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

## самер кабба

###### УДК 615.453.6:615.451.16:582.632.1

Розробка складу, технології та дослідження таблеток з густим екстрактом кори вільхи

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 промислової фармації та економіки Національного фармацевтичного університету (м. Харків) Міністерства охорони здоров’я України

**Науковий керівник**: доктор фармацевтичних наук, професор

#### Гладух Євгеній Володимирович

Національний фармацевтичний університет,

професор кафедри промислової фармації та
економіки

**Офіційні опоненти:** заслужений діяч науки і техніки України

доктор фармацевтичних наук, професор

##### Тихонов Олександр Іванович

Національний фармацевтичний університет,

завідувач кафедри аптечної технології ліків

кандидат фармацевтичних наук, ст.н.с.

##### Пашнєва Раїса Олександрівна

Державне підприємство “Державний науковий
центр лікарських засобів”

ст.н.с. лабораторії таблеткових лікарських засобів

**Провідна установа:** Київська медична академія післядипломної освіти

ім. П.Л.Шупика, кафедра технології ліків та клінічної фармації

Захист відбудеться “ \_\_ ” \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2006 року о \_ \_\_ \_ 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 “\_\_\_” \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2006 року.**

#### **Вчений секретар**

#### **спеціалізованої вченої ради**

#### **доктор біологічних наук, професор Л.М. Малоштан**

**Вступ**

**Актуальність теми.** Однією з сучасних проблем медицини і фармації є забезпечення населення доступними ефективними лікарськими засобами. Сформовані сьогодні в Україні положення характеризуються зростанням потреби у фітохімічних лікарських засобах.

Несприятлива екологічна ситуація і інші соціальні чинники в багатьох країнах світу відобразилися, в першу чергу, на збільшенні у населення захворюваності верхніх дихальних шляхів. Не дивлячись на досягнення в галузі органічного синтезу, застосування препаратів з природних джерел для профілактики і лікування ангін, тонзилітів, стоматитів не втратило своєї актуальності. Аналіз даних літератури за останні десятиріччя показав, що різносторонні фармакологічні активності мають поліфенольні сполуки вільхи клейкої, а саме: протизапальну, антибактеріальну, кардіопротекторну, противиразкову і інші. Одержаний на кафедрі ботаніки НФаУ густий екстракт кори вільхи (ГЕКВ) має антимікробну, зокрема протидифтерійну і протизапальну дію, тому, не дивлячись на сучасні хіміотерапевтичні методи лікування, представляє інтерес створення на його основі лікарських засобів.

Серед лікарських форм для лікування вищезазначених захворювань привертають увагу тверді лікарські засоби у формі таблеток для розсмоктування в ротовій порожнині.

У зв'язку з цим, розробка складу і технології таблеток на основі густого екстракту кори вільхи є актуальною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**. Дисертаційна робота виконана у відповідності до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету («Створення нових лікарських препаратів на основі рослинної і природної сировини, зокрема продуктів бджільництва, для дорослих і дітей», держреєстрація № 0198U007008) і проблемної комісії «Фармація» МОЗ України.**

**Мета і задачі дослідження**. Метою дисертаційної роботи є вивчення фармако-технологічних, фізико-хімічних і біофармацевтичних властивостей густого екстракту кори вільхи і створення на його основі науково-обгрунтованого складу твердої лікарської форми, що має високу біодоступність, достатню стійкість, стабільність при зберіганні.

**Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні задачі:**

* теоретично і експериментально обґрунтувати підхід до розробки лікарського препарату у вигляді таблеток на основі ГЕКВ.
* провести комплекс технологічних, фізико-хімічних і мікробіологічних досліджень таблеткових мас з ГЕКВ з метою вибору і обґрунтовування оптимального складу лікарського препарату;
* розробити склад і технологію таблеток і вивчити вплив допоміжних речовин на властивості препарату;
* провести біофармацевтичні дослідження розробленої лікарської форми;
* розробити методи аналізу діючих речовин;
* вивчити термін і умови зберігання, стабільність фізико-хімічних властивостей таблеток з метою розробки АНД;
* розробити технологічний промисловий регламент на виробництво таблеток з ГЕКО;
* організувати доклінічні дослідження лікарської форми запропонованого препарату.

**Об'єкти дослідження.** Об'єктами дослідження є ГЕКО, таблеткові маси і таблетки з ГЕКО.

**Предмет дослідження.** Предметом дослідження є розробка складу і технології антимікробного і протизапального лікарського засобу – таблеток з ГЕКВ для розсмоктування в ротовій порожнині, що дозволить розширити номенклатуру даної фармакологічної групи і забезпечити виробництво продукції належної якості.

**Методи дослідження.** Для досягнення поставлених в роботі задач були використані наступні технологічні, фізичні, фізико-хімічні методи:

* методи оцінки технологічних властивостей таблеткових мас (текучість, насипна маса, пресуємість, вологовміст);
* фармакопейні методи дослідження показників якості таблеток (час розпадання, міцність на роздавлювання, стираність таблеток, мікробіологічна чистота, однорідність, середня маса і т.д.);
* методи ідентифікації і кількісного визначення діючих речовин в таблетках;
* статистичні методи обробки результатів.

Дослідження специфічної активності таблеток проводили за методиками, рекомендованим Фармакологічним центром МОЗ України.

**Наукова новизна одержаних результатів.** На підставі результатів технологічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних і біологічних досліджень вперше науково обґрунтовано оптимальний склад і технологію таблеток з густим екстрактом кори вільхи.

