

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ**  
**ВОЛИНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**ІМЕНІ ЛЕСІ УКРАЇНКИ**  
**Кафедра фармації та фармакології**

На правах рукопису

**ДУДАР ДІАНА ОЛЕКСАНДРІВНА**  
**ОПРАЦЮВАННЯ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКАРСЬКОЇ**  
**ФОРМИ ПАСТИЛКИ**

Спеціальність: 202 «Фармація, промислова фармація»

Освітньо-професійна програма Фармація

Робота на здобуття другого (магістерського) рівня «\_\_\_\_\_»

Науковий керівник:

**ФЕДОРОВСЬКА МАР'ЯНА ІВАНІВНА,**  
доктор фармацевтичних наук, професор

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ЗАХИСТУ

Протокол № 8

засідання кафедри фармації та фармакології

від 21 травня 2024 р.

Завідувач кафедри

проф. Федоровська М.І. \_\_\_\_\_

**ЛУЦЬК – 2024**

## АНОТАЦІЯ

Магістерська робота на тему:

### «ОПРАЦЮВАННЯ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ПАСТИЛКИ»

Магістерська робота зі спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація» – Волинський національний університет імені Лесі Українки, кафедра фармації та фармакології, м. Луцьк, 2024.

У рецептурі лікарських пастилок смак і консистенція є важливими характеристиками для сприйняття пацієнтом. Аптечна рецептура може відігравати важливу роль, оскільки її перевагою є те, що препарати можуть бути виготовлені відповідно до конкретної ситуації або специфічних властивостей смаку пацієнта. На сьогодні на вітчизняному фармацевтичному ринку реалізуються пастилки тільки промислового виробництва. Проте відома практика екстемпорального виготовлення різних видів пастилок у країнах з розвинутою економікою. Тому важливим завданням для фармацевтичної науки і практики є розробка складу і лабораторної технології пастилок, що дозволить швидко реагувати на потреби пацієнтів і забезпечити індивідуальний підхід до терапії.

**Мета роботи:** Дослідження складу і технології виготовлення основи пастилок в лабораторних умовах як носія для уведення різних груп активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ).

**Результати роботи.** У магістерській роботі наведено теоретичне обґрунтування і експериментальне дослідження складу і аптечної технології основ жувальних пастилок як активних носіїв АФІ для орального застосування.

У вступі наведено актуальність теми, мету, завдання дослідження, відзначено наукову новизну та практичну цінність отриманих результатів.

Випускна кваліфікаційна робота включає в себе 3 основних розділів. У першому розділі наведено результати з огляду літературних джерел про лікарську форму (ЛФ) «пастилки», номенклатури допоміжних речовин, що

використовуються в складі і технологічному процесі цієї ЛФ; здійснено аналіз асортименту лікарських препаратів (ЛП) у формі пастилок на вітчизняному фармацевтичному ринку за складом АФІ і країнами-виробниками. У другому розділі обґрунтовано етапи дослідження відповідно до обраної ЛФ, розглянуто методи дослідження експериментальних зразків, що використовувались в експерименті. У третьому розділі на основі експериментальних досліджень обґрунтовано вибір гелеутворювача і коригентів смаку і запаху. Теоретично та експериментально обґрунтовано оптимальний склад основи жувальних пастилки, а саме: агар-агар – 3,0; гліцерин – 20,0; лимонна кислота – 0,5; глюкоза – 20,0; калію сорбат – 0,2; апельсину ефірна олія – 0,3; харчовий барвник – 0,05; вода очищена до 100,0. Опрацьовано лабораторну технологію основи жувальних пастилок, яка включає наступні стадії: підготовка виробництва, підготовка інгредієнтів рецептури, приготування розчину ВМС, уведення решта допоміжних речовин, виливання у форми, дослідження показників якості.

Ключові слова: пастилки, допоміжні речовини, гелеутворювачі, коригенти, екстемпоральне виготовлення.

## **ABSTRACT**

**Master's work on the topic:**

### **PROCESSING OF THE EXTEMPORANEOUSLY COMPOUNDED DOSAGE FORM SUCH AS PASTILLES**

Master's work on specialty 226 "Pharmacy, industrial pharmacy" - Lesya Ukrainka Volyn National University, Department of Pharmacy and Pharmacology, Lutsk, 2024.

In the remedies of medicinal pastilles, taste and consistency are the main number of characteristics for the patient perception. Extemporaneously compounded drugs can play an important role, as they have the advantage to be useful in the specific situation and they possess specific taste. Today, only manufactured pastilles are dispensed on the domestic pharmaceutical market. However, the practice of

extemporaneous compounding of various types of pastilles are known in countries with developed economies. Therefore, the important task for pharmaceutical science and practice is to develop the composition and laboratory technology of pastilles, which provide an individual approach to therapy.

**The purpose of the work:** Study of the formulation and compounding of pastille bases in laboratory conditions as the carriers for the introduction of various groups of active pharmaceutical ingredients (APIs).

**Work results.** The master's thesis provides a theoretical justification and an experimental study of the composition and pharmaceutical compounding of the chewing pastille bases as active API carriers for oral application.

In the introduction, the relevance of the topic, the goal, the task of the research, the scientific novelties and the practical value of the obtained results are indicated. The thesis includes 3 main sections. In the first section, the results of a review of literary sources on the dosage form (DF) "pastilles", the nomenclature of auxiliary substances used in the composition and technological process of this DF are given; an analysis of the range of drugs in the form of pastilles at the domestic pharmaceutical market was carried out. The second section substantiates the stages of research according to the selected DF; the experimental methods were described. In the third section, the choice of gelling agent, taste and smell coregents are substantiated. The optimal composition of the chewing pastille base was theoretically and experimentally justified, namely: agar-agar – 3.0; glycerin – 20.0; citric acid - 0.5; glucose - 20.0; potassium sorbate - 0.2; orange essential oil – 0.3; food colouring - 0.05; the purified water – up to 100.0. The laboratory technology of the chewing pastille base has been worked out, which includes the following stages: primary preparation, preparation of the recipe ingredients, preparation of gelling agent solution, incorporating of the remaining auxiliary substances, pouring into the mold, research of quality indicators.

Key words: pastille, excipients, gelling agents, corrigents, extemporaneous compounding.

## Зміст

АНОТАЦІЯ .....	<b>Помилка! Закладку не визначено.</b>
ANNOTATION .....	3
ВСТУП .....	<b>Помилка! Закладку не визначено.</b>
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	<b>Помилка! Закладку не визначено.</b>
РОЗДІЛ I.....	<b>Помилка! Закладку не визначено.</b>
ХАРАКТЕРИСТИКА ПАСТИЛОК ЯК ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ (огляд літератури) .....	<b>Помилка! Закладку не визначено.</b>
1.1. Вимоги нормативних документів до лікарської форми «пастилки» .....	<b>Помилка! Закладку не визначено.</b>
1.2. Характеристика допоміжних речовин у складі пастилок ....	<b>Помилка! Закладку не визначено.</b>
<b>Закладку не визначено.</b>	
1.3. Активні фармацевтичні інгредієнти у складі кондитерських лікарських форм (пастилок і льодяників)	<b>Помилка! Закладку не визначено.</b>
1.4. Приклади екстемпоральних рецептів, які використовуються для аптечного виготовлення пастилок у світовій практиці	<b>Помилка! Закладку не визначено.</b>
<b>не визначено.</b>	
Висновки до розділу 1 .....	<b>Помилка! Закладку не визначено.</b>
РОЗДІЛ II.....	<b>Помилка! Закладку не визначено.</b>
ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ, ОБ'ЄКТІВ І МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	<b>Помилка! Закладку не визначено.</b>
2.1. Обґрунтування етапів експериментальних досліджень .....	<b>Помилка! Закладку не визначено.</b>
<b>Закладку не визначено.</b>	
2.2. Об'єкти дослідження .....	<b>Помилка! Закладку не визначено.</b>
2.3. Методи дослідження .....	<b>Помилка! Закладку не визначено.</b>
Висновки до розділу 2 .....	<b>Помилка! Закладку не визначено.</b>
РОЗДІЛ III .....	<b>Помилка! Закладку не визначено.</b>
РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ЖУВАЛЬНОЇ ПАСТИЛКИ .....	<b>Помилка! Закладку не визначено.</b>

3.1. Дослідження з вибору гелеутворювача для пастилок жувальних .....	<b>Помилка! Закладку не визначено.</b>
3.2. Дослідження з вибору коригентів смаку для пастилок .....	<b>Помилка! Закладку не визначено.</b>
3.3. Опрацювання лабораторної технології основи жувальних пастилок .....	<b>Помилка! Закладку не визначено.</b>
3.4. Оцінка органолептичних і фармакотехнологічних параметрів якості пастилок .....	<b>Помилка! Закладку не визначено.</b>
Висновки до розділу 3 .....	<b>Помилка! Закладку не визначено.</b>
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	<b>Помилка! Закладку не визначено.</b>
Список використаних джерел .....	<b>Помилка! Закладку не визначено.</b>
ДОДАТКИ .....	<b>Помилка! Закладку не визначено.</b>

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Пастилки є одними з найбільш широко використовуваних і революційних лікарських засобів (ЛЗ) для перорального застосування у світі. Вони використовуються з 20-го століття і досі виробляються на комерційній основі. Як ефективний спосіб передачі активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) для місцевої та системної дії в ротовій порожнині, пастилки мають і надалі перспективне майбутнє.

