Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ПЕРЕСАДЬКО ІРИНА ГЕННАДІЇВНА**

#### УДК 615.453.62.014.21:581.45:582.772.3:634.51

**РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ**

 ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ ПОДРІБНЕНОГО ЛИСТЯ

 ГОРІХУ ГРЕЦЬКОГО ТА КАШТАНУ КІНСЬКОГО

**15.00.01 - технологія ліків та організація фармацевтичної справи**

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата фармацевтичних наук

Харків - 2006

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі косметології і аромології Національного фармацевтичного університету, Міністерство охорони здоров'я України.

**Науковий керівник**: кандидат фармацевтичних наук, доцент

 **ПОЛОВКО НАТАЛІЯ ПЕТРІВНА**,

 *Національний фармацевтичний університет,*

 *доцент кафедри косметології і аромології*

**Офіційні опоненти**: доктор фармацевтичних наук, професор

 **КАЗАРІНОВ МИКОЛА ОЛЕКСАНДРОВИЧ**,

 *Державне підприємство «Державний науковий*

 *центр лікарських засобів», завідувач лабораторії*

 *таблетованих лікарських засобів*

доктор фармацевтичних наук,

старший науковий співробітник

**ШТЕЙНГАРТ МАРК ВУЛЬФОВИЧ**,

*ТОВ «Фарма Старт», директор з науки та*

*розвитку, м. Київ*

**Провідна установа**: Львівській національний медичний

університет ім. Данила Галицького

кафедра технології ліків і біофармації

Захист відбудеться «26» січня 2006 року о 12 оо годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4).

Автореферат розісланий «22» грудня 2006 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради,

д-р біол. наук, проф. МАЛОШТАН Л.М.

# ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.**Важливим завданням сучасної вітчизняної фармації є розширення номенклатури ефективних лікарських препаратів насамперед на основі рослинної сировини. Фітопрепарати, при їх раціональному використанні, як правило, не викликають побічної дії, алергічних реакцій та звикання, добре переносяться, чинять м’яку дію, дають стійкий клінічний ефект, особливо при хронічних захворюваннях.

За поширеністю атеросклероз посідає перше місце в патології судин. У нашій країні в умовах несприятливого довкілля, незбалансованого харчування, стресів ця проблема набуває соціальної ваги. Від її розв’язання залежить попередження та лікування інфаркту міокарда, інсульту та інших захворювань серцево-судинної системи. Існуюча номенклатура вітчизняних препаратів синтетичного та рослинного походження, призначених для попередження та лікування атеросклерозу, досить обмежена і недостатня для забезпечення потреб населення. У зв’язку з цим нині є актуальним питання розширення асортименту препаратів цього напряму.

Використання нативного листя горіха грецького та каштана кінського, завдяки комплексності їхньої дії та технологічності виробництва, як діючих речовин для лікування судинних захворювань, безперечно, є актуальним.

При розробці лікарських засобів ми віддали перевагу таблетованій формі ліків. Виробництво препаратів у формі таблеток дає можливість забезпечити належний рівень механізації на основних технологічних стадіях і операціях, точність дозування та зручність у застосуванні препарату.

Отже, розробка складу і технології нового рослинного препарату у вигляді таблеток на основі подрібненого листя горіха грецького та каштана кінського є актуальною.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету (“Створення нових лікарських препаратів на основі рослинної та природної сировини, зокрема продуктів бджільництва, для дорослих і дітей”, номер державної реєстрації 0198U007008) і проблемної комісії “Фармація” МОЗ і АМН України.

**Мета і задачі дослідження.**Метою роботи є розробка та науково-експериментальне обґрунтування технології препарату на основі подрібненого листя горіха грецького та каштана кінського у формі таблеток, а також його вивчення і стандартизація.

Для досягнення поставленої мети необхідно було виконати такі завдання:

- проаналізувати стан таблеткового виробництва в Україні;

- проаналізувати й узагальнити сучасні літературні дані про використання горіха грецького та каштана кінського у практичній та народній медицині;

- провести комплекс технологічних, фізико-хімічних досліджень листя горіха грецького та каштана кінського з метою вибору та обґрунтування оптимального складу таблетованого лікарського препарату;

- розробити склад і технологію таблеток на основі подрібненого листя горіха грецького та каштана кінського і вивчити вплив допоміжних речовин на властивості цих препаратів;

- розробити методики якісного й кількісного аналізу запропонованого засобу;

- вивчити стабільність у процесі зберігання;

- провести фармакологічні та мікробіологічні дослідження розробленого лікарського препарату;

- розробити нормативно-технічну документацію на препарат (проекти ана-літичної нормативної документації та технологічного регламенту).

*Об’єкти дослідження* –листя горіха грецького, листя каштана кінського, таблеткові маси, таблетки, одержані з названої сировини.

*Предмет дослідження* –розробка оптимального складу і технології лікарського препарату на основі листя горіха грецького та каштана кінського для профілактики та лікування судинних захворювань.

*Методи дослідження.* При виконанні поставлених у роботі завдань використовували такі фізико-хімічні, технологічні методи:

- методи оцінювання фізико-хімічних властивостей порошків (вологовміст, вологопоглинання);

- методи оцінювання технологічних властивостей порошків (плинність, об’ємні характеристики, пресуємість);

- фармакопейні методи дослідження показників якості таблеток (розпадання, міцність на роздавлювання, стираність, середня маса, мікробіологічна чистота);

- кольорові реакції для ідентифікації сполук поліфенольної природи, флавоноїдів, дубильних речовин;

- спектрофотометричне визначення суми флавоноїдів.

Для вивчення антимікробної активності препарату використовували мікробіологічний метод дифузії в агар.