Вперше вивчені технологічні, фізико-хімічні і біофармацевтичні властивості таблеткових мас з ГЕКВ і досліджені умови введення густого екстракту в масу таблетки.

Розроблені методики якісного і кількісного визначення ментолу і суми поліфенолів в препараті.

Встановлені оптимальні умови зберігання і підібрано раціональну упаковку таблеток, які забезпечують їх стабільність протягом 2 років.

**Практичне значення одержаних результатів.** Розроблено і апробовано в умовах виробництва ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» технологію оригінального вітчизняного препарату у формі таблеток для розсмоктування в ротовій порожнині на основі густого екстракту кори вільхи (акт впровадження від 2006 р.)

Розроблено нормативно-технічну документацію на таблетки (проекти АНД і технологічного регламенту).

Фрагменти роботи впроваджені в учбовий процес кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 2005 р.), кафедри фармацевтичних дисциплін Тернопільської державної медичної академії ім. І.Я. Горбачевського (акт впровадження від 2005 р.), кафедри технології ліків Медичного інституту української асоціації народної медицини (м. Київ) (акт впровадження від 2005 р.), кафедри технології лікарських засобів Одеського державного медичного університету (акт впровадження від 2005 р.).

**Особистий внесок здобувача.** В комплексних дослідженнях, над якими працював творчий колектив співавторів публікацій, особисто дисертантом проведена експериментальна робота по темі дисертації.

* експериментальна частина роботи, висловлена в дисертації, проведена особисто автором;
* експериментальна частина по встановленню фізико-хімічних і технологічних параметрів таблеткових мас з густим екстрактом кори вільхи;
* дисертантом розроблений склад і технологія таблеток з ГЕКО;
* на підставі біофармацевтичних досліджень встановлений вплив допоміжних речовин на процес таблетування густого екстракту;
* результати фізико-хімічних, технологічних, біофармацевтичних і біологічних досліджень оброблені, систематизовані і проаналізовані дисертантом.

**Апробація результатів дисертації.** Основний зміст дисертаційної роботи докладався на науково-практичній конференції «Фармацевтичне право: організаційно-правові проблеми рецептурного та безрецептурного відпуску лікарських засобів у сучасних умовах» (Харків, 2004) на Всеукраїнському науково-практичному семінарі «Перспективи створення в Україні лікарських препаратів різної спрямованості дії» (Харків, 2004) і VІ з'їзді фармацевтів України (Харків, 2005).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 3 статті в наукових журналах і 3 тез доповідей.

**Об'їм і структура дисертації. Дисертаційна робота висловлена на 132 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, 4 розділів, загальних висновків, списку використаної літератури, який містить 145 джерел, у тому числі 42 іноземних. Робота ілюстрована 17 таблицями, 12 рисунками.**

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Дослідженнями, проведеними на базі кафедри фізіології НФаУ під керівництвом проф. Л.М. Малоштан та кафедри мікробіології НФаУ під керівництвом проф. І.Л. Дикого встановлено, що ГЕКВ проявляє антиоксидантну, протизапальну, репаративну та виражену антимікробну дію, що викликає необхідність подальшої розробки лікарських препаратів насамперед у вигляді таблеткової форми. При розробці таблектової лікарської форми для розсмоктування в порожнині роту був застосований густий екстракт кори вільхи (ГЕКВ) та допоміжні речовини, які широко застосовуються у фармацевтичній промисловості.**

**При вивченні властивостей таблеток були використані загальноприйняті методи органолептичних, технологічних, фізико-хімічних та фармакологічних досліджень, які дозволяють об’єктивно оцінювати їх якість на підставі одержаних статистично оброблених результатів.**

Розробка складу та технології таблеток з густим екстрактом кори вільхи

**Отримання твердої лікарської форми у вигляді таблеток для розсмоктування в порожнині роту передбачає науково-обгрунтований підбір допоміжних речовин.**

**На етапі попередніх досліджень для маскування дуже гіркого смаку ГЕКВ досліджували коригенти з групи подсолодувачів. Концентрацію коригентів смаку вибирали з урахуванням їх коригуючих потенціалів за методикою А.І. Тенцової (табл. 1).**

**Таблиця 1**

**Визначення смакових властивостей ГЕКВ і його сумішей з коригентами**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **№№****п/п** | **Компоненти складу** | **Кількість %** | **Показник** |
| **Смаку** | **Основного смаку** |
| **1** | **ГЕКВ** |  | **1,0** | **1,0** |
| 2 | ГЕКВ - Цукор | **5,0 - 95,0** | **4,0** | **4,3** |
| 3 | ГЕКВ - Фруктоза | **5,0 - 95,0** | **3,8** | **4,0** |
| 4 | ГЕКВ - Сорбіт | **5,0 - 95,0** | **2,5** | **2,6** |
| 5 | ГЕКВ - Ксиліт | **5,0 - 95,0** | **3,0** | **3,2** |
| 6 | ГЕКВ - Лактоза | **5,0 - 95,0** | **1,9** | **2,1** |
| 7 | ГЕКВ - Сахарол | **5,0 - 95,0** | **4,1** | **4,3** |
| 8 | ГЕКВ - Сахарин | **5,0 - 95,0** | **4,2** | **4,4** |

**З аналізу оцінюваних показників смаку якнайкраще зарекомендували себе цукрова пудра, сахарол і сахарин. Але, введення сахарину і сахаролу хоча і підвищує солодкість суміші і зменшує гіркоту ГЕКВ, але сильніше відчувається гіркота післясмаку. Тому від цих коригентів довелося відмовитися. В результаті перевага була віддана цукру, який до того ж значно дешевше сахаролу і сахарину. На підставі цього для технологічних досліджень були запропоновано декілька складів на основі цукру з додаванням лимонної кислоти та ментолу (табл. 2 та 3). У всіх дослідах концентрація ГЕКВ становила 5 %.**