Пастилки – це ароматизовані лікарські дозовані препарати, які розсмоктуються і утримуються в роті або глотці. Зазвичай вони містять один або кілька АФІ, що розподілені в основі із солодким смаком. Переваги лікарських пастилок полягають у тому, що вони покращують час утримання АФІ у ротовій порожнині, підвищуючи біодоступність, зменшуючи шлунковий дискомфорт та оминаючи метаболізм першого проходження. Позитивне сприйняття пастилок як лікарської форми (ЛФ) є високим як для дорослих, так і дітей.

Пресовані, тверді і м'які пастилки – це різні типи цієї ЛФ, що доступні до застосування пацієнтами. Вони відрізняються за складом інгредієнтів, технологічними методами виготовлення і рекомендаціями щодо їх застосування (жувальні, смоктальні, пероральні для проковтування).

На сьогодні на вітчизняному фармацевтичному ринку реалізуються пастилки тільки промислового виробництва. Проте відома практика екстемпорального виготовлення різних видів пастилок у країнах з розвиненою економікою. Тому важливим завданням для фармацевтичної науки і практики є розробка складу основ і технологічних інструкції з аптечного виготовлення пастилок, що дозволить швидко реагувати на потреби пацієнтів і забезпечити індивідуальний підхід до терапії. Для цього актуальним є проведення аналізу загального профілю пастилок, їх класифікації, особливостей застосування, параметрів рецептури та оцінку їх якості.

**Мета роботи:** Дослідження складу і технології виготовлення основи

пастилок в лабораторних умовах як носія для уведення різних груп активних фармацевтичних інгредієнтів.

**Основні завдання роботи:**

- здійснити огляд літературних джерел про характеристику пастилок як ЛФ, а також про АФІ та допоміжні речовини (ДР), які використовуються у їх складі;
- провести дослідження асортименту лікарських препаратів (ЛП), що зареєстрованої на фармацевтичному ринку України;
- розробити оптимальний склад жувальних пастилок;
- опрацювати раціональну технологію виготовлення жувальних пастилок в лабораторних умовах;
- провести дослідження органолептичних, фізико-хімічних і фармакотехнологічних показників якості пастилок;

**Об'єкти дослідження:** високомолекулярні речовини (ВМС – агар-агар, желатин, арабійська камедь), калію сорбат, гліцерин, глюкоза, лимонна кислота, коригенти смаку і кольору; основи-носії, готові пастилки.

**Предмет дослідження:** склад і технологія виготовлення в лабораторних умовах основи жувальних пастилок з різними ВМС і їх дослідження.

**Методи дослідження:** інформаційно-пошукові, інформаційно-аналітичні, маркетингові (аналіз ринку ЛЗ), органолептичні (зовнішній вигляд, колір, запах, однорідність, смак і присмак), фізико-хімічні і фармакотехнологічні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Магістранткою розроблено склад і лабораторну технологію основи жувальних пастилок з використанням науково-експериментальних методів з вибору гелеутворювачів і коригентів.

**Практичне значення отриманих результатів.** На підґрунті проведених досліджень було аргументовано склад і технологію виготовлення в лабораторних умовах основи жувальних пастилок з використанням різних



гелеутворювачів, які можуть бути упроваджені в екстемпоральне виробництво.

**Особистий внесок здобувача.** Відповідно до принципів академічної доброчесності разом з науковим керівником було визначено тему, мету та основні завдання досліджень, які лягли в основу написання теоретичної та практичної частини магістерської роботи. Магістранткою було самостійно проведено огляд літератури, експериментальні дослідження, опрацьовано результати проведеного експерименту, в підсумку чого був розроблений раціональний склад, аптечна технологія основи жувальних пастилок і вивчені органолептичні і фармакотехнологічні параметри якості.

**Апробація результатів магістерської роботи.** Основні частини магістерської роботи викладено і обговорено на III Міжнародній науково-практичній конференції, присвяченої 100-річчю з Дня народження Д. П. Сала (м. Харків, 24 листопада 2023 р.).

**Публікації.** Результати магістерської роботи були опубліковані у вигляді тез у збірнику наукових матеріалів III Міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої 100-річчю з Дня народження Д. П. Сала (м. Харків, 24 листопада 2023 р.).

**Обсяг і структура магістерської роботи.** Магістерська робота викладена на 67 сторінках машинописного тексту (обсяг основного тексту – 48 сторінок), складається зі вступу, 3 розділів, висновків, списку використаної літератури. Робота містить 6 рисунків і 17 таблиць. Список використаної літератури містить 66 джерел, серед яких 15 іноземних авторів.

## **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

КЛФ – кондитерська лікарська форма

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

БАР – біологічно активна речовина

ДФУ - Державна фармакопея України

ДФУ 1.2. – Державна фармакопея України, 1 видання, Доповнення 2

ЛЗ – лікарський засіб

ЛП – лікарський препарат

ЛР – лікарська речовина

ЛФ – лікарська форма

ДР – допоміжні речовини

ВМС – високомолекулярні сполуки

МКЯ – методи контролю якості

МПЕ – математичне планування експерименту

# РОЗДІЛ І

## ХАРАКТЕРИСТИКА ПАСТИЛОК ЯК ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ

### (огляд літератури)

#### 1.1. Вимоги нормативних документів до лікарської форми «пастилки»

Кондитерські лікарські форми (від лат. «conditio» – «надавати солодкий смак»; «приправляти») – це тверді лікарські форми, що мають у своєму складі значну кількість цукру або його замінників та призначені найчастіше для орального (смоктання в ротовій порожнині), а також перорального шляху введення [1].

У їхній структурі виділяють солодку основу та введеної в неї однієї лікарської речовини або поєднання декількох таких речовин.

Назва «кондитерські» для зазначеної групи лікарських форм є умовною, і зв'язок із кондитерською чи харчовою промисловістю вони мають лише непрямий. Такий термін, що не вважається фармацевтичним, підібраний відповідно до солодкого смаку, який властивий кондитерським виробам, обумовлений наявністю цукру, його замінників, патоки у складі, а також - за випуску продуктів з такими ж найменуваннями на кондитерських підприємствах.

Кондитерські лікарські форми застосовуються ентерально і залежно від виду препарату вивільнення лікарських речовин здійснюється шляхом розсмоктування (пастилки та льодяники), розжовування з подальшим ковтанням (плитки) або без ковтання (гумки жувальні) [2].

Усі КЛЗ належать до оромукозних препаратів, які згідно з Державною Фармакопеею 2.3 є твердими, м'якими або рідкими препарати, що містять одну або більше діючих речовин; призначені для застосування в порожнині рота і/або горла для отримання місцевої або системної дії [3].

Пастилки є однією з широко використовуваних кондитерських лікарських форм. Вони також вважаються льодяниками, проте за текстурою і

складом належать до м'яких. Згідно даних, термін «льодяник» («lollypop») вперше був записаний англійським лексикографом Френсісом Гроузом у 1796 році, де «lolly» означає «язик», а «pop» – «ляпас». Перші згадки про льодяник у його сучасному контексті датуються 1920 роком [4].

Згідно Державної Фармакопеї 1.2., пастилки – це лікарський препарат у вигляді твердої однодозової форми для смоктання, звичайно з метою одержання місцевої дії в порожнині рота або горла. Вони містять одну або більше діючих речовин, в ароматній і солодкій основі, і призначені для повільного розчинення або розпадання у роті при смоктанні. Вони представлені як еластичні лікарські засоби, приготовані литтям сумішей, що містять натуральні або синтетичні полімери або камеді і підсолоджувачі [5].

Номенклатура пастилок, що представлені на фармацевтичному ринку, включає пастилки для розсмоктування та пастилки жувальні, склад яких є доволі близьким до цукерок жувальних [6].

Пастилки на основі природних загусників-гідроколоїдів (гуміарабик, желатин, трагакант) називають гумі-пастилки. До їх складу додатково вводять жири гідровані, кислоту стеаринову, парафін, коригенти [7].

Пастилки історично використовувалися для полегшення незначного болю в горлі та подразнення, і широко застосовувалися як лікарська форма для доставки місцевих анестетиків і антибактеріальних засобів. На сьогоднішній день вони лікують як місцеві, так і системні захворювання [8].