 Для вивчення біологічної активності використовували фармакологічні методи дослідження.

Обробку експериментальних даних проводили за допомогою методів варіаційної статистики.

**Наукова новизна одержаних результатів*.*** Уперше проведено дослідження технології виробництва таблетованої форми ліків, в якій як діюча речовина використовується значна кількість подрібнених порошків із листя рослин. Показано, що в таких препаратах подрібнений порошок із листя горіха грецького та каштана кінського, зберігаючи свою целюлозну структуру, зменшує кількість необхідних допоміжних речовин із подібною структурою, зокрема мікрокристалічної целюлози.

На основі результатів фізико-хімічних, технологічних, біологічних досліджень науково та експериментально обґрунтовано склад і технологію отримання таблеток із подрібненого листя горіха грецького та каштана кінського як лікарського препарату для профілактики й терапії захворювань судинної системи. Вивчено вплив допоміжних речовин на технологічні властивості сировини, таблеткових мас, а також показники якості отриманих таблеток.

Запропоновано методики якісного і кількісного аналізу розробленого препарату для створення проекту аналітичної нормативної документації.

Встановлено гіполіпідемічну, антисклеротичну, антиоксидантну, гепатопротекторну, судинозміцнюючу активність препарату.

Визначено оптимальні умови і термін зберігання таблеток, які забезпечують стабільність препарату протягом двох років.

**Практичне значення одержаних результатів*.*** Створено та досліджено новий лікарський засіб - таблетки під умовною назвою “Югесфол” для профілактики та лікування атеросклерозу.

Розроблено технологію таблеток із листя горіха грецького та каштана кінського, яка відображена в проекті технологічного регламенту та апробована в умовах промислового виробництва на базі АТ “Стома” (акт впровадження від 12.01.2006.)

Розроблено методики контролю якості таблеток, які відображено в проекті аналітичної нормативної документації.

Таблетки “Югесфол” плануються до промислового випуску на базі АТ “Стома”.

Фрагменти роботи впроваджені у виробництво АТ “Стома”, до навчального процесу кафедри промислової фармації Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 01.06.2006), на курсі технології ліків Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського (акт впровадження від 18.01.2006), кафедри технології ліків та клінічної фармації Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (акт впровадження від 03.02.2006), кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету (акт впровадження від 12.05.2006), кафедри технології ліків, організації та економіки фармації Луганського державного медичного університету (акт впровадження від 19.05.2006), кафедри технології лікарських засобів Одеського державного медичного університету (акт впровадження від 22.05.2006).

**Особистий внесок здобувача*.*** Автором особисто проведено:

- аналіз сучасного стану виробництва таблетованих препаратів в Україні;

- пошук і аналіз літературних даних з питання застосування горіха грецького та каштана кінського у сучасній та народній медицині;

- технологічні та фізико-хімічні дослідження властивостей листя каштана кінського та горіха грецького й розробленого препарату;

- наукове обґрунтування й експериментальне підтвердження технології нового лікарського засобу – таблеток із подрібненого листя горіха грецького та каштана кінського;

- встановлені особливості таблетування подрібненої рослинної сировини;

- визначено термін зберігання й розроблено методики контролю якості таблеток;

- на підставі результатів експериментальних досліджень створено проекти аналітичної нормативної документації й технологічного регламенту на виробництво таблеток “Югесфол”;

- узагальнено результати експериментальних досліджень і сформульовано висновки.

Особиста участь автора у всіх опублікованих працях зі співавторами (Башурою О.Г., Башурою А.О., Половко Н.П., Малоштан Л.М., Коваленко С.М., Загайко А.Л., Дунаєвою І.В.) вказана по тексту дисертації.

**Апробація результатів дисертації*.*** Основні положення дисертаційної роботи висвітлені на міжвузівській студентській науковій конференції “Актуальні питання створення нових лікарських засобів” (Харків, 2004), на науково-практичній конференції з міжнародною участю “Створення, виробництво, стандартизація, фармакоекономіка лікарських засобів та біологічно активних добавок” (Тернопіль, 2004), на VI Національному з’їзді фармацевтів України “Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України” (Харків, 2005), на науково-практичній конференції «Фармацевтичне право у системі правовідносин: виробник-лікар-пацієнт-провізор-ліки-контролюючі та правоохоронні органи» (Харків, 2005).

**Публікації.**За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 10 робіт, у тому числі 6 статей у фахових наукових виданнях України і 4 тези доповідей.

**Обсяг і структура дисертації*.*** Дисертаційна робота викладена на 134 сторінках і складається зі вступу, огляду літератури, 4 розділів експериментальної частини, загальних висновків, списку використаних джерел, додатків. Робота ілюстрована 40 таблицями та 5 рисунками. Бібліографія включає 146 джерел, із них 43 – іноземні.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

## Розробка складу та технології таблеток з листя горіха грецького, каштана кінського та їх суміші

Використання для виготовлення таблеток подрібнених порошків рослинної сировини необхідно починати з усебічного вивчення їх фізико-хімічних та технологічних властивостей, які визначають вибір асортименту та кількості допоміжних речовин, а також раціональну технологію отримання препарату.

Нами були вивчені форма та розмір часток, фізико-хімічні (вологопоглинання, вологовміст) та технологічні властивості (фракційний склад, плинність, кут природного укосу, пресуємість, сила виштовхування таблеток із матриці) порошку листя горіха грецького, каштана кінського та їх суміші (біокомплекс “Югесфол”) у співвідношенні 1:1, що входить до складу розроблюваного таблетованого препарату “Югесфол”.

Досліджувана сировина являє собою полідисперсні порошки з частинками різної форми.