**Таблиця 2**

Модельні системи для підбору смаку

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| № п/п | Кількість компонентів % | Оцінка смаку |
| Цукор | Кислота лимонна | Відчуття | Показник |
| 1 | ГЕКВ – контроль (еталон гіркого смаку) | Гіркий | 1,0 |
| 2 | 95,0 | – | Солодко-гіркий | 4,3 |
| 3 | 90,8 | 4,2 | Солодко-гіркий | 4,3 |
| 4 | 90,7 | 4,3 | Солодко-кисло-гіркий | 4,3 |
| 5 | 90,6 | 4,4 | Солодко-кисло-гіркий | 4,3 |
| 6 | 90,5 | 4,5 | Солодко-кисло-гіркий | 4,4 |
| 7 | 90,4 | 4,6 | Солодко-кисло-гіркий | 4,4 |
| 8 | 90,3 | 4,7 | Солодко-слабкокислий | 4,5 |
| 9 | 90,2 | 4,8 | Кисло-солодкий | 4,4 |
| 10 | 90,1 | 4,9 | Кисло-солодкий | 4,2 |
| 11 | 90,0 | 5,0 | Кисло-солодкий | 4,1 |

Найкращим співвідношенням для маскування смаку ГЕКЕ є цукор і кислота лимонна в співвідношенні 90,3:4,7 (склад 8), які показали щонайвищий індекс смаку.

**Таблиця 3**

Модельні системи для підбору смаку

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| № п/п | Кількість компонентів % | Смак |
| Цукор | Кислота лимонна | Ментол |
| 1 | 90,2 | 4,7 | 0,1 | Гіркий |
| 2 | 90,1 | 4,7 | 0,2 | Гіркий |
| 3 | 90,0 | 4,7 | 0,3 | Приємний смак, відчуття свіжості |
| 4 | 89,9 | 4,7 | 0,4 | Приємний смак, легке відчуття свіжості |
| 5 | 89,8 | 4,7 | 0,5 | Легке паління |
| 6 | 89,7 | 4,7 | 0,6 | Паління, гіркий присмак |
| 7 | 89,6 | 4,7 | 0,7 | Паління, гіркий присмак |

Додавання ментолу до суміші цукру і лимонної кислоти в кількості 0,4 % максимально корегують смак екстракту кори вільхи.

Таким чином, значення індексу смаку ГЕКВ є максимальним у присутності композиції, що містить цукор 89,9 %, лимонну кислоту 4,7 % і ментол 0,4 %, в наслідок чого на суміші цих коригентів і був зупинений вибір.

Із всіх параметрів, що визначають властивості матеріалу для таблетування, якнайповніші відображають його поведінку при пресуванні насипна маса, плинність і пресуємість.

Для вивчення основних технологічних характеристик субстанції густий екстракт піддавали сушці у вакуумній сушильній шафі (температура 55±5 ºС). В результаті був одержаний сухий екстракт із вмістом вологи не більше 5 %. Сухий екстракт після сушки подрібнювали в кульовому млині і визначали його характеристики, які надалі дозволили нам судити про поведінку густого екстракту в масі таблетки після сушки гранул. Результати технологічних характеристик приведені в табл. 4.

Таблиця 4

Технологічні властивості сухого екстракту кори вільхи

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № серії | Насипна маса,г/мм | Об'ємнагустина,г/мм | Плинність,г/с | Пресуємість,Н | Силавиштовхування,Н | Вологість% |
| 1 | 0,256±0,004 | 0,400±0,002 | 114,9±0,03 | понад150,0 | 120,2±11,2 | 7,83±0,85 |
| 2 | 0,262±0,006 | 0,414±0,003 | 138,89±0,03 | 143,0 | 112,8±5,9 | 8,52±0,51 |
| 3 | 0,264±0,005 | 0,428±0,005 | 116,3±0,01 | 146,0 | 110,5±2,5 | 7,43±0,75 |
| 4 | 0,286±0,004 | 0,489±0,014 | 181,8±0,07 | понад150,0 | 121,7±26,8 | 8,28±0,73 |
| 5 | 0,282±0,010 | 0,485±0,015 | 175,4±0,12 | теж саме | 125,0±12,4 | 8,51±1,24 |
| 6 | 0,286±0,003 | 0,480±0,018 | 178,6±0,09 | теж саме | 128,5±18,9 | 8,83±0,73 |

Високі значення пресуємості вказують на необхідність введення до складу таблетки значної кількості розпушуючих речовин з метою досягнення необхідного часу розпадання і розчинення таблеток в порожнині рота.

Для визначення показників якості сумішей таблеток, ГЕКВ змішували з допоміжними речовинами в певному співвідношенні, гранулювали і сушили при температурі 60±5 ºС в сушильній шафі.

**Для вивчення вологопоглинання субстанцію розташовували в замкнутому просторі, де підтримували постійну 100 % вологість повітря за допомогою води. Вміст вологи визначали експрес-вологоміром протягом 30 днів.**

Як допоміжні речовини при розробці складу таблеток застосовували крохмаль, цукор, лактозу, маніт, сорбіт, кальцію стеарат.

Таблетки одержували на настільній машині таблетки типа НТМ–01Е пуансонами діаметром 9 мм і середньою масою 0,5 г.

