, технология.

ANNOTATION

Andriichuk I. R. Development of composition and technology of chewable tablets with dry oat extract and quercetin. – Manuscript.

Thesis regarding PhD in pharmaceutical science, speciality 15.00.01. – technology of drugs, organization of pharmaceutical business and forensic pharmacy. – P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, 2015.

Thesis is about development of composition and technology of chewable tablets with dry oat extract and quercetin.

Proposed technology of drug production could be used as methodological approach of analogical medicines creation. The focus of the study was on the investigation of pharmaceutical properties of active pharmaceutical ingredients: powder of dry oat extract and quercetin.

During detailed study of pharmaceutical properties were discovered that above-mentioned substance have unsatisfied pharmaceutical properties in order to obtain solid medicines. Thus, it was decided to use additional pharmaceutical procedure in order to get appropriate pharmaceutical properties of dry oat extract powder and quercetin. Wet granulation in a fluidized bed was implemented. It was taken three different series of pharmaceutical composition in order to choose the optimal series which could be used during manufacturing of final product. All granulation related process was performed according GMP. The process of wet granulation in fluidized bed was strictly controlled because from our point of view it is a critical stage of whole technological process. After wet granulation in fluidized bed we have got three different series of granulated materials. Microscopy of dry oat extract, different composition of granulated materials was performed. In order to obtain detailed information of technological properties of granulated materials bulk density, flow ability, residual moisture and fractional composition were studied. Collected data allowed us to proceed with the next technological stage – tableting. The parameters of tableting were strictly controlled as well. So, after tableting process of granulated materials based on powder of dry oat extract and quercetin we have got three different series of chewable tablets. Some of series has kind of scratches of the back of tablet. Nevertheless one series has no visual abnormality. So for further analysis was taken this series. Tableting process for this series was studied. This study was dedicated to estimate the optimal tableting process in order to get best quality of tablets. So optimal parameters was obtained. Thus it was proved that optimal pressure of upper punch is 25 kH – durability of tablets was around 291 H. All quality control parameters were studied (according to Ukrainian National Pharmacopeia). Thus, methods of standardization of chewable tablets with oat extract and quercetin were developed. Technological scheme of industrial production of chewable tablets with dry oat extract and quercetin was developed. Study of tablet stability was performed. Tablets are considered stable in temperature (25±2) °C humidity (60±5) %. Pharmacological studies for obtained product was performed. It was proved that chewable tablets with dry oat extract and quercetin have adaptogenic and tonic activity. All microbiological tests are in compliance with Ukrainian national Pharmacopeia requirements.

To sum up, based on pharmaceutical research a new solid medicines was developed – chewable tablets with dry oat extract and quercetin. Based on modern standards of pharmaceutical studies a new way of chewable tablets production was proposed. During the study all aspects of pharmaceutical research were taken into consideration particular pharmacological studies, the studies regarding pharmaceutical properties of active pharmaceutical ingredients, parameters of granulation process, tableting process was also in focus, stability studies, and microbiological tests. All tests and technological stages were done according to GMP and local requirements, regulation. Henceforth, chewable tablets with dry oat extract and quercetin was developed.

Key words: chewable tablets, dry oat extract, quercetin, technology.