За даними фракційного складу порошки з листя горіха грецького, каштана кінського та їх суміші мають дрібнодисперсну фракцію з найбільшим виходом часток менше 0,5 мм (біля 87 %). Поверхня часток слабошорстка. Лінійні розміри від 5 до 400 мкм. Середній розмір часток домінуючої фракції досліджуваної сировини складає 5-100 мкм.

Рослинна сировина у переважній більшості гігроскопічна і має високі показники вологопоглинання, а це може впливати на такі технологічні показники, як плинність, пресуємість, а також на якість препарату при зберіганні.

Зважаючи на це, нами були вивчені вологовміст та вологопоглинання рослинної сировини при різній відносній вологості повітря (рис. 1, 2, 3).

1

2

3

|  |
| --- |
| Рис. 1. Залежність вологопоглинання подрібненого листя горіха грецького від відносної вологості повітря: 1-100%; 2 - 75%; 3 - 40%. |

Дані рис. 1, 2, 3 свідчать, що сировина має незначні вологосорбційні властивості. Вологовміст листя горіха грецького, каштана кінського, та їх суміші практично однаковий і становить 3,9, 3,7 та 3,8 відповідно.

1

2

3

Рис. 2. Залежність вологопоглинання подрібненого листя каштана кінського від відносної вологості повітря: 1-100%; 2 - 75%; 3 - 40%.

1

2

3

Рис. 3. Залежність вологопоглинання біокомплексу “Югесфол” від відносної вологості повітря: 1-100%; 2 - 75%; 3 - 40%.

Найбільш повно відображають поведінку сировини для таблетування при пресуванні такі параметри, як плинність, об’ємні характеристики, пресуємість та ін. Тому метою наших досліджень стало вивчення цих показників. Результати дослідження наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Технологічні властивості листя горіха грецького, каштана кінського та біокомплексу “Югесфол”

|  |  |
| --- | --- |
| Параметри | Показники |
| листя горіха грецького | листя каштана кінського | біокомплекс “Югесфол” |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Вологовміст, у відсотках | 3,92±0,01 | 3,74± 0,06 | 3,83±0,02 |

Продовження табл. 1

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Плинність, с/100г зразку | 84,03±0,1 | 79,36±0,01 | 80,64±0,02 |
| Кут природного укосу, градус | 50,0±0,1 | 56,0±0,4 | 52,0±0,2 |
| Насипний об’єм, мл | 254±2 | 232±2 | 244±1 |
| Об’єм після усадки, мл | 206±3 | 191±3 | 190±1 |
| Здатність до усадки, мл | 26,00±0,04 | 22,00±0,01 | 24,00±0,02 |
| Насипна густина, г/мл | 0,39±0,02 | 0,43±0,03 | 0,40±0,01 |
| Густина після усадки, г/мл | 0,48±0,08 | 0,54±0,03 | 0,52±0,01 |
| Пресуємість, Н | 10,2±0,1 | 9,7±0,1 | 9,9±0,1 |
| Сила виштовхування, Н | 485,00±10,11 | 479,00±14,22 | 463,00±12,14 |

Примітка. n=5; Р=95

Результати наведені у таблиці 1 свідчать, що всі розглядувані об’єкти можна віднести до слабоплиних матеріалів, із незадовільними об’ємними характеристиками й низькими показниками пресуємості, навіть при високому тиску. Аналіз отриманих даних показав, що для збільшення показників плинності та пресуємості досліджувана сировина потребує введення зв’язуючих речовин. У зв’язку з тим, що сировина має високі значення сили виштовхування таблеток із матриць, що в свою чергу може призвести до швидкого зношення прес-інструмента таблеткових машин, а також одержання таблеток з механічними дефектами, слід зробити висновок про доцільність введення до складу таблеток ковзних та змащувальних речовин.

 З метою вивчення впливу допоміжних речовин на технологічні властивості досліджуваної сировини, нами були виготовлені маси для таблетування з різним співвідношенням допоміжних речовин. Таблетки отримували методом прямого пресування й вологої грануляції шляхом зволожування водою очищеною (табл. 2, 3).

Таблиця 2

Склад і властивості таблеткових мас, одержаних без попередньої грануляції

|  |  |
| --- | --- |
| Склад суміші | Параметри |
| Плинність,с/100г зразка | Насипний об’єм, мл | Кут природно-го укосу, градус | Пресує-мість, Н | Волого-вміст, у відсотках |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Біокомплекс “Югесфол”/МКЦ/аеросил | 44,84±0,04 | 247±2 | 50,0±0,3 | 11,1±0,2 | 3,65± 0,05 |
| Біокомплекс “Югесфол”/МКЦ/кальцію стеарат | 40,00±0,02 | 246±1 | 46,0±0,2  | 11,1±0,1 | 3,66± 0,04 |

Продовження табл. 2

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Біокомплекс “Югесфол”/МКЦ/кальцію стеарат/аеросил | 43,29±0,02 | 247±1 | 47,0±0,4 | 11,1±0,1 | 3,69± 0,06 |
| Біокомплекс “Югесфол”/МКЦ/тальк | 44,05±0,03 | 248±2 | 49,0±0,3 | 11,1±0,3 | 3,68± 0,02 |