Одержані таблетки аналізували по зовнішньому вигляді, стійкістю до роздавлювання, часу розпадання, стираністю і середньою масою.

В табл. 5 приведені дані дослідження вологопоглинання сумішей ГЕКВ з допоміжними речовинами. Встановлено, що протягом 30 хвилин наглядів агрегатний стан сумішей не змінювався. Приріст вологи в досліджуваних зразках склав від 0,3 до 1,8 %, що відбилося на показниках якості таблеток, після зберігання 30 діб. Ці дослідження були направлені на рішення питань, пов'язаних з фізико-механічними змінами в процесі зберігання одержаних таблеток.

Таблиця 5

Вологовміст сумішей порошків і показники якості таблеток

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Склад суміші, частини | Приріст вологи за дні % | Показники якості таблеток |
| Початок | 3 | 5 | 10 | 20 | 30 | Розпадання, с | Міцність, Н | Стираність, % |
| ГЕКВ крохмаль (1:19) | 3,02±0,01 | 3,20±0,02 | 3,32±0,02 | 3,68±0,04 | 3,88±0,02 | 4,22±0,02 | 194±5 | 5,56±0,66 | 8,22±0,06 |
| ГЕКВ глюкоза (1: 19) | 2,96±0,02 | 3,20±0,04 | 3,54±0,02 | 3,70±0,02 | 3,76±0,04 | 3,88±0,04 | 320±2 | 23,46±1,08 | 9,22±0,02 |
| ГЕКВ пудра цукрова (1: 19) | 3,06±0,02 | 3,22±0,02 | 3,34±0,02 | 3,58±0,01 | 3,70±0,02 | 3,88±0,01 | 356±4 | 46,88±1,44 | 2,54±0,02 |
| ГЕКВ лактоза (1: 19) | 2,98±0,01 | 3,06±0,01 | 3,24±0,04 | 3,52±0,01 | 3,68±0,02 | 3,82±0,01 | 588±6 | 36,48±1,02 | 5,28±0,01 |
| ГЕКВ маніт (1: 19) | 3,00±0,02 | 3,26±0,01 | 3,38±0,01 | 3,56±0,02 | 3,72±0,01 | 3,94±0,01 | 602±4 | 65,22±1,24 | 2,66±0,04 |
| ГЕКО сорбіт (1: 19) | 3,00±0,02 | 3,25±0,02 | 3,36±0,02 | 3,54±0,01 | 3,70±0,01 | 3,90±0,02 | 582±4 | 54,82±1,22 | 2,86±0,05 |

Враховуючи дані табл. 5 доцільно включати до складу таблеток цукор, маніт і сорбіт, які значно покращують фізико-хімічні і технологічні властивості сумішей таблеток, зокрема – міцність і стиранність таблеток. У зв'язку з цим готували суміші з вищезазначеними допоміжними речовинами. В кожну серію додавали лимонну кислоту, яка в попередніх дослідженнях показала найкращі коригуючі властивості смаку ГЕКВ.

В табл. 6 приведені склади мас і представлені їх технологічні характеристики.

Всі склади, що вивчалися, мають приблизно однакові значення текучості, пресуємості і вологовмісту.

З приведених складів перспективним слід рахувати склад № 1, оскільки він має дещо великі показники пресуємості і вигідно відрізняється за показником плинності. Цей склад і був використаний нами в подальшій роботі.

Таблиця 6

Технологічні характеристики мас для таблеток з ГЕКВ

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| №пп | Склад маси | Кількість % | Плинність, с | Пресуємість, Н | Вологовміст, % |
| 1 | ГЕКВЦукрова пудраЛимонна кислотаКальцію стеарат | 5,089,34,71,0 | 12,46±0,02 | 32,6±0,4 | 3,78±0,02 |
| 2 | ГЕКВМанітЛимонна кислотаКальцію стеарат | 5.089,34,71,0 | 22,88±0,04 | 22,4±0,6 | 3,66±0,04 |
| 3 | ГЕКВСорбітЛимонна кислотаКальцію стеарат | 5,089,34,71,0 | 18,42±0,02 | 20,2±0,8 | 3,70±0,01 |

Аналізуючи одержані результати слід відмітити, що досліджувані таблетки відповідають вимогам Державної фармакопеї України по всіх показниках, окрім стиранності, яка становить більше 1 %.

Для розробки якісних таблеток з ГЕКВ надалі використовували метод попередньої вологої грануляції.

При розробці технології таблеток з густим екстрактом кори вільхи (ГЕКВ) нами детально вивчені умови проведення стадії вологої грануляції. Відомо, що густі екстракти можна вводити різними способами – безпосередньо до суміші допоміжних речовин, або у вигляді розчинів в різних розчинниках (вода, спиртні розчини і ін.).

Субстанцію вводили до складу лікарської форми як у вигляді густого екстракту, так і в розчині у воді обчищеної і водно-спиртових розчинах різної концентрації. Для визначення оптимального способу введення ГЕКВ після проведення вологої грануляції одержували таблетки і визначали їх якість, згідно вимог Державної фармакопеї України.

Таблетки, одержані при введенні ГЕКВ безпосередньо до допоміжних речовин в масу (табл. 7) таблетки задовольняють вимогам ДФУ по показниках розпадаємості (не більше 900 с). Стійкість таблеток до роздавлювання також була задовільна – міцність вище 30 Н. І всі склади не витримували випробування на стиранність (більше 1 %).