Пастилки мають декілька переваг, що суттєво дозволяє займати високі позиції на фармацевтичному ринку, а саме: простота та зручність у використанні, особливо для тих, хто має труднощі з ковтанням, збільшують час утримання лікарської форми в ротовій порожнині, що підвищує біодоступність, зменшує подразнення шлунку й обходить метаболізм першого проходження, дозволяє вводити широкий спектр діючих речовин, введення пастилок не є інвазивним та не потребує спеціальних навичок, як у випадку з парентеральними ЛЗ, не вимагають споживання води для прийому; легко приготувати за мінімальної кількості обладнання та часу; легкість в

транспортуванні, а також солодкий смак, приємний запах, кольори та інколи глазурованість сприяють визнанню серед батьків маленьких дітей [9].

Недоліки дозованої форми пастилок полягає в тому, що їх можна помилково використовувати дітьми як звичайні цукерки. Тому, слід попередити батьків, щоб вони зберігали лікарський засіб у недоступному для дітей місці. А також, діючі речовини нерівномірно розподіляються у слині, що важливо для місцевої терапії; склад цієї ЛФ вимагає процесу нагрівання при температурі близько 50°C, а отже, придатний тільки для термостабільних речовин [8].

## **1.2. Характеристика допоміжних речовин у складі пастилок**

Для виробничого процесу аптечні заклади з екстемпоральним виготовлення ЛП використовують АФІ і допоміжні речовини у різноманітному фасуванні, готові основи, широкий вибір смакових добавок, ароматизаторів і барвників [9].

Допоміжна речовина або ж ексципієнт – будь-яка речовина лікарської форми, яка не є АФІ або готовим лікарським засобом та відповідно не здійснює фармакологічної, імунологічної або діагностичної дії, проте входить до фармацевтичної системи та необхідна для його виробництва, зберігання та застосування [10].

Вагому роль у технології кондитерських ЛФ відіграють допоміжні речовини. Створення ефективних лікарських засобів вимагає використання великої кількості даних речовин. Вибір допоміжних речовин, що застосовуються в технологічному процесі, обумовлений певним видом лікарської форми. Для пастилок є характерними різні групи допоміжних речовин (табл. 1.1) [9].

Пастилки для розсмоктування виготовляються з використанням основ, які надають м'яку для них текстуру. Їх виготовляють методом ручного розкачування до потрібного розміру і товщини та нарізають на шматочки або

готову теплу масу можна розлити в пластикову форму для отримання м'яких пастилок в умовах аптеки [11].

Таблиця 1.1

### Допоміжні речовини у складі пастилок

Група речовин	Номенклатора речовин
Основа пастилки: - Цукор - Замінники цукру - Наповнювачі	Сахароза, мальтоза, лактоза, декстроза. Поліетиленгліколь (PEG) 600 і 800, маніт і сорбіт Лактоза, сульфат кальцію, карбонат кальцію, дикальцій фосфат, мікрористалічна целюлоза.
Зв'язувальні речовини	Гуміарабік, желатин, трагакант, арабська камедь, агар, яблучний пектин, метилцелюлоза
Антифрикційні (змащувальні) речовини	Стеаринова кислота, магній стеарат, кальцій стеарат, поліетиленгліколь
Коригенти смаку	Смакова домішка ментолу, смакова домішка меду, лимону, чорної смородини, сироп глюкози, фруктоза, сорбіт
Ароматизатори	Олії ефірні, концентрати фруктових соків, цитраль, ментол, ванілін, етилванілін, есенції фруктові
Барвники	Антоціани, інші синтетичні барвники
Регулятори кислотності	Лимонна кислота
Глазурувальний агент	Бджолиний віск, капол Глазурувальна суміш (карнаубський віск, кокосова олія, бджолиний віск, альфа-токоферол)
Зволожувачі	Гліцерин, сорбітол, пропіленгліколь

Покращення поточного використання пастилок у значній мірі пов'язане з використанням полімерів (поліетиленгліколів) в якості матриці для лікарської форми. Пастилки на основі поліетиленгліколю можуть мати тенденцію бути гігроскопічними і розм'якшуватись при впливі високих температур [12].

Пастилки можуть містити силікагель, який діє як суспендувальний агент, що запобігає осіданню частинок у формах під час охолодження. Зв'язувальні

речовини використовуються для заповнення міжчастинкового простору, вони збільшують контактну поверхню частинок і їх здатність до когезії [13].

Для лікувальних пастилок використовують камеді, які містяться у стовбурах дерев. Камеді одержують підсочуванням (трагакант, гуміарабік, камеді гутті, абрикосова камедь) деревини, для цього на стовбурах роблять штучні надрізи. Камедь витікає у вигляді в'язкої маси, яка протягом декількох днів застигає, утворюючи тверді грудки різної форми. Збирають її через 5–6 днів після підсочування, сортують за кольором. Таку камедь використовують у вигляді порошку або рафінують, а саме розчиняють у гарячій воді, фільтрують, а потім висушують розчин на розпилювальних сушарках або осаджують полісахариди спиртом чи ізопропанолом [14].

Функціонально-технологічні властивості гуміарабіку (аравійської камеді) зумовлені особливостями його структури. За хімічною будовою гуміарабік належить до класу глікопротеїнів, що є біополімерами, молекула яких містить фрагменти як полісахаридної, так і білкової природи. Полісахаридна фракція гуміарабіку складається із залишків галактози (45-46%), арабінози (23-24%), рамнози (13-14%) і глюкуронової кислоти (14-16%), а загальний вміст білка до 2%. Найголовнішими технологічними функціями, які виконує гуміарабік при виробництві кондитерських виробів, такі: запобігає процесу кристалізації цукру; сприяє створенню захисної плівки при глазуруванні; виконує функцію підсилювача смаку [15].

При створенні оральних лікарських засобів не менше уваги приділяється їх смаковим властивостям. Тому необхідним є підбір допоміжних речовин, здатних зменшити або усунути неприємний смак, властивий основній діючій або допоміжним речовинам. У фармацевтичній промисловості як коригенти широко застосовуються речовини, що мають солодкий смак, а саме підсолоджувачі [16].

Сахарозу, дисахарид глюкози і фруктози отримують з цукрової тростини або буряка. Вибір бурякового або тростинного цукру базується на доступності та географічних міркуваннях. Сахарозу використовують у лікарських

пастилках через те, що речовина виступає як натуральний підсолоджувач, легко розчинна в гідрофільних розчинниках, а також виконує функцію "підсушувача" для зменшення маси кондитерської лікарської форми за рахунок кристалізації.

Інвертний цукор, похідний від сахарози, має необхідну фізичну властивість контролювати кристалізацію концентрованих цукрових розчинів і підтримувати свіжість готового засобу завдяки своїм зволожувальним властивостям [12].

Використовуючи зволожувачі, такі як гліцерин, пропіленгліколь і сорбітол, покращуються відчуття в ротовій порожнині, в тому числі за рахунок зменшення в'язкості основи.

Для поліпшення плинності кінцевої суміші м'яких льодяників/пастилок використовуються антифрикційні (змащувальні) речовини, наприклад стеарат магнію або кальцію, стеаринова кислота. Також їх застосовують для того, щоб уникнути прилипання м'яких льодяників до зубів при жуванні [17].

Барвники включені в лікувальні пастилки для надання привабливого зовнішнього вигляду, ідентифікації продукту і маскування фізичної деградації. Деякі інші органічні барвники можуть розкладатися під впливом тепла або світла шляхом окислення, гідролізу, фотоокислення, тому їх сумісність з препаратом, допоміжними речовинами та умовами процесу виготовлення слід вивчити перед їх вибором. Постачальники вибраних барвників є чудовими джерелами інформації про поточний нормативно-правовий стан речовин [12].

Харчові барвники за походженням поділяють на натуральні (природні) і синтетичні (органічні та неорганічні) барвники.

Синтетичні барвники – це органічні сполуки, яких не існує у природі та їх отримують методом органічного синтезу. Це азо- і нітросполуки, дифенілметанові сполуки, хінони, хіноліни, піразолони. Синтетичні харчові барвники, на відміну від натуральних, не володіють біологічною активністю і не містять смакових речовин, але їх суттєвою перевагою є висока барвна



здатність, яка дозволяє отримувати забарвлення певної інтенсивності, додаючи їх у малій кількості.

Серед синтетичних барвників, що входять до складу пастилок виділяють карбоновий чорний (E153), тартразин (E102), який має жовтий відтінок, із ним часто застосовують барвник діамантовий синій (E133) для одержання різних відтінків зеленого кольору [18].

Крім синтетичних барвників можуть використовуватись природні або ж натуральні барвники. Наприклад, антоціани (E163) – це природні пігменти, що містяться у листі і плодах рослин, надаючи їм рожевого, фіолетового, блакитного кольорів. Вони відносно стійкі до нагрівання, але насиченість їх кольору залежить від рН середовища [19].

Додають також червоний кармін (E120) і оранжевий кармін (E120), які є натуральними барвниками антрахінонового червоного кольору. Залежно від методу екстракції спирту чи води, можуть бути отриманні різні відтінки від яскраво «полуничного» пурпурно-червоного з низьким рН до темно-пурпурного «чорна смородина» з високим рН. Кармін (екстракт кошенилі) володіє відмінною термостійкістю та світлостійкістю [20].