Примітка. n=5; Р=95%

Таблиця 3

Склад і властивості таблеткових мас, одержаних попередньою грануляцією

|  |  |
| --- | --- |
| Склад суміші | Параметри |
| Плинність,с/100г зразка | Насипний об’єм, мл | Кут природного укосу, градус | Пресує-мість, Н | Вологовміст, у відсотках |
| Біокомплекс “Югесфол”/МКЦ/аеросил | 26,95±0,05 | 228±1 | 44,0±0,3 | 12,1±0,4 | 2,91± 0,06 |
| Біокомплекс “Югесфол”/МКЦ/кальцію стеарат | 25,57±0,03 | 225±1 | 42,0±0,3 | 12,2±0,3 | 2,82± 0,03 |
| Біокомплекс “Югесфол”/МКЦ/кальцію стеарат/аеросил | 26,17±0,02 | 225±2 | 43,0±0,2 | 12,2±0,2 | 2,85± 0,04 |
| Біокомплекс “Югесфол”/МКЦ/тальк | 26,67±0,06 | 229±2 | 44,0±0,1 | 12,1±0,3 | 2,90± 0,02 |

Примітка. n=5; Р=95%

Отримані результати показали (табл. 2, 3), що при додаванні антифрикційних речовин вдалося дещо покращити плинність таблеткової маси. Попереднє гранулювання досліджуваної рослинної сировини шляхом зволоження водою очищеною покращило такі показники, як вологовміст, насипний об’єм, плинність, кут природного укосу, пресуємість. Найбільш низькі показники плинності мають суміші, де за антифрикційні речовини використовували аеросил та суміш аеросилу з кальцію стеаратом. Оптимальною, з точки зору технологічних властивостей, є суміш із додаванням МКЦ та кальцію стеарату.

За показниками якості таблетки (табл. 4), одержані шляхом прямого пресування, мали менші показники стійкості до роздавлювання, більшу стираність та вологовміст, ніж таблетки, отримані за допомогою методу попередньої вологої грануляції. Жодні таблетки не відповідали вимогам ДФУ за показниками стійкості до роздавлювання, стираності та часу розпадання.

Таблиця 4

Порівняльні параметри якості таблеток, одержаних прямим пресуванням і вологою грануляцією

|  |  |
| --- | --- |
| Параметри | Значення характеристик таблеток, одержаних |
| прямим пресуванням | грануляцією |
| Розпадання, с | 279±9 | 364±11 |
| Стійкість до роздавлювання, Н | 11,15±0,01 | 12,23±0,03 |
| Стираність, у відсотках | 7,02±0,04 | 5,23±0,03 |
| Вологовміст, у відсотках | 3,66± 0,04 | 2,80± 0,03 |

Примітка. n=5; Р=95%

У результаті проведених досліджень було зроблено висновок, що для покращення технологічних властивостей таблеткових мас та показників якості таблеток, отриманих із листя горіха грецького та каштана кінського необхідно застосування методу попередньої вологої грануляції.

Для вивчення впливу природи зв’язуючих речовин (табл. 5) на технологічні властивості грануляту як зволожувач ми використовували спирт етиловий 96%, крохмальний клейстер, розчин желатину, цукру, МЦ, водний розчин ПВП. Концентрація зв’язуючої речовини складала - 5%. Кількість зволожувача в кожному випадку визначали експериментально: до отримання вільногранульованої маси.

Таблиця 5

Залежність технологічних властивостей гранулятів від зволожувача

|  |  |
| --- | --- |
| Параметри | Зволожувачі |
| Спирт етиловий 96% | Крохма-льний клейстер 5% | Розчин цукру 5% | Розчин жела-тину 5% | Розчин ПВП 5% | Розчин МЦ 5% |
| Плинність, с/100г зразка | 23,04±0,01 | 17,18 ±0,02 | 21,79±0,03 | 24,45±0,04 | 17,51±0,02 | 21,64±0,01 |
| Насипний об’єм, мл | 218±2 | 198±1 | 215±2 | 220±1 | 200±1 | 201±2 |
| Кут природного укосу, градус | 37,0±0,3 | 33,0±0,2 | 38,0±0,2 | 40,0±0,1 | 35,0±0,3 | 36,0±0,2 |
| Пресуємість, Н | 12,8±0,4 | 14,8±0,2 | 12,9±0,3 | 12,9±0,3 | 13,6±0,2 | 13,5±0,3 |
| Сила виштовхуван-ня, Н | 482±11 | 485±12 | 483±10 | 483±10 | 486±12 | 484±10 |
| Вологовміст, у відсотках | 2,83± 0,02 | 2,91±0,01 | 2,85± 0,03 | 3,01± 0,03 | 2,86± 0,04 | 2,82± 0,02 |

Примітка. n=5; Р=95%

Аналіз даних, наведених у таблиці 5 показав, що застосування 5% крохмального клейстеру, ПВП, та МЦ як зволожувачів покращило такі технологічні характеристики грануляту, як плинність та пресуємість. Природа зволожувача суттєво не впливає на вологовміст отриманих таблеткових мас. У всіх досліджуваних сумішах зменшилися показники насипного об’єму та кута природного укосу. Застосування спирту етилового 96%, цукру та желатину як зволожувача практично не покращило якості грануляту. Найменші показники плинності та пресуємості має склад, отриманий при зволожуванні 96% спиртом, найбільші – до якого додавали 5% крохмальний клейстер. Це свідчить про те, що подрібнені порошки зберігають свою мікроструктуру і гранулюються лише завдяки зв’язуючим властивостям зволожувача.

За результатами отриманих досліджень для подальшого вивчення був відібраний склад, зволожений 5% крохмальним клейстером та склад, у якому зволожувачами виступали розчини ПВП, МЦ.

Наступним етапом нашої роботи було вивчення впливу концентрації зволожувального розчину, з метою покращення технологічних властивостей грануляту й отримання таблеток, що відповідають за показниками якості вимогам ДФУ (табл.6).