Таблиця 7

Технологічні властивості таблеток залежно від способу введення ГЕКО в масу таблетки (діаметр таблетки 9 мм)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| №№ п/п | Параметри | Од. вимірювання | Значення характеристик таблеток, введенням ГЕКВ |
| безпосередньо до маси | у вигляді водного розчину |
| 1 | Міцність на роздавлювання | Н | 34,6±0,04 | 31,2±0,02 |
| 2 | Стиранність | % | 1,78±0,02 | 0,82±0,04 |
| 3 | Распадаємість | с | 192±1,2 | 225±2,4 |
| 4 | Точність дозування | % | 14,2±0,1 | 7,4±0,08 |

Також не задовольняла вимогам точність дозування діючих речовин в таблетках. Враховуючи ці обставини, в подальших дослідженнях ГЕКВ вводили у вигляді водної дисперсії, яку додавали до суміші допоміжних речовин до кількості від 5 до 10 %. Проводили вологу грануляцію, сушку гранул, фракціонування і готові гранули опудрювали кальцію стеаратом. З одержаної маси таблетки пресували таблетки середньою масою 0,5 г, діаметром 9 мм на пресі таблетки НТМ-2 і визначали параметри їх якості.

Аналізуючи параметри технологічних характеристик гранулята і таблеток (табл. 8), слід зазначити, що вдалося поліпшити об'ємні характеристики суміші для таблетування.

Таблиця 8

Залежність основних технологічних властивостей таблеток від кількості зволожувача (діаметр таблетки 9 мм)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Параметри | Од. вим. | Кількість розчину ГЕКВ % до маси таблетки |
| 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Плинність | с | 12,22±0,01 | 13,02±0,02 | 12,55±0,02 | 12,94±0,09 | 12,10±0,08 | 12,12±0,08 |
| Розпадаємість | с | 88,25±0,12 | 156,12±0,24 | 259,45±0,26 | 276,54±0,54 | 289,64±0,22 | 301,45±0,62 |
| Міцність до роздавлювання | Н | 22,40±0,02 | 26,80±0,06 | 34,60±0,04 | 45,80±0,01 | 58,60±0,04 | 66,40±0,04 |
| Стиранність | % | 2,12±0,02 | 1,22±0,02 | 0,86±0,01 | 0,56±0,01 | 0,50±0,02 | 0,46±0,01 |

Результати досліджень показали, що використовування розчину ГЕКВ більше 8 % від кількості допоміжних речовин виключає отримання якісного гранулята (в цьому випадку спостерігається прилипання маси до прес-інструменту). Також встановлено, що відбувається ущільнення каркаса таблеток в процесі зберігання, час распадаемости має тенденцію до збільшення

Таблетки, одержані при зволоженні 5–6 % кількістю розчину ГЕКВ, мають нерівномірну однорідність вкраплень екстракту і швидко розпадаються. Крім того, таблетки не відповідають вимогам ДФУ по стираності.

Оптимальною кількістю зволожувача слід вважати 7 % розчину ГЕКВ до допоміжних речовин, тому що таблетки мають достатню стійкість до роздавлювання – 34,6 Н, час распадаемости – 4,5 хвилини. В зв’язку з чим, для отримання якісних таблеток нами вибрана як зволожувач маси водна дисперсія ГЕКВ, кількість якої визначена експериментально і склало 7 % від ваги маси.

Для регулювання вологопоглинання таблеток у складі використано 6 % аеросилу, який забезпечує достатні

Таким чином, на підставі проведеного експерименту нами розроблений склад таблеток з ГЕКВ, що за всіма показниками відповідає вимогам ДФУ:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  |  | г | % |
| Густий екстракт кори вільхи (в перерахунку на вміст елаготанінів)  | 0,0250 | 5,0000 |
| Цукор |  | 0,4195 | 83,9000 |
| Кислота лимона | 0,0235 | 4,7000 |
| Ментол |  | 0,0020 | 0,4000 |
| Аеросил |  | 0,0250 | 5,0000 |
| Кальцію стеарат |  | 0,0050 | 1,0000 |
| **Середня маса** |  | **0,5000** | **100,0000** |

В процесі розробки технології таблеток з ГЕКВ було вивчено кінетику сушки вологих гранул, а також методом термогравіметричного аналізу доведено відсутність імовірної небажаної хімічної взаємодії між біологічно активними та допоміжними речовинами в складі таблеток. Дериватограма таблеток ГЕКВ (рис. 1) показала повну ідентичність теплових ефектів окремих речовин, що може свідчити про відсутність взаємодії між компонентами і доказує, що таблетки являють собою механічну суміш вихідних інгредієнтів лікарського засобу. Початок розкладення таблеток починається з температури 75 °С, і інтенсивно проходить в інтервалі температур 185-322 °С.