Використовують каротиноїди – екстракт паприки (E160c), екстрагований із солодкого червоного перцю, містить рослинний пігмент бета-каротин і надає відтінки від червоного до помаранчевого [21].

Регулятори кислотності зазвичай додають до лікувальних пастилок для зміцнення і посилення їхнього смакового профілю. Органічні кислоти, такі як лимонна, яблучна, фумарова і винна кислоти використовуються найчастіше. Лимонна кислота окремо або в поєднанні з винною кислотою є найбільш поширеними. Інше застосування кислот у льодяниках для розсмоктування – це зміна рН для підтримки цілісності препарату [12].

Для маскування специфічного запаху, властивого для деяких лікарських речовин застосовують ароматизатори, наприклад ароматизатор ментоловий, ароматизатор апельсиновий натуральний, ароматизатор чорної смородини та інші [22].

Глазурувальні агенти (глянці) – такі речовини, які при нанесенні на зовнішню поверхню кондитерської лікарської форми надають йому блискучий вигляд, та створюють поверхневий захисний шар [23].

До натуральних глазурувальних агентів належать різні види воску, воскових ефірів і стеролів. Для пастилок також використовують і синтетичні глазурувальні агенти, а саме каполи, зареєстрованої торгівельної марки компанії CAROL GmbH [24].

Як окремий допоміжний компонент можуть додавати лактоферин (наявний у складі ЛП «Фіорда») - біологічно-активний молочний білок трансферину, який природно наявний у коров'ячому та грудному молоці, має здатність зв'язувати залізо (феритин). Тобто він блокує зростання бактерій шляхом зниження доступності для них заліза та забезпечує першу лінію захисту організму проти широкого спектра патогенних мікроорганізмів. Виділяють зі свіжої солодкої сироватки з використанням запатентованої технології розділення, що підтримує максимальну біологічну активність і захищає білки від пошкоджень [25].

### **1.3. Активні фармацевтичні інгредієнти у складі кондитерських лікарських форм (пастилок і льодяників)**

В основі будь-якого лікарського засобу лежить активний АФІ. Тому доступний і сучасний лікарський препарат починається з правильно обраного АФІ.

Аналіз асортименту лікарських засобів у формі пастилок за АТХ-класифікацією, згідно з Державним реєстром ЛЗ показав, що станом на січень 2023 р. в Україні зареєстровано лише 10 позицій ліків, які призначені для профілактики і лікування захворювання органів дихання (ангіна, хронічні запальні захворювання бронхів, вірусні інфекції верхніх дихальних шляхів):

- Бронхостоп®пастилки (виробник – Квізда Фарма ГмбХ, Австрія);

- Лінкас пастилки (зі смаком м'яти / меду та лимона / апельсина);  
виробник – Хербіон Пакистан Прайвет Лімітед, Пакистан;

- Проспан® пастилки для розсмоктування від кашлю (виробник –  
Енгельгард Арцнайміттель ГмбХ & Ко. КГ, Німеччина);

- Ісла-мінт/Ісла-моос (виробник – Енгельгард Арцнайміттель ГмбХ & Ко.  
КГ, Німеччина).

- Анзибел (зі смаком меду та лимону/ментолу/без смаку; виробник -  
НОБЕЛ ІЛАЧ САНАЇ ВЕ ТІДЖАРЕТ А.Ш., Туреччина)

Розглянувши склад, лише в Анзібелі переважають такі синтетичні діючі  
речовини:

- Хлоргексидину гідрохлорид виявляє антисептичні властивості.  
Активний щодо стафілококів, стрептококів, *Candida albicans*, *Escherichia coli*  
та деяких аеробних та анаеробних бактерій. Слабкочутливі до хлоргексидину  
*Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella* spp.

- Бензокаїн чинить місцеву знеболювальну дію.

- Еноксолон проявляє анальгетичну та протизапальну властивості. А  
також противірусна дія щодо вірусів, які містять ДНК або РНК, а також різних  
штамів вірусів *Herpes simplex* і *Herpes zoster*.

У складі ЛЗ у формі пастилки містяться також АФІ з традиційних  
лікарських рослин, які є фармакопейними і широко застосовуються у народній  
та офіційній медицині України і різних країн світу для профілактики й  
лікування захворювань органів дихальної системи. Серед діючих речовин  
також зустрічаються екстракти субтропічних рослин (наприклад, адхатода  
судинна, у якій основною діючою речовиною є олія ефірна, що сприяє  
покращенню відхаркування мас, виявляє спазмолітичну і пом'якшувальну дію).  
Фіто-хімічний склад і фармакологічні властивості БАР рослинної сировини,  
які використовуються у дієтичних добавках і ЛЗ, показаних для лікування та  
профілактики ЛОР-захворювань наведено в таблиці 1.2 [26].

**Характеристика БАР рослинного походження у складі дієтичних  
добавок і ЛЗ, показаних для лікування і профілактики ЛОР-  
захворювань**

Лікарська сировина	БАР	Фармакологічні властивості
1	2	3
Трава тим'яну (чебрецю) звичайного (Thymus vulgaris)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Тритерпенові (урсолова, олеанолова), оксикоричні (кавова, хлорогенова, хінна) кислоти</li> <li>- Макроелементи: калій, кальцій, магній, залізо Мікроелементи: марганець, мідь, цинк, кобальт, молібден, селен та ін.</li> <li>- Ефірна олія, до складу якої входить тимол (до 42 %), карвакрол (до 20 %), цимол, пінен, борнеол, ліналоол та інші терпеноїди</li> <li>- Поліфенольні сполуки: флавоноїди (лютеолін, апігенін, діосметин та їх глікозиди)</li> <li>- Дубильні речовини</li> </ul>	Бронхолітична, відхаркувальна, протизапальна, анальгезуюча, дезінфікуюча, антисептична, антибактеріальна, протівірусна
Солодки голої коренів ( <i>Glycyrrhiza glabra L.</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Тритерпенові сапоніни (до 23%) – гліциризин і кислоту гліциризинову,</li> <li>- Флавоноїди (ліквіритин, рамноліквіритин, ізокверцитрин, рутин, сапонаретин, уралозид, астрагалін та інші, всього 27 флавоноїдів)</li> <li>- Стерини, аспарагін, вільну кислоту гліциретинову,</li> <li>- Кумарини (умбеліферон, герніарин),</li> <li>- кислоту аскорбінову (10-30 мг %)</li> </ul>	Мають відхаркувальну, обволікаючу і пом'якшуючу кашель дію

1	2	3
Листя плюща звичайного ( <i>Hedera helix</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Сапонінові глікозиди (<math>\alpha</math>-гедерин, гедеросапонін С, В, D, Е, F, G, Н та ін.)</li> <li>- Фруктоза, рафіноза, глюкоза, галактоза, стахіоза, інозит</li> <li>- Вітаміни: каротин, вітамін Е, група В</li> <li>- Органічні кислоти: хлорогенова, мурашина і яблучна</li> <li>- Поліфенольні сполуки: флавоноїди, дубильні речовини</li> </ul>	Бронхолітична, відхаркувальна, протизапальна, загальнозміцнювальні та тонізувальні властивості
Гісопу лікарського листя ( <i>Hyssopus officinalis L.</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ефірна олія (0, 6—1 % ),</li> <li>- Флавоноїди (0, 9%)</li> <li>- Тритерпенові кислоти (урсолова, олеанолова),</li> <li>- Дубильні й гіркі речовини,</li> <li>- Смоли,</li> <li>- Камедь</li> <li>- Барвники.</li> </ul> <p>До складу ефірної олії входять 1-пінокамфон, <math>\alpha</math>-пінен, (<math>\beta</math>-пінен, камфен, цинеол, 1-пінокамфеол, пінокамфеолацетат і сесквітерпени</p>	Відхаркувальний засіб при хронічних катарах верхніх дихальних шляхів (бронхіти, трахеїти, ларингіти), при бронхіальній астмі
Калгану великого кореневищ ( <i>Alpinia galanga (L.) Willd.</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Дубильні речовини (до 31 % ),</li> <li>- Флобафени,</li> <li>- Кристалічний ефір торментол,</li> <li>- Тритерпенові сапоніни (похідні <math>\alpha</math>-амірину і торментолу),</li> <li>- Хінна і елагова кислоти,</li> <li>- Сліди ефірної олії</li> <li>- Мінеральні речовини (6 % )</li> </ul>	В'язуча Протизапальна дія

На прикладі ЛП «Бронхостоп®пастилки» розглянемо можливий механізм бронхолітичної дії, вираженість і тривалість якої визначається фармакодинамічним ефектом окремого рослинного компоненту. БАР чебрецю сполучаються з  $\beta_2$ -рецепторами бронхів, активуючи утворення циклічного

аденозиномонофосфату (цАМФ). Накопичення останнього зумовлює зменшення вмісту внутрішньоклітинного кальцію, перешкоджаючи скороченню гладеньких м'язів бронхів. При стимуляції  $\beta_2$ -адренорецепторів також збільшується продукування сурфактанту і активізується мукоциліарний кліренс, що полегшує виділення мокротиння і покращує газообмін у альвеолах. Протизапальний ефект, характерний для екстракту чебрецю, виявляється завдяки наявності тимолу.