Таблиця 6

Залежність основних технологічних властивостей гранулятів від концентрації зволожувача

|  |  |
| --- | --- |
| Зволожувач  | Параметри |
| Плин-ність, с/100г зразка | Насип-ний об’єм, мл | Кут природ-ного укосу, градус | Пресує-мість, Н | Сила виштовху-вання, Н | Волого-вміст, у відсотках |
| Крохмальний клейстер 5% | 17,18 ±0,02 | 198±1 | 33,0±0,2 | 14,8±0,2 | 485±12 | 2,91± 0,01 |
| Крохмальний клейстер 7% | 13,87±0,02 | 192±2 | 29,0±0,3 | 18,9±0,2 | 492±10 | 3,01± 0,05 |
| Розчин ПВП, 5% | 17,51±0,02 | 200±1 | 35,0±0,3 | 13,6±0,2 | 486±12 | 2,86± 0,04 |
| Розчин ПВП, 10% | 16,69±0,02 | 198±4 | 33,0±0,4 | 33,2±0,2 | 488±12 | 2,92± 0,02 |
| Розчин ПВП, 15% | 16,02±0,02 | 196±1 | 32,0±0,4 | 36,0±0,3 | 489±10 | 2,99± 0,03 |
| Розчин МЦ, 5% | 21,64±0,01 | 201±2 | 36,0±0,2 | 13,5±0,3 | 484±10 | 2,82± 0,02 |

Примітка. n=5; Р=95%

Дані таблиці 6 свідчать, що із збільшенням концентрації зв’язуючого розчину збільшується плинність та пресуємість отриманого грануляту, зменшуються показники насипного об’єму, кута природного укосу. Вологовміст усіх досліджуваних зразків із збільшенням концентрації також збільшується, але не суттєво. Найкраща плинність спостерігалась у суміші, де зволожувачем виступав 7% розчин крохмального клейстеру, найгірша із 5% розчином МЦ. Склад, зволожений 5% і 7% крохмальним клейстером, має менший насипний об’єм порівняно з іншими гранулятами. Найбільші показники пресуємості має склад зволожений 15% розчином ПВП. Склад, зволожений розчином 5% МЦ має найменші показники пресуємості.

Одержані таблетки аналізували за зовнішнім виглядом, міцністю, показниками розпадання та стиранності (табл. 7).

Таблиця 7

Показники якості таблеток, отриманих із застосуванням зволожувачів

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Зволожувач | Зовнішній вигляд | Розпадання, с | Стійкість до роздавлю-вання, Н | Стираність,у відсотках |
| Крохмальний клейстер 5% | таблетки круглі, поверхня не однорідна, шорстка | 1152±7 | 16,89±0,03 | 2,10±0,05 |
| Крохмальний клейстер 7% | 1587±5 | 18,84±0,02 | 1,73±0,02 |
| Розчин МЦ 5%, | 1110±4 | 17,56±0,03 | 1,15±0,02 |
| Розчин ПВП 5% | таблетки круглі, поверхня однорідна, гладка | 526±3 | 30,24±0,02 | 1,04±0,02 |
| Розчин ПВП 10% | 598±2 | 39,24±0,02 | 0,81±0,03 |
| Розчин ПВП 15% | 1005±5 | 40,12±0,04 | 0,72±0,02 |

Примітка. n=5; Р=95%

Результати досліджень (табл. 7) показали, що таблетки, де порошок зволожували 5% та 7% крохмальним клейстером та 5% розчином МЦ, не відповідають вимогам фармакопеї за стійкістю до роздавлювання та стираності. Час їх розпадання складає більш ніж 15 хвилин. При зволожуванні 5% розчином ПВП таблетки не відповідають вимогам ДФУ за показниками стираності. Склад, якій був зволожений 10% розчином ПВП, за показниками стираності, стійкості до роздавлювання, та часом розпадання відповідає вимогам ДФУ. При використанні 15% розчину ПВП час розпаду таблеток складає більш ніж 15 хвилин.

Оптимальним слід вважати склад, зволожений 10% розчином ПВП, оскільки отримані таблетки мають достатню стійкість до роздавлювання - 33,24 Н, стираність не перевищує 1%, час розпадання складає 10 хвилин.

За результатами проведених досліджень до складу таблеток, було введено допоміжні речовини, кількість яких складає приблизно 20%, при цьому МКЦ міститься менше 1%. Згідно з даними літератури, МКЦ є очищеною, частково деполімеризованою целюлозою, структура якої переважно складається з кристалічних часток, які містяться поміж волокнистими макромолекулами. При відповідних співвідношеннях кристалічних та фібримерних компонентів вона зможе покращувати плинність та збільшувати міцність таблеток завдяки утворенню великої кількості водневих зв’язків. До складу таблеток як речовина, що покращує пресуємість, вона вводиться, як правило, в кількості від 5%. Тому нами було досліджено вплив концентрації МКЦ на показники якості отриманих таблеток, а саме: пресуємість, стираність та розпадання (табл. 8).

Таблиця 8

Залежність технологічних показників таблеток від кількості МКЦ

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Вміст МКЦ у таблетці, у відсотках | Пресуємість, Н | Розпадання, с | Стираність, у відсотках |
| відсутня | 31,2±0,2 | 594±3 | 0,84±0,02 |
| 1 | 33,2±0,2 | 598±2 | 0,81±0,03 |
| 3 | 34,6±0,3 | 635±8 | 0,79±0,02 |
| 6 | 36,0 ±0,2 | 721±5 | 0,78±0,03 |

Примітка. n=5; Р=95%

За результатами проведених досліджень (табл. 8) визначено, що збільшення кількості МКЦ у складі таблеток не привело до суттєвого покращення показників пресуємості та стираності, але при цьому дещо збільшився час розпаду таблеток. Відсутність у складі МКЦ певною мірою зменшувала показники пресуємості таблеток.