220

TG

DTG

DTA

T

75

275

185

322

Рис. 1. Дериватограма таблеток з ГЕКВ

Технологічна схема виробництва таблеток, наведена на рис. 2.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| *Вихідна сировина, проміжна продукція і матеріали* |  | Виготовлення таблеток |  | *Контроль в процесі виробництва* |
|  |  |  |  |  |  |
| Ментол, цукрова пудра, аеросил, кальцію стеарат, спирт етиловий 96 % |  | Стадія 1Підготовка сировиниШаровий млин, вібраційне сито |  | Кількість сировини, ступінь подрібнення, чистота і однорідність просіяної сировини |
|  |  |  |  |  |  |
| Густий екстракт кори вільхи, кислота лимонна, вода очищена |  | Стадія 2**Приготування зволожувача**Реактор |  | Повнота розчинення, кількість води |
|  |  |  |  |  |  |
| Зволожувач зі стадії 2 |  | Стадія 3**Одержання маси для таблетування**Змішувач-гранулятор |  | Час перемішування, однорідність |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  | **Стадія 4**Сушка масиСушарка |  | Температура, зовнішній вид, остаточна вологість |
|  |  |  |  |  |
|  |  | Стадія 5**Сухе гранулювання**Гранулятор |  | Діаметр отворів сітки |
|  |  |  |  |  |
| Кальцію стеарат зі стадії 1 |  | Стадія 6**Опудрювання таблетмаси**Змішувач |  | Зовнішній вид |
|  |  |  |  |  |
|  |  | Стадія 7**Таблетування**Таблетковий прес |  | Контроль проміжної продукції |
|  |  |  |  |  |
|  |  | Упаковка таблеток |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
| Нефасовані таблетки зі стадії 7 |  |  | Стадія 8**Фасування таблеток в блістери**Фасувальний автомат |  | Температура формовочного барабана, якість блістеру, маркування (номер серії, термін придатності)  |
|  |  |  |  |  |  |
| Листки-вкладиші, пачки, блістери з таблетками |  |  | Стадія 9**Упаковка блістерів в пачки**Пакувальний автомат |  | Комплектність, правильність печатки (номер серії, термін придатності) |
|  |  |  |  |  |  |
| Пачки с блістерами, ящики, групові етикетки |  |  | Стадія 10**Упаковка пачок в ящики**Пакувальний автомат |  | Кількість пачок в ящику, правильність печатки |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  | Готова продукція |  | Контроль готової продукції |

Рис. 2. Технологічна схема виробництва таблеток з ГЕКВ

Технологія розроблених таблетки була апробована в умовах виробництва на ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров’я» м. Харків.

**Розробка методів стандартизації діючих речовин в лікарській формі, вивчення стабільності**

З метою стандартизації розробленого лікарського засобу нами вивчені органолептичні та фізико-хімічні показники, а також запропоновані методики якісного та кількісного аналізу діючих речовин в таблетках.

Для проведення ідентифікації поліфенолів в таблетках використовували класичні якісні реакції на дубильні речовини – з розчином заліза окисного хлоридом та натрію нітритом.

Кількісне визначення елаготанінів ГЕКВ та ментолу в препараті проводили під керівництвом проф. В.С. Бондаря. Вміст елаготанінів запропоновано проводити компексонометричним методом, який заключається в осадженні дубильних речовин аміачним розчином цинку. Виділений комплекс цинк-дубильні речовини центрифугували, руйнували комплекс кислотою оцтовою та в подальшому титрували катіони цинку розчином трилону Б.

Визначення кількості ментолу в таблетках проводили методом газової хроматографії. Розроблений метод газової хроматографії дозволяє використовувати полум’яно-іонізаційний детектор, в якості колонки застосована кварцова капілярна колонка, розміром 50 м х 0,32 мм ІD з нанесеним шаром нерухомої фази – FFAP, товщина шару 1,2 мкм. Температура блоку випарювача – 250 °С (розділ потоку 1:25), температура детектору – 290 °С, швидкість газу-носія (гелій або водень) – 2 мл/хв. Температуру термостату колонки програмували від 60 °С (затримка 1 хв.) до 200 °С (затримка 2 хв.). Наведені умови хроматографування забезпечують необхідне розділення піків речовини, що визначається, і внутрішнього стандарту при заданому порозі чутливості.

На підставі проведених досліджень нами розроблені АНД, згідно з якими вивчено стабільність таблеток в процесі зберігання (табл. 9). Встановлено, що таблетки з ГЕКВ зберігають свої фізико-хімічні властивості протягом 2 років в банках жовтогарячого скла, полімерній та контурно-чарунковій упаковці при кімнатній температурі.

Фармакологічні дослідження розробленої лікарської форми з ГЕКВ проводили на базі кафедри фізіології НФаУ під керівництвом проф., д.біол.н. Малоштан Л.М.

Результати фармакологічних досліджень показали виражені протизапальні та протимікробні властивості таблеток з ГЕКВ на експериментальних моделях виразкових уражень. Отримані результати дозволили рекомендувати розроблені таблетки як ефективний засіб для лікування запальних уражень верхніх дихальних органів.