Результатом тривалого пошуку «ідеальної рослини» стала ідентифікація 1 підвиду *Timus vulgaris* із найбільшим вмістом тимолу (у межах 40 %), синеолу, корвакролу та інших компонентів ефірної олії. Для збереження багатого вмісту БАР застосовується запатентована технологія фракційного низькотемпературного вакуумного екстрагування та сушіння, що забезпечує високоефективне вилучення погано розчинних речовин із рослинної сировини і захист летких (ефірних олій) і нестабільних (глікозидів) субстанцій від руйнування під впливом нагрівання та кисню.

Тому, одним з основних етапів розробки лікарського засобу є обґрунтування вибору активного фармацевтичного інгредієнту (АФІ) у його складі, що в подальшому обумовлює відповідність створеного засобу існуючим вимогам його ефективності, безпеки чи токсичності [27].

#### **1.4. Приклади екстемпоральних рецептів, які використовуються для аптечного виготовлення пастилок у світовій практиці**

Виробництво лікарських засобів в умовах аптеки – важлива, делікатна та відповідальна діяльність, яка має давню історію. У сучасній екстемпоральній світовій практиці, виробництво ЛФ полягає у змішуванні та комбінуванні АФІ. Лікар підбирає відповідну рецептуру для певного пацієнта згідно з виявленою патологією і персональними особливостями. Безперервна необхідність у індивідуальному догляді за пацієнтом, орієнтація на його терапевтичні потреби, рідкісні захворювання, педіатричні та геріатричні пацієнти, індивідуальне дозування або комбінація активних речовин, що не

забезпечується ліками промислового виробництва, формує та підтримує закордонний екстемпоральний ринок. Крім того, екстемпоральні лікарські форми завжди вважалися надзвичайним атрибутом аптечної практики, який висвітлює професійний рівень фармацевтів [28].

Диференціація за лікарськими формами свідчить про те, що переважна більшість засобів, що виготовляються аптеками України, представлені рідкими лікарськими формами – 72,5%, а саме розчинами для зовнішнього застосування, мікстурами, краплями, ароматними водами, суспензіями. 26% припадає на асортимент екстемпоральних лікарських засобів м'якої лікарської форми і лише незначна частина в аптечному виготовленні займають інші лікарські форми, зокрема що є стерильними, біопрепарати, препарати, які містять сильнодіючі, наркотичні речовини, бо вимагають від керівників чи власників аптек чимало інвестицій у їх технологію, оплату комунальних послуг та отримання численних ліцензій [29].



Екстемпоральне виготовлення лікарських засобів є особливо важливим для лікування захворювань у дітей і немовлят, оскільки дозволяє підібрати точно визначену дозу, зручну для застосування лікарську форму, допоміжні речовини, а також врахувати вік, масу тіла і наявність супутніх захворювань [30].

Рідини для перорального застосування, включаючи емульсії, розчини та суспензії, є найбільш часто використовуваними лікарськими формами в педіатрії. Однак смак, запах, зовнішній вигляд, відчуття в роті та об'єм рідини, прийнятої під час кожної дози, можуть бути надзвичайно огидними для деяких пацієнтів. Альтернативою рідинам для перорального прийому є зручні для дітей лікарські форми, такі як лікувальні льодяники та пастилки. Прихильність до лікування значно покращується, коли діти беруть активну участь у власному лікуванні. Обмеженням цих зручних для дітей лікарських форм є те, що їх приймають за цукерки. Необхідно дотримуватися обережності, щоб завжди зберігати ліки в недоступному для дітей місці [31].

На цей момент екстемпоральне виготовлення пастилок як ЛФ відсутнє в Україні, але існує висока потреба у їх використанні. Тому, розглянемо приклади екстемпоральних рецептів, які використовуються для аптечного виготовлення пастилок у світовій практиці загалом. Характеристика м'яких пастилок з різними АФІ наведено в таблицях 1.3-1.5 [32; 33; 34].

*Таблиця 1.3*

### **Характеристика м'яких пастилок з коензимом Q10**

Інгредієнт	Кількість	Фізичні властивості	Розчинність	Терапевтична активність
Коензим Q10	2,4 г	Жовто-оранжевий порошок	нерозчинний у воді та спирті	Антиоксидант
Аспартам	0,55 г	Білі гранули	важкорозчинний у воді; малорозчинний у спирті	Підсолоджувач
Силікагель	0,24 г	Пористий білий порошок	нерозчинний у воді	Суспендуюча речовина
Акація	0,5 г	Легка пудра	розчинний у воді (1 г/2,7 мл)	Зв'язувальна речовина
Моногідрат лимонної кислоти	0,7 г	Білий порошок	1 г/1 мл води; 1,5 мл спирту	Регулятор кислотності
Ефірна олія	2-3 кр.	Рідина	Змішується з PEG 1450	Ароматизатор
Поліетиленгліколь 1450	qs	Білий порошок	Змішується з водою	Основа пастилки



Таблиця 1.4

## Характеристика м'яких пастилок з ментолом і фенолом

Інгредієнт	Кількість	Фізичні властивості	Розчинність	Терапевтична активність
Фенол USP	0,36 г	Кристали світло-рожевого кольору	Розчинний у воді 1г/15 мл; дуже розчинний у спирті, гліцерині; дуже розчинний у нелетких і летких оліях	Анестетик
Ментол USP	0,24 г	Безбарвні шестикутні кристали, м'ятний запах	Малорозчинний у воді; дуже розчинний у спирті;	Болезаспокійливий
Аспартам	0,55 г	Білі гранули	Важкорозчинний у воді; малорозчинний у спирті	Підсолоджувач
Силікагель	0,24 г	Білий порошок	Нерозчинний у воді	Суспендувальна речовина
Лимонна кислота	0,7 г	Білі гранули	1 г/1 мл води; 1,5 мл спирту	Регулятор кислотності
Акація	0,5 г	Легка пудра	Розчинний у воді (1 г/2,7 мл)	Зв'язувальна речовина
Поліетиленгліколь 1450	qs	Білий порошок	Змішується з водою	Основа пастилки

Таблиця 1.5

## Характеристика м'яких пастилок з альбендазолом

Інгредієнт	Кількість	Фізичні властивості	Розчинність	Терапевтична активність
1	2	3	4	5
Альбендазол	0,2 г	твердий стан +біле/сіре/світло-жовте забарвлення	добра розчинність в ДМСО, потужних кислотних і лужних середовищах, дещо гірша – в метилгідраті, метилтрихлориді та етиловому ефірі оцтової кислоти (етилацетаті), у воді розчиненню практично не піддається;	Антигельмінний
Сахароза	3 г	Безбарвна кристалічна речовина, солодка на смак	Добре розчинна у воді	Із декстрозою створює цукеркову основу

1	2	3	4	5
Декстроза	1,5 г	Білі кристали або порошок	Легко розчиняється у воді	Підсолоджувач
Метилцелюлоза	0,1 г	Білий, без запаху, нетоксичний, гідрофільний порошок	Хороша розчинність у холодній воді, розчинність у воді зменшується з підвищенням температури від прибл. 50 °С.	Зв'язувальна речовина
Лимонна кислота	0,12 г	Кристалічна речовина білого кольору	Добре розчинна у воді, розчинна в етанолі, малорозчинна в діетиловому етері	Регулятор кислотності
Гліцерин	3%	Прозора, безбарвна, дуже густа, в'язка, сироподібна, без запаху, солодкувата на смак рідина	Змішується з водою в будь-яких співвідношеннях, розчиняється у спирті	Зволожувач

Таблиця 1.6

**М'які пастилки з екстрактом пасифлори [35]**

Інгредієнт	Кількість	Фізичні властивості	Розчинність	Терапевтична активність
1	2	3	4	5
Екстракт пасифлори	1,0	Жовто-коричневий порошок	Зазвичай використовувані розчинники включають етанол, метанол, етилацетат тощо, які вибираються відповідно до характеристик флавоноїдів і вимог цільового продукту	Заспокійлива дія
Акація	0,72 г	Легка пудра	Розчинний у воді (1 г/2,7 мл)	Зв'язувальна речовина
Желатин	18 г	Є напівпрозорими, безбарвними, у сухому вигляді крихкі гранули	Желатин набухає у воді і розчиняється при нагріванні вище 50 °С	Гелеутворювач
Вода очищена	180 мл	Прозора, безбарвна рідина, без смаку і запаху	Дуже легко розчинний у 95% спирті, ефірі, оцтовій кислоті, легко розчинний у рідкому парафіні і жирних оліях	Розчинник

Продовж. табл. 1.6

1	2	3	4	5
Лимонна кислота	0,12 г	Кристалічна речовина білого кольору	Добре розчинна у воді, розчинна в етанолі, малорозчинна в діетиловому етері	Регулятор кислотності
Метилпарабен	0,44 г	Білий кристалічний порошок	Має невисоку розчинність в воді (приблизно 1: 400), добре розчинний в етанолі, ефірі, пропіленгліколі	Антисептик
Аспартам	0,9 г	Кристалічна дрібнодисперсна субстанція білого кольору	Добре розчинний у воді	Підсолоджувач
Ефірна олія «Апельсин»	3-4 кр.	Гідрофобна рідина	Змішується з поверхнево-активними речовинами	Ароматизатор
Барвник	q.s.	Порошок	Змішується з водою	Коригент кольору

Опис технологічного процесу екстемпорального виготовлення пастилок на основі желатину наведено на рис. 1.1.