Отже, визначено, що запропонований вміст МКЦ у кількості менше 1 відсотка є достатнім для забезпечення відповідних показників якості таблеток. Це може бути пов’язано з тим, що рослинна сировина, крім суміші біологічно активних сполук, містить і значну кількість високомолекулярних полімерів (целюлозу, геміцелюлозу, крохмаль). Тому порошок з подрібненого листя горіха грецького та каштана кінського, зберігаючи свою целюлозну структуру, зменшує кількість мікрокристалічної целюлози, яку необхідно ввести до складу.

Враховуючи результати проведених досліджень, ми запропонували такий склад таблеток “Югесфол”: порошок листя горіха грецького – 0,2 г; порошок листя каштана кінського – 0,2 г; ПВП – 0,09; МКЦ – 0,002; кальцію стеарат – 0,008 (з розрахунку на одну таблетку середньою масою 0,5 г), який найкраще відповідає вимогам ДФУ.

Результати проведених фізико-хімічних і технологічних досліджень дозволили нам розробити технологічну схему виробництва таблеток “Югесфол” (рис. 4).

Запропонована технологія була апробована в умовах цеху з виробництва таблеток АТ «Стома».

Отримані таблетки були перевірені на стабільність у процесі зберігання при температурі (20±5°С). Усі отримані показники відповідають нормам проекту АНД (таблиця 9).



Рис. 4. Блок-схема технологічного процесу виробництва таблеток “Югесфол”.

Таблиця 9

Результати вивчення таблеток “Югесфол” у процесі зберігання

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Найменування показників | Норма за АНД | Термін зберігання, місяць |
| 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 |
| **Контурно-чарункова упаковка на основі плівки ПВХ** |
| Органолептич-ні показники | Таблетки темно-зеленого кольору, смак солодкуватий, запах слабо виражений, характерний для вихідної рослинної сировини |
| Ідентифікація | Із порошком магнію та концентрованою хлористоводневою кислотою Р, за наявності н-бутанолу ─ верхній бутанольний шар набуває червоного забарвлення (флавоноїди). Із розчином заліза (ІІІ) хлориду ─ зеленувате забарвлення (поліфенольні сполуки). Із залізо-амонійними галунами ─ чорно-синє забарвлення (дубильні речовини) |
| Середня маса | 0,5±5% | 0,515±0,002 | 0,510±0,001 | 0,521±0,002 | 0,486±0,003 | 0,515±0,001 | 0,489±0,003 | 0,520±0,002 | 0,486±0,002 | 0,484±0,001 | 0,514±0,004 | 0,521±0,002 |
| Розпадання | не більше 15 хв | 10,2±0,2 | 10,2±0,3 | 10,5±0,1 | 10,7±0,3 | 10,8±0,2 | 11,2±0,1 | 11,8±0,2 | 12,2±0,2 | 12,7±0,1 | 15,4±0,2 | 15,12±0,314 |
| Стираність | не більше 1 % | 0,71±0,02 | 0,73±0,02 | 0,71±0,01 | 0,74±0,01 | 0,78±0,02 | 0,76±0,01 | 0,73±0,01 | 0,75±0,02 | 0,73±0,01 | 0,72±0,03 | 0,70±0,02 |
| Стійкість до роздавлювання, Н | не нижче 30 | 44,84±0,02 | 44,89±0,02 | 45,92±0,01 | 45,90±0,03 | 46,94±0,01 | 46,97±0,02 | 47,12±0,03 | 47,24±0,02 | 47,98±0,01 | 48,33±0,02 | 48,46±0,02 |
| Мікробіологіч-на чистота | Бакте-рій не < 103грибів не <102  | <1000<100 | <1000<100 | <1000<100 | <1000<100 | <1000<100 | <1000<100 | <1000<100 | <1000<100 | <1000<100 | <1000<100 | <1000<100 |
| Кількісний вміст суми флавоноїдів | не менш 0,005 г | 0,0064±0,0002 | 0,0062±0,0001 | 0,0064±0,0001 | 0,0064±0,0002 | 0,0061±0,0003 | 0,0062±0,0002 | 0,0063±0,0003 | 0,0062±0,0002 | 0,0058±0,0001 | 0,0062±0,0004 | 0,0062±0,0002 |

Примітка.n=5;Р=95%

**Фармакологічна оцінка таблеток “Югесфол”**

Доклінічні дослідження фармакологічної активності таблеток “Югесфол” проведені в лабораторії морфофункціональних досліджень під керівництвом проф. Л. М. Малоштан.

Результати проведених досліджень свідчать про те, що таблетки “Югесфол” мають виражені антиоксидантні властивості у дозі 20 мг/кг і не поступаються активності α-токоферолу.

Таблетки “Югесфол” мають антисклеротичну та гіполіпідемічну дію, зменшуючи рівень холестерину і ЛПНЩ у сироватці крові у двох експериментальних дозах 10 і 20 мг/кг у тварин при тривалому застосуванні.

Для таблеток “Югесфол” характерна гепатопротекторна активність у дозі 20 мг/кг на моделі гострого гепатиту, викликаного тетрахлоретаном.

Лікарський засіб “Югесфол” виявляє судинозміцнюючу дію в дозі 20 мг/кг на фоні формалінового та білкового запалення.

# ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Науково та експериментально доведена доцільність створення таблетованого лікарського засобу на основі подрібненого листя рослинної сировини ─ листя каштана кінського та горіха грецького, вміст якої складає основну масу таблетки.
2. Вивчені фізико-хімічні та технологічні параметри листя горіха грецького та каштана кінського, що впливають на розробку складу таблетованої форми препарату (вологовміст, вологопоглинання, плинність, кут природного укосу, пресуємість та ін.).
3. Досліджено вплив допоміжних речовин на фізико-хімічні властивості таблеткових мас із листя горіха грецького, каштана кінського та біокомплексу “Югесфол”. Встановлено, що в таблетках на основі порошку з подрібненого листя горіха грецького та каштана кінського, зберігається їх целюлозна структура, що зменшує кількість необхідних допоміжних речовин із подібною структурою, а саме мікрокристалічної целюлози. Доведена необхідність використання методу вологої грануляції при виробництві таблеток.
4. Фізико-хімічними, технологічними дослідженнями науково обґрунтовано та розроблено технологію таблетованого препарату з листя горіха грецького та каштана кінського. Запропоновано метод одержання таблеток в умовах промислового виробництва.
5. Вивчені органолептичні, фізико-хімічні показники таблеток: зовнішній вигляд, розпадання, розчинення, стираність, стійкість до роздавлювання та мікробіологічна чистота таблеток. Доведено, що препарат відповідає вимогам ДФУ.
6. Розроблені точні і відтворювані методики якісного та кількісного аналізу основних за біологічною активністю компонентів таблеток, які закладені в основу аналітичної нормативної документації. Експериментально доведена стабільність розробленого препарату при зберіганні протягом 2 років при кімнатній температурі.
7. Проведено вивчення фармакологічних властивостей таблеток “Югесфол”. Встановлено виражену гіполіпідемічну, антиоксидантну антисклеротичну, гепатопротекторну, судинозміцнюючу дію лікарського засобу.
8. За результатами проведених досліджень розроблено проект аналітичної нормативної документації та проект технологічного регламенту на виробництво таблеток “Югесфол”, який апробовано в умовах виробництва на АТ “Стома”.
9. Фрагменти роботи впроваджені в навчальний процес ряду вищих медичних та фармацевтичних навчальних закладів України III-IY рівнів акредитації.

**Список опублікованих праць за темою дисертації**

1. Пересадько І.Г., Загайко А.Л., Половко Н.П. Дослідження гіполіпідемічної та антиоксидантної активності листя каштану кінського //Клінічна фармація.– 2004. – № 4. – Том 8. – С. 50-53. (Участь у проведенні експерименту, аналіз та узагальнення результатів досліджень, підготовка статті.)

2. Башура А.А., Малоштан Л.Н., Пересадько И.Г. Изучение антиоксидантной, гиполипидемической и антисклеротической активности биокомплекса на основе листа ореха грецкого и каштана конского //Рецепт. Минск.–2005.– № 4. – С. 80-82. (Участь у проведенні експерименту, аналіз та узагальнення результатів досліджень, підготовка статті.)

3. Пересадько І.Г., Половко Н.П. Вивчення фізико-хімічних та технологічних властивостей листя горіху грецького, каштану кінського та їх суміші //Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика.– 2005.– Випуск 14. – Книга 2. – С. 801-805. (Проведення експерименту, аналіз та узагальнення результатів, підготовка статті.)

4. Башура О.Г., Пересадько І.Г., Половко Н.П. Розробка складу і технології таблетованої форми з листя каштану кінського //Вісник фармації.– 2005.– № 3 (43). – С. 9-12. (Проведення експерименту, аналіз та узагальнення результатів, підготовка статті).

5. Коваленко С.М., Пересадько І.Г., Половко Н.П. До питання стандартизації таблеток “Югесфол” //Запорожский медицинский журнал.– 2005. – № 6 (33).– С. 152-153. (Участь в дослідженні, аналіз та узагальнення експериментальних даних, підготовка статті.)

6. Пересадько І.Г., Половко Н.П. Розробка складу та технології таблеток “Югесфол” //Запорожский медицинский журнал.– 2006. – № 5 (38).– С. 128-131 (Проведення експерименту, аналіз та узагальнення результатів, підготовка статті.)

7. Пересадько І.Г., Половко Н.П. Перспективи створення нового лікарського препарату на основі рослинної сировини //Актуальні питання створення нових лікарських засобів. Тези доповідей міжвузівської студентської наукової конференції.– Х.: НФаУ.– 2004.– С. 111. (Аналіз та узагальнення даних літератури з розглядуваного питання. Підготовка публікації.)

8. Пересадько І.Г., Загайко А.Л., Половко Н.П. Вивчення гіполіпідемічної та антиоксидантної дії таблеток на основі листя каштану кінського. //Створення, виробництво, стандартизація, фармакоекономіка лікарських засобів та біологічно активних добавок. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю.– Тернопіль.– 2004.– С. 399-401. (Участь у проведенні експериментальної частини, аналіз та узагальнення результатів, підготовка публікації.)

9. Пересадько І.Г., Половко Н.П. Вивчення вологопоглинання листя горіху грецького та каштану кінського. //Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України: Матеріали VІ Національного з`їзду фармацевтів України.– Х.: НФаУ.– 2005.– С. 763-765. (Проведення експерименту, аналіз та узагальнення результатів, підготовка публікації.)

10. Пересадько І.Г., Половко Н.П. Дунаєва І.В. Розробка складу та технології таблетованої форми з листя горіху грецького. Матеріали науково-практичної конференції «Фармацевтичне право в системі правовідносин: виробник – лікар –пацієнт – провізор – ліки – контролюючі та правоохоронні органи». –Ліки України. №9.– 2005.– С. 159-160. (Проведення експерименту, аналіз та узагальнення результатів, підготовка публікації.)

**Пересадько І.Г. Розробка складу та технології таблеток на основі подрібненого листя горіху грецького та каштану кінського.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків та організація фармацевтичної справи. – Національний фармацевтичний університет, м. Харків, 2006.