Таблиця 9

13

**Результати вивчення стабільності таблеток з ГЕКВ у процесі зберігання при температурі (20±5) °С**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Найменування показників за АНД** | **Норма за АНД** | **Термін зберігання, рік** |
| **Банка полімерна** | **Контурно-чарункова упаковка** | **Банки жовтогарячого скла типу БДС** | **Банки типу БВ зі скла марки ОС-1** |
| **1** | **2** | **3** | **1** | **2** | **3** | **1** | **2** | **3** | **1** | **2** | **3** |
| **Зовнішній вигляд**  | **Таблетки білого кольору, на поперечнику видно два зрізи** |
| **Ідентифікація** | **Зі спиртовим розчином заліза окисного хлориду синє-чорне забарвлення (дубильні речовини). З натрію нітритом у кислоті сірчаній червоно-коричневе забарвлення, яке переходить у синє (зв’язана кислота елагова)** |
| **Середня маса** | **0,50±****0,025** | **0,501±****0,0002** | **0,502±****0,0004** | **0,501±****0,0002** | **0,501±****0,0001** | **0,502±****0,0002** | **0,501±****0,0002** | **0,501±****0,0001** | **0,502±****0,0001** | **0,501±****0,0001** | **0,501±****0,0002** | **0,502±****0,0004** | **0,501±****0,0001** |
| **Розпадання** | **не більше** **30 хв.** | **22,2±****0,2** | **23,8±****0,4** | **24,6±****0,2** | **22,1±****0,1** | **22,8±****0,1** | **24,0±****0,2** | **22,2±****0,4** | **22,4±****0,1** | **23,6±****0,1** | **22,1±****0,2** | **30,4±****0,1** | **34,2±****0,4** |
| **Розчинення** | **за 45 хв. не менше 75 %** | **92,2±****2,0** | **90,6±****4,4** | **88,8±****6,2** | **90,4±****2,2** | **92,8+****3,8** | **94,0±****6,6** | **88,2±****4,2** | **92,4±****,44** | **91,8±****3,6** | **92,0±****1,2** | **86,4±****4,2** | **82,0±****2,0**13 |
| **Стійкість до роздавлювання** | **30 Н** | **35±0,2** | **36±0,1** | **36±0,2** | **37±0,2** | **37±0,1** | **35±0,4** | **35±0,5** | **33±0,5** | **37±0,4** | **36±0,4** | **33±0,6** | **35±0,2** |
| **Мікробіологічна чистота** | **бактерій не більше 1000****грибів не більше 100** | **< 1000****< 100** | **< 1000****< 100** | **< 1000****< 100** | **< 1000****< 100** | **< 1000****< 100** | **< 1000****< 100** | **< 1000****< 100** | **< 1000****< 100** | **< 1000****< 100** | **< 1000****< 100** | **< 1000****< 100** | **< 1000****< 100** |
| **Кількісний вміст елаготанінів в таблетці** | **від 0,022 до 0,028 г** | **0,024±****0,0002** | **0,022±****0,0001** | **0,028±****0,0002** | **0,026±****0,0002** | **0,026±****0,0001** | **0,025±****0,0002** | **0,024±****0,0001** | **0,024±****0,0001** | **0,026±****0,0001** | **0,022±****0,0002** | **0,028±****0,0004** | **0,022±****0,0001** |
| **Кількісний вміст ментолу в таблетці** | **від 0,0022 до 0,0024 г** | **0,0023±****0,0002** | **0,0023±****0,0001** | **0,0023±****0,0002** | **0,0023±****0,0002** | **0,0023±****0,0001** | **0,0023±****0,0002** | **0,0023±****0,0001** | **0,0023±****0,0001** | **0,0023±****0,0001** | **0,0023±****0,0002** | **0,0023±****0,0004** | **0,0023±****0,0001** |

**ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ**

1. На основі проведених технологічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних та біологічних досліджень вперше теоретично та експериментально обґрунтований склад та технологія твердої лікарської форми з густим екстрактом кори вільхи, яка має високу біодоступність, достатню стабільність та стійкість при зберіганні.

2. Вперше запропонована промислова технологія одержання таблеток з ГЕКВ методом вологої грануляції, яка апробована на виробництві ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров’я» (м. Харків).

3. Досліджено вплив допоміжних речовин на фізико-хімічні властивості таблеткових мас із ГЕКВ, що дозволило прогнозувати групи допоміжних речовин для одержання таблеток.

4. Вперше вивчено фізико-хімічні, технологічні та біофармацевтичні властивості таблеткових мас з густим екстрактом кори вільхи, що дало змогу розробити підходи до створення раціональних таблеткових форм на їх основі.

5. Вивчені корегуючи властивості підсолоджувачів для маскування гіркого смаку екстракту.

6. Розроблено методики визначення якісного та кількісного вмісту діючих речовин в розробленому лікарському засобі, які закладені в основу аналітичної нормативної документації. Експериментально доведена стабільність таблеток при зберіганні протягом 2 років при кімнатній температурі.

7. Розроблено проекти технологічного регламенту та аналітично-нормативної документації на виробництво таблеток з ГЕКВ.

8. Фармакологічними дослідженнями доведено протизапальну та антимікробну дію таблеток.

9. Фрагменти роботи впроваджено до навчального процесу кафедр медичних та фармацевтичних ВУЗів України.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Кабба Самер, Гладух Є.В., Сайко І.В. Розробка складу та технологи таблеток з густим екстрактом кори вільхи / Вісник фармації-2005.-№3(43).-С. 17-19 (Участь у проведенні експерименту, аналіз та узагальнення результатів досліджень. Підготовка статті).

2. Кабба Самер, Гладух Є.В. Вплив зволожувача на якісні характеристики таблеток з густим екстрактом вільхи / Ліки України -2005.-№9(98).-С. 59-61 (Участь в дослідженні, проведення експерименту, аналіз та узагальнення результатів досліджень. Підготовка статті).

3. Кабба Самер, Гладух Є.В. Роль допоміжних речовин при одержанні таблеток **з** густим екстрактом вільхи / Фармац. журн -2005.-№5.-С. 60-63 (Участь в аналізі та узагальненні експериментальних даних та підготовці статті).

4. Кабба Самер, Гладух Є.В. Влияние вспомогательнх веществ на свойства таблеток с густым экстрактом ольхи / Матеріали науково-практичної конференції "Фармацевтичне право: організаційно-правові проблеми рецептурного та безрецептурного відпуску лікарських засобів у сучасних умовах //Ліки України-2004.-№4(86)-С.133-134

5. Малиновська С.А., Гладух Є.В., Кабба Самер, Кабачний Г.І. // Роль зв'язувальних речовин при прямому пресуванні таблеток елагової кислоти / Матеріали всеукраїнського науково-практичного семінару. - 26 листопада 2004 р. м. Харків-С. І44-147

6. Кабба Самер, Гладух Є.В. Вибір допоміж­них речовин при розробці таблеток з густим екстрактом вільхи / Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України: Матер. VI Національного з'їзду фармацевтів України (28-30 вересня 2005 р., м. Харків) / Ред. кол.: В.П. Черних та ін. - X.: Вид-во НФаУ, 2005.-С. 223-224

**анотація**

**Самер Кабба. Розробка складу, технології та дослідження таблеток з густим екстрактом кори вільхи.** – 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.