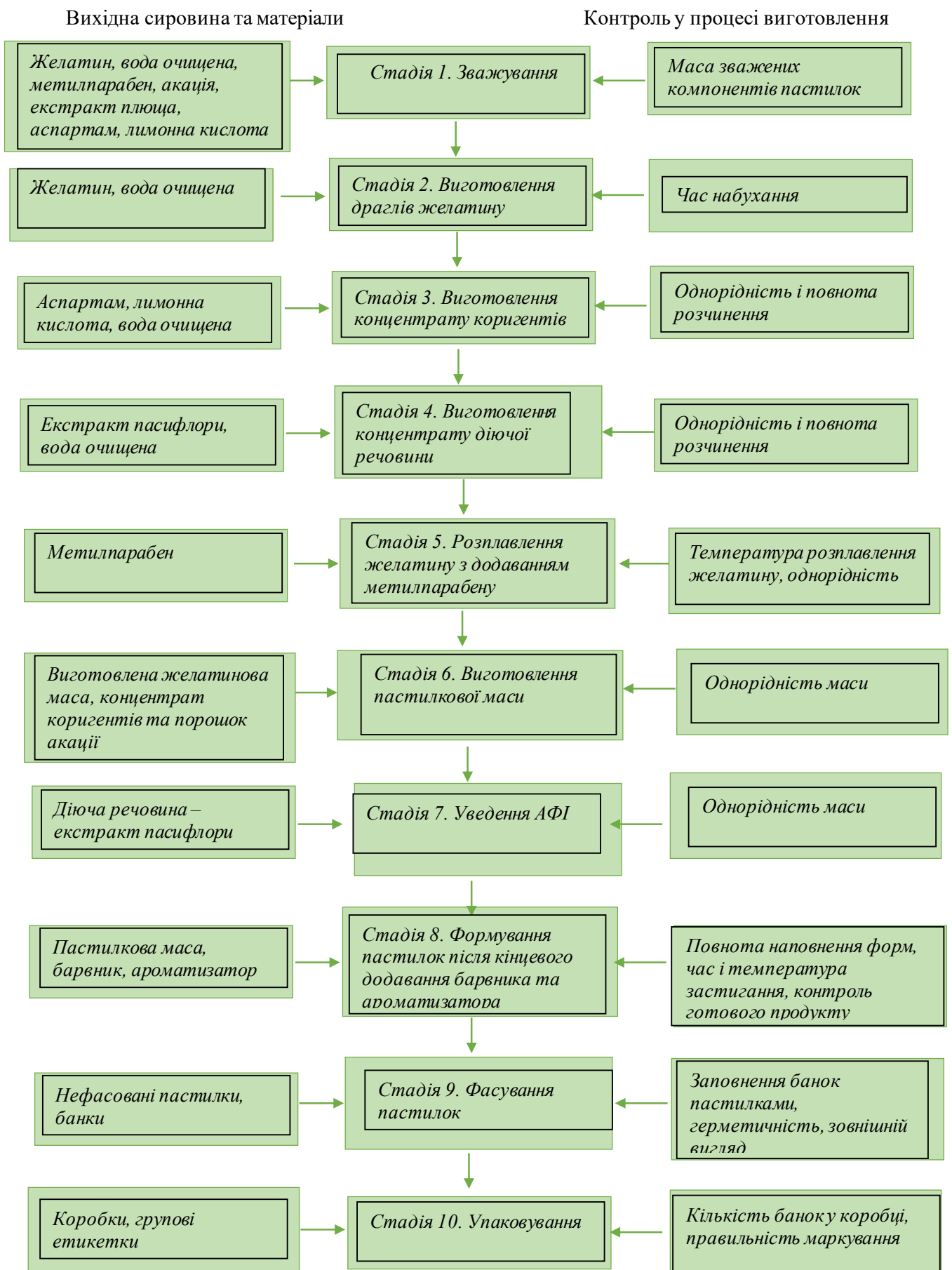


Рис. 1.1 Опис технологічного процесу виробництва пастилок на основі желатину

## **Висновки до розділу 1**

1. Проаналізовано літературні дані щодо сучасного стану екстемпорального виготовлення пастилок в Україні та за кордоном.
2. Проведено аналіз вітчизняного ринку пастилок як лікарської форми для лікування різноманітних захворювань.
3. Проведено дослідження активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин, які використовуються у виготовленні пастилок різних типів.

## РОЗДІЛ II

### ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ, ОБ'ЄКТІВ І МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Обґрунтування етапів експериментальних досліджень

З метою наукового обґрунтування якісного і кількісного складу ЛЗ фармацевт-технолог здійснює велику кількість експериментальних досліджень [36].

Першим етапом експериментальних досліджень при створенні твердих дозованих ЛЗ є встановлення кількості факторів, які умовно поділяють на якісні та кількісні. Для цього часто використовують математичне планування експерименту (МПЕ) [36, 37].

МПЕ дозволяє визначити число, фактори та умови проведення дослідів, які будуть необхідними для розв'язання поставленої мети з необхідною точністю [38].

Використання цього методу також дає змогу здійснювати пошук нових АФІ, ЛП та їх ЛФ, вивчення їх біофармацевтичної оцінки, фармакокінетики, фармакодинаміки, визначення біологічної активності хімічних речовин, пошук залежності біологічної активності від хімічної структури цих сполук [39].

Провідною метою вивчення якісних факторів є підбір якісного складу ЛФ. У разі створення пастилок особливу увагу приділяють вибору гелеутворювачам для оптимізації текстури, підсолоджувачів, антимікробних консервантів, наповнювачів, коригентів запаху і смаку для [36, 40].

Після дослідження якісних факторів та вибору раціональних ДР і технологічних прийомів для отримання пастилок потрібно проаналізувати вплив кількісних факторів і встановити оптимальний склад і технологію [37].

Серед кількісних факторів визначають концентрації АФІ та ДР, час набухання, температура розплавлення ВМС, температура застигання пастилок.

Другим етапом є створення складу та розробка технології ЛП:

- Розробка різних варіантів складу та технології препарату
- Вивчення сумісності із допоміжними речовинами
- Вивчення фізико-хімічних властивостей варіантів складу
- Вивчення технологічних властивостей варіантів складу
- Вибір оптимального виду упаковки
- Вивчення стабільності різних варіантів складу в процесі зберігання
- Вивчення мікробіологічної чистоти субстанції та складу препарату,

що розробляється

Третім етапом є використання методик контролю якості (МКЯ) [41].

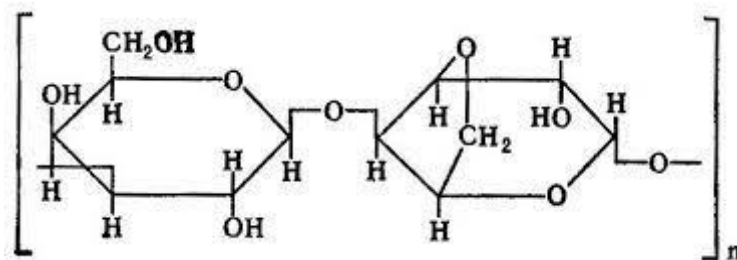
Показники якості пастилок жувальних [42]:

- Зовнішній вигляд / опис (ДФУ 2.0, стор. 1104-1108)
- Однорідність маси, г (ДФУ 2.0, 2.9.5)
- Ідентифікація АФІ
- Кількісне визначення АФІ
- Тест Розпадання (заг. стаття ДФУ 2.0)
- Мікробіологічна чистота (ДФУ 2.0, 5.1.4)

## 2.2. Об'єкти дослідження

Характеристика допоміжних речовин, обраних для дослідження

### Агар-агар (USP)



Агар належить до групи сульфатованих галактанів, одержують його із червоних (*Gelidium*, *Gracilaria*) або багрянних (*Ahnfeltia plicata*) водоростей. До складу агару входять сульфатовані полісахариди – 50 – 80% агарози - лінійного і агаропектин - розгалужений. Жовтувато-білий порошок, який у холодній воді набухає, але не розчиняється, розчинний при температурі 90 °С і вище, легко розчинний у киплячій воді, утворює прозорий в'язкий розчин. При цьому утворюються драглі, які використовують як полімерні носії для хроматографічного розподілу білків, ліпідів, нуклеїнових кислот; крім того, агар стабілізує емульсії. За драглеутворюючими властивостями агар перевершує желатин [43].