Дисертаційна робота присвячена вивченню фізико-хімічних, технологічних властивостей листя горіха грецького та каштана кінського і створення на їх основі науково та експериментально обґрунтованого складу і технології отримання твердої форми ліків, для застосування у профілактиці та лікуванні атеросклерозу. Проведено комплекс фізико-хімічних і технологічних досліджень із вивчення впливу допоміжних речовин на технологічні властивості сировини, а також залежність показників якості таблеток від концентрації та природи застосовуваного зволожувача. Визначено, що в таких препаратах подрібнений порошок листя горіха грецького та каштана кінського, зберігаючи свою целюлозну структуру, зменшує кількість необхідних допоміжних речовин із подібною структурою, зокрема, мікрокристалічної целюлози. Доведена необхідність використання методу вологої грануляції при виробництві таблеток.

Розроблено методики якісного та кількісного вивчення основних діючих речовин.

Уперше розроблено і впроваджено технологію виробництва лікарського засобу «Таблеток «Югесфол».

Розроблено проекти АНД та технологічного регламенту на таблетки.

**Ключові слова:** листя горіха грецького, листя каштана кінського, таблетки, технологія.

**Пересадько И.Г. Разработка состава и технологии таблеток на основе измельченных листьев ореха грецкого и каштана конского**. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела. – Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2006.

Диссертационная работа посвящена разработке и научно-экспериментальному обоснованию состава и технологии препарата на основе измельченного листа ореха грецкого и каштана конского в форме таблеток, а также его изучению и стандартизации.

В результате проведенных исследований были решены следующие задачи:

- проведен комплекс технологических, физико-химических исследований листьев ореха грецкого и каштана конского с целью выбора и обоснования оптимального состава таблетированного лекарственного препарата;

- проанализированы и обобщены современные научные данные по применению ореха грецкого и каштана конского в практической и народной медицине;

- разработаны состав и технология таблеток листьев ореха грецкого и каштана конского и изучено влияние вспомогательных веществ на свойства этих препаратов;

- разработаны методики качественного и количественного анализа полученного лекарственного средства;

- изучена стабильность в процессе хранения;

-проведены фармакологические и микробиологические исследования разработанного средства;

- разработана нормативно-техническая документация (проекты аналитической нормативной документации и технологический регламент) на препарат.

На основании результатов физико-химических, технологических, биологических исследований научно и экспериментально обоснованы состав и технология получения таблеток содержащих листья ореха грецкого и каштана конского как лекарственного препарата для профилактики и терапии атеросклерозу.

Результаты изучения физико-химических и технологических свойств (фракционный состав, влагосодержание, прессуемость) листа ореха грецкого и каштана конского свидетельствуют о необходимости введения в состав таблеток вспомогательных веществ, повышающих прессуемость и сыпучесть растительного сырья.

Экспериментально обосновано применение метода влажной грануляции для получения таблеток на основе листьев ореха грецкого и каштана конского. Изучено влияние вида и концентрации связующего раствора и других вспомогательных веществ на физико-химические, технологические свойства таблеточных масс и показатели качества таблеток. В качестве оптимальных вспомогательных вещества были предложены поливинилпирролидон, микрокристаллическая целлюлоза, кальция стеарат.

Исследованы физико-химические свойства полученных таблеток “Югесфол” с использованием инструментальных методов анализа. Предложены методики качественного и количественного анализа препарата. Качественными групповыми реакциями определено наличие флавоноидов, полифенольных соединений и дубильных веществ. Для количественного определения таблеток “Югесфол” предложен метод спектрофотометрического определения суммы флавоноидов.

Определены оптимальные условия и срок хранения таблеток, которые обеспечивают стабильность препарата на протяжении двух лет.

Фармакологическими исследованиями установлена гиполиподемическая, антисклеротическая, антиоксидантная, гепатопротекторная, сосудоукрепляющая активность препарата.

Разработаны проекты аналитическо-нормативной документации и технологического регламента на производство таблеток «Югесфол».

Технология получения таблеток апробирована в условиях промышленного производства АО «Стома».

**Ключевые слова**: листья ореха грецкого, листья каштана конского, таблетки, технология.

**Peresadko I.G. The development of the composition and the technology of tablets based on the technology of tablets based on the reduced to fragments leaves of walnut and horse - chestnut.-** Manuscript.

The thesis for a candidate’s degree of the pharmacy sciences by speciality 15.00.01– the technology of drugs and organization of pharmaceutical business. - National university of Pharmacy, Kharkov, 2006.

The thesis is devoted to the development and scientific experimental substantiation of the composition and the technology of the composition and the technology of the preparation based on the reduced to fragments leaves of the walnut and horse-chestnut in the form of tablets to prevent and treat cardio-vascular diseases.

The complex of physico chemical and technological investigations studying the influence of the auxiliary substances on the technological properties of the raw materials and the quantative indices of tablets have been carried out.

The methods of quantitative and qualitative analyses of the preparation are proposed. The presence of flavonoids, polyphenol units and tannins has been determined by the qualitative group reactions. The method of the spectrophotometric determination of flavonoid sum is proposed for quantitative determination of «Ugesphol» tablets.

Hypolipodemic, anisclerotic, antioxidant, hepathoprotective, vaso-roborant activity of the preparation has been determined.

The project of the analytical normative documentation and the technological regulations for «Ugesphol» tablets production have been developed.

**Key words:** the leaves of walnut, the leaves of horse-chestnut, tablets, technology.

Підписано до друку 20.12.2006. Формат 60х84 1/16

Папір офсетний. Друк різографія.

Умовний друк. арк. 1.1. Тираж 100 пр. Зам. №739.

Віддруковано з оригінал-макету на ПП “Азамаєва В.Р.”

Україна, 61111, м. Харків, вул. Познанська, 6, к. 84.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>