Метою дисертаційної роботи є вивчення технологічних, фізико-хімічних та біофармацевтичних властивостей таблектовий мас з густим екстрактом кори вільхи і створення на його основі науково обґрунтованого складу твердої лікарської форми, яка має високу біодоступність, достатню стійкість, стабільність при зберіганні, а також впровадження її в ринок лікарських засобів.

На підставі результатів технологічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних та біологічних досліджень вперше науково обґрунтовано оптимальний склад і технологію таблеток з густим екстрактом кори вільхи.

Вперше вивчено корегуючи властивості підсолоджувачів для маскування гіркого смаку екстракту.

Розроблено методики якісного та кількісного визначення суми поліфенолів та ментолу в препараті.

Вперше розроблено і впроваджено в промисловість технологію виробництва таблеток з густим екстрактом кори вільхи.

Розроблено проекти АНД та технологічного регламенту на таблетки.

**Ключові слова:** поліфеноли, густий екстракт кори вільхи, таблетки, технологія.

**аннотация**

**Самер Кабба. Разработка состава, технологии и исследование таблеток с густым экстрактом кори ольхи.** – Рукопись.

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

Целью диссертационной работы стало изучение технологических, физико-химических и биофармацевтических свойств таблеточных масс с густым экстрактом коры ольхи (ГЭКО) и создание на его основе научно обоснованного состава твердой лекарственной формы, которая имеет высокую биодоступность, достаточную прочность, стабильность при хранении, а также внедрение её в рынок лекарственных средств.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

* теоретически и экспериментально обосновать подход к разработке лекарственного препаратов в виде таблеток на основе ГЭКО.
* провести комплекс технологических, физико-химических и микробиологических исследований таблеточных масс с ГЭКО с целью выбора и обоснования оптимального состава лекарственного препарата;
* разработать состав и технологию таблеток и изучить влияние вспомогательных веществ на свойства препарата;
* провести биофармацевтические исследования разработанной лекарственной формы;
* разработать методы анализа лекарственной формы;
* изучить срок и условия хранения, стабильность физико-химических свойств таблеток с целью разработки АНД;
* разработать технологический промышленный регламент на производство таблеток с ГЭКО;
* организовать доклинические исследования лекарственной формы предложенного препарата.

На основе результатов технологических, физико-химических, биофармацевтических и биологических исследований впервые научно обоснован оптимальный состав и технология таблеток с густым экстрактом коры ольхи.

Проведен комплекс экспериментальных исследований по изучению влияния вспомогательных веществ на физико-химические свойства таблеточных масс с ГЭКО, что позволило спрогнозировать группы вспомогательных веществ для получения таблеток. Как оптимальные вспомогательные вещества были предложены сахар, лимонная кислота и кальция стеарат.

Исследование специфической активности таблеток проводили по методикам, рекомендованным Фармакологическим центром МЗ Украины.

Разработан проект технологического регламента и аналитическо-нормативной документации на производство таблеток с густым экстрактом коры ольхи.

Разработана возможность использования метода влажной грануляции при производстве таблеток.

Разработаны методики определения качественного и количественного содержания суммы полифенолов и ментола в твердой лекарственной форме, которые заложены в основу аналитической нормативной документации.

Установлены оптимальные условия хранения и подобрана рациональная упаковка таблеток, что обеспечивает их стабильность в течение 2 лет.

Впервые предложена промышленная технология получения таблеток, которая была апробирована на производстве ОАО «Фармацевтическая компания «Здоровье» (г. Харьков).

**Ключевые слова:** полифенолы, густой экстракт коры ольхи, таблетки, технология.

**SUMMARY**

**Samer Kabba. Development of composition and technology of tablets of thick extract of cora of alder. – a manuscript.**

A thesis for obtaining scientific degree of candidate of pharmaceutical sciences in speciality 15.00.01 - Technology of drugs and organization of pharmaceutical business. - the National university of Pharmacy, Kharkov, 2006.

The paper is devoted to the theoretical and experimental grounding, and development of approaches to the creation on the scientific basis of composition and technology of solid dosage form from the unrefined complex of thick extract of cora of alder.

For the first time on the basis of results of technological, physical and chemical, biopharmaceutical and biological researches the optimum composition and technology of tablets with thick extract of cora of alder, obtained from wastes of production of preparation of altan, were scientifically well-grounded.

For the first time technological, physical and chemical and biopharmaceutical properties of thick extract of cora of alder were studied on comparison with other polyphenolic plant complexes.

The methods of qualitive and quantitative determination of sum of polyphenols in preparation were developed.

Technologies of production of tablets of thick extract of cora of alder were first developed and inculcated in industry.

The projects of AND on the tablets and technological regulation were developed.

**Keywords:** polyphenols, thick extract of cora of alder, tablets, technology.

Підписано до друку 10.10.2006. Формат 60x84 1/16

Папір офсетний. Друк різографія.

Умовний друк. арк. 1.16. Тираж 100 пр. Зам. № 086.

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

Україна, 61144, м. Харків, вул. Г. Праці, 17, к. 284. Тел.: 761-25-84

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