Водні розчини, що містять 0,5 – 1,5 % агару при охолодженні до 32 – 40 °С переходять у термозворотний гель, що плавиться при температурі вище 85 °С. Стійкий в нейтральному розчині, менш в кислому середовищі (може піддаватись гідролізу), при нагріванні у розчині лугу гелеутворюючі властивості зростають [44].

Інша речовина, яка може використовуватись для желатинізації є желатин (*EurPh*).

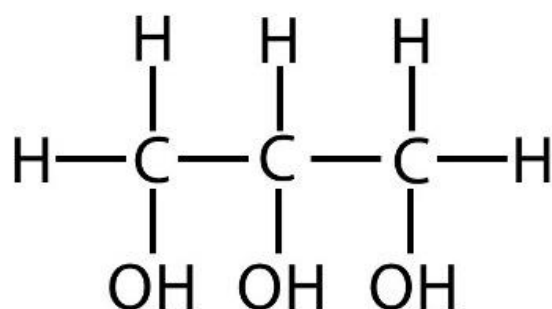
Желатина вважається оборотним колоїдом, що коагулює. Одержують желатину з фібрилярного білка колагену шляхом виварювання у воді шкіри тварин, шкіри, костей, хрящів або сухожилів, тобто матеріалу, у якому утримується колаген. Сипуча тверда речовина від світло-жовтого до темно-жовтого кольору легко розчиняється у гарячій воді, а при охолодженні водянні



розчини перетворюються в гелі. Желатин є біополімером тваринного білкового походження. Він складається із суміші поліпептидів, які не мають смаку й запаху. Майже 20% маси желатини становить амінокислота гліцин. Молекула желатини являє собою правозакручену спіраль із трьох  $\alpha$ -ланцюгів. Відомо, що один виток спіралі  $\alpha$ -ланцюгу містить три амінокислотні залишки [45].

Гліцерин (Пропан-1,2,3-тріол) (ДФУ 2.0)

Сиропоподібна, масляниста на дотик, безбарвна або майже безбарвна, прозора рідина. Дуже гігроскопічний [5].



Вважається найпростішим трьохатомним спиртом. Добре розчинний у багатьох розчинниках, наприклад у воді і спиртах, помірно розчинний в ефірі і етилацетаті і нерозчинний в більшості вуглеводнів. Хімічні властивості типові для багатоатомних спиртів — він легко реагує з багатьма органічними і неорганічними сполуками, утворюючи складні ефіри, аліфатичні та ароматичні прості ефіри та гліцериди металів [46]. Гліцерин вважається відмінним загущувачем, який дозволяє отримати продукт необхідної для нас консистенції.

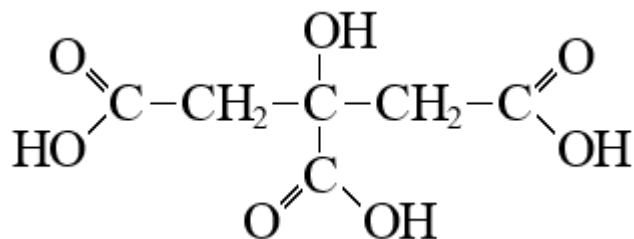
Вода очищена (ДФУ 2.0)



М.м 18,02

За ДФУ 2.0, вода очищена – це прозора, безбарвна рідина без смаку і запаху. Температури, при яких вода може змінювати свій агрегатний стан,

прийняті за константні значення термометрів:  $T_{пл} = 0^{\circ}\text{C}$ , або  $273\text{K}$ ;  $T_{кип} =$



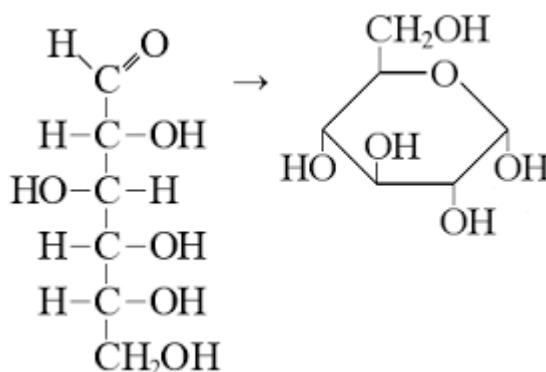
$100^{\circ}\text{C}$ , або  $373\text{K}$ . Вода має здатність розчиняти доволі багато речовин. Загалом добре розчиняються гази, що взаємодіють з водою ( $\text{NH}_3$ ,  $\text{CO}_2$ ,  $\text{SO}_2$ ), неорганічні речовини – електроліти (солі, кислоти, основи), органічні речовини – речовини, молекули яких мають полярні функціональні групи –  $\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ;  $-\text{COOH}$ , тощо (спирти, аміни, кислоти, вуглеводи) [47].

### Глюкоза

Молекулярна формула –  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$

Молярна маса –  $180,16 \text{ г/моль}$

Глюкоза — це кристалічна речовина білого кольору, добре розчинна у воді та має низьку температуру плавлення, а саме  $t^{\circ}_{пл} = 146^{\circ}\text{C}$ . Розглянувши хімічну будову даної речовини, це є багатофункціональна сполука, що містить п'ять гідроксильних і одну альдегідну групу ( $-\text{COH}$ ) [48].



Відомо, що циклічну будову молекула глюкози має у кристалічному стані, у водних розчинах вона існує у двох різних формах, які взаємно переходять одна в одну [49].

### Лимонна кислота (2-гідроксипропан-1,2,3-трикарбонова кислота)

Молекулярна формула –  $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$

Молярна маса –  $192,12 \text{ г/моль}$

Лимонна кислота – слабка органічна кислота, основою для отримання якої є функціонування циклу трикарбонових кислот або ж циклу Кребса. Це біла або безбарвна кристалічна речовина, без запаху. Високорозчинна у воді

(від 54% при 10 °С до 84% при 100 °С) та етанолі, помірно розчиняється в ефірі. Густина безводної кристалічної лимонної кислоти – 1665 кг/м<sup>3</sup>, моногідрату – 1542 кг/м<sup>3</sup>. Температура плавлення кислоти становить 152 °С.

Класифікація лимонної кислоти:

- за кількістю карбоксильних груп – трикарбонова;
- за будовою вуглеводневого ланцюга – аліфатична;
- за наявністю специфічних функціональних груп – гідроксикарбонова;
- за повнотою зв'язку – насичена

Продукт призначений для застосування в якості допоміжної речовини при виготовленні пастилок як регулятор кислотності та смаку, оскільки володіє кислим смаком та характеризується відсутністю запаху або як антиоксидант [50].

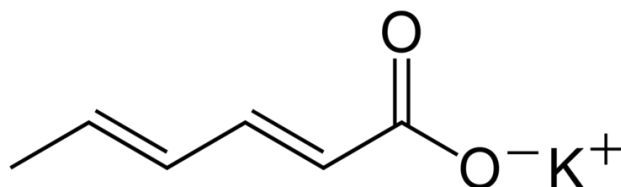
Калій сорбат (Калій (2E,4E)-гекса-2,4-дієноат)

Молекулярна формула – C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>KO<sub>2</sub>

Молярна маса – 150,2 г/моль

Калій сорбінокислий/сорбат калію – це термостійка хімічна речовина, має нейтральний смак з гірко-кислим присмаком і не має запаху. Є різновидом сорбінової кислоти, поліненасиченого жиру, вперше був виявлений в кісточках горобини. Використовується в основному як консервант E202 і в даний час синтезується внаслідок взаємодії сорбінової кислоти і гідроксиду калію [51].

Може розкладатися при нагріванні до 270 °С. Калію сорбат доставляється у вигляді гранул чи порошку від чисто до темно-білого кольору. Антисептичний механізм даної речовини полягає у тому, що він з'єднується з



сульфгідрильною групою мікробної ферментної системи, таким чином порушує функцію таких систем [52].

### 2.3. Методи дослідження

*Опис:* Досліджували органолептичні властивості і зовнішній вигляд опрацьованих зразків, а саме колір, запах, консистенцію, наявність розшарування, різні деформації [6].

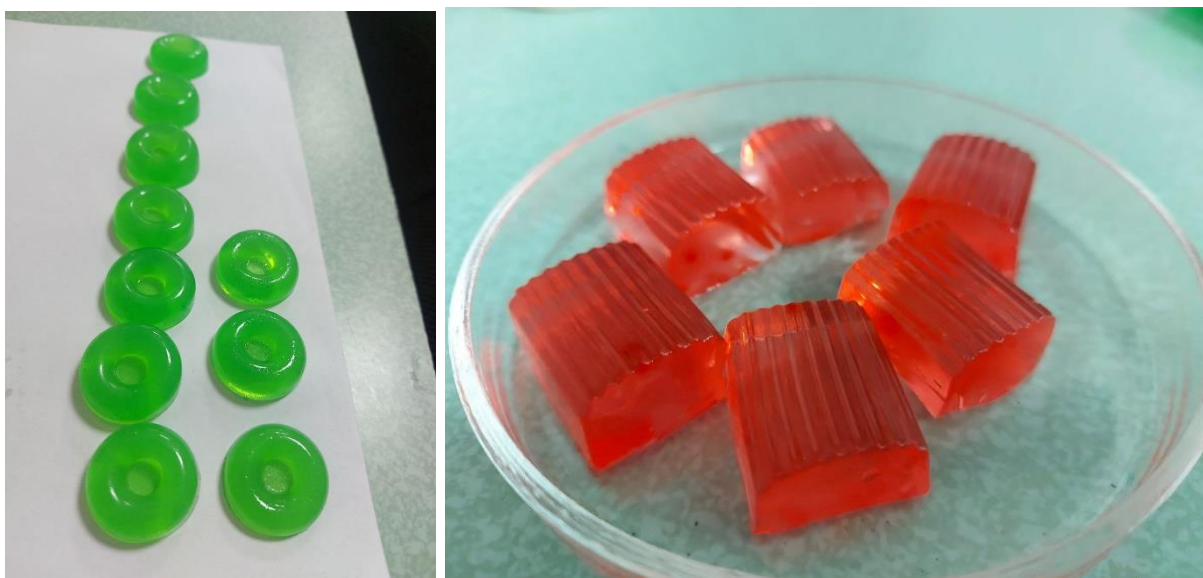


Рис.2.1 Зовнішній вигляд пастилок

*Визначення рН:* Одну пастилку брали і розчиняли у 100 мл дистильованої води температурою 37 °С. рН вимірювали за допомогою рН-метра і залишали на одну хвилину для встановлення рівноваги (Bottenberg P et al., 1991) [53].

*Випробування на твердість (міцність) і товщину:* З кожної виготовленої серії з 10 пастилок відбираються по чотири, які протестовуються на твердість за допомогою планшетного твердоміра та розраховується середній показник. Геометричні розміри пастилок (товщину і висоту) пастилок також вимірюють за допомогою штангенциркуля.

*Однорідність маси:* Відбирають двадцять пастилок і вимірюють їхню масу окремо, потім зважують всю кількість і вираховують середню масу. Індивідуальна маса порівнюється з середньою вагою. Зразок відповідає стандарту ДФУ 2.0, якщо не більше двох пастилок виходять за відсоткову

межу, і якщо жодна з пастилок не відрізняється більш ніж у два рази від відсоткової межі, цей критерій є аналогічним для ЛФ у вигляді таблеток. Відсоткове відхилення маси також було розраховано за наступною формулою []:

$$\% \text{ Відхилення} = [ (\text{Індивідуальна маса} - \text{Середня маса}) / (\text{Середня маса}) \times 100 \%$$

*Дослідження вологопоглинання:* вказує на відносне поглинання вологи полімерами, що використовуються в рецептурі пастилок, а також на цілісність пастилок після поглинання вологи. Дослідження вологопоглинання проводили з використанням 5% об'ємного агару в дистильованій воді, який в гарячому вигляді переносили на чашки Петрі і давали йому застигнути (Khurana R et al., 2000). Потім пастилку зважували і поміщали в сушильну шафу на ніч перед дослідженням для видалення вологи та розміщували на поверхні агару на 2 год.

*Набухання та ерозія:* ці явища пастилок визначали гравіметрично у фосфатному буфері з рН 6,8, який прикріплювали до попередньо зваженої скляної чашки Петрі та підтримували за допомогою клейкого герметика. Три пастилки зважували індивідуально ( $W_1$ ) і окремо занурювали у фосфатний буфер з рН 6,8. Через 1 годину пастилу виймали з чашки Петрі і видаляли надлишок води, що знаходився на поверхні, за допомогою промокального паперу. Після цього набряклі пастилки повторно зважували ( $W_2$ ) і розраховували індекс набрякання (SI), ерозію за формулою, наведеною нижче в рівнянні [53]:

$$\text{Swelling Index} = \frac{W_1 - W_2}{W_2} \times 100$$

$$\text{Erosion} = \frac{W_1 - W_2}{W_2} \times 100$$

*Дослідження стабільності:* З кожної серії відбираються по чотири пастилки, які піддаються різним умовам, що включають зміну температури та

вологості. Дослідження стабільності проводять у термостаті при температурі 30 °С та відносній вологості 65% протягом 45 днів [54].

*Тест «Розпадання»* (ДФУ 2.0, п. 2.9.1.) – цей тест контролю якості фармацевтичної продукції, який оцінює здатність твердої ЛФ розпадатися на більш дрібні частинки під час дії рідкого середовища. Тест допомагає переконатися, що ліки можуть швидко розпадатися в травній системі, роблячи активні інгредієнти доступними для засвоєння організмом. Це важливо для ефективності ліків, оскільки впливає на те, як швидко препарат стає біодоступним. Специфічні вимоги до дезінтеграції та методи можуть відрізнятися залежно від нормативних стандартів і типу лікарського засобу, що тестується [55].

## **Висновки до розділу 2**

1. Встановлено етапи експериментальних досліджень для наукового обґрунтування складу та технології виготовлення пастилок.

2. Наведено хімічні і фізичні властивості об'єктів експериментального дослідження.

3. Описано методи органолептичних, фізико-хімічних і фармако-технологічних досліджень для вивчення властивостей розроблюваних зразків основ жувальних пастилок.

## РОЗДІЛ III

### РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ЖУВАЛЬНОЇ ПАСТИЛКИ

#### 3.1. Дослідження з вибору гелеутворювача для пастилок жувальних

Гелеутворювач або желатор – це речовина, яка здатна зв'язувати різні розчинники в умовах низької концентрації, а гель, що утворюється внаслідок цього, має суцільну структуру, реологічні властивості якої подібні до твердих тіл. Присутність у складі молекул даних сполук декількох функціональних груп, які легко піддаються хімічній модифікації, низька токсичність і біосумісність дають змогу розглядати та досліджувати їх як перспективні речовини для фармацевтичної сфери [57].

Гелеутворювачі, які вводяться до рідкої системи, зв'язують воду, внаслідок чого змінюється консистенція продукту і система втрачає свою рухливість. Ефект зміни консистенції встановлюється особливостями хімічної будови цієї речовини. За хімічною природою це є полімери, молекули яких містять гідрофільні групи, які беруть участь в обмінних взаємодіях не лише з йонами гідрогену або металів, а і з органічними молекулами меншої молекулярної маси.

Здебільшого гелеутворювачі є полісахаридами або їхніми похідними (глікани), за винятком желатину, що має білкову природу. Класифікацію гелеутворювачів полісахаридної природи залежно від структури наведено у таблиці 3.1.

*Таблиця 3.1*

#### **Класифікація гелеутворювачів полісахаридної природи залежно від структури**

<b>Класифікаційна ознака</b>	<b>Характеристика</b>	<b>Основні представники</b>
1	2	3
Будова полімерного ланцюга	Лінійна	Альгінати, карагінани, модифіковані целюлози, фурцелеран, пектини

1	2	3
Будова полімерного ланцюга	Розгалужена	Галактоманани (гуарова камедь і камедь ріжкового дерева), ксантани, гуміарабік, камедь гхатти, камедь караї, трагакант
Природа мономерних залишків	Гомоглікани	Модифіковані целюлози, модифіковані крохмалі
	Гетероглікани	Альгінати, карагінани, галактоманани, пектини
	Тригетероглікани	Ксантани, камедь караї, геланова камедь
	Тетрагетероглікани	Гуміарабік
	Пентагетероглікани	Камедь гхати, тригакант
Заряд	Нейтральний	Похідні целюлози, амінопектини, галактоманани
	Аніонний (кислотний)	Альгінати, карагінати, пектини, ксантани, трагакант, камедь караї, гуміарабік, камедь гхати, фурцелеран

В якості гелеутворюючих агентів для виготовлення жувальних пастилок використовують желатин, пектин, агар-агар, альгінову кислоту та її солі у кількостях від 1 до 15%.

Гелеутворюючі агенти, залежно від виду можуть вводитись у вигляді розчинів: наприклад, обмежено набухаючі ВМС, а саме желатин, його відважують певну кількість, поміщають в тарований посуд, заливають 10-кратною кількістю холодної води і залишають набухати на 30–40 хвилин. Далі ставлять на водяну баню (температура 60–70 °С ) і при перемішуванні досягають повного розчинення желатину і отримання прозорого розчину [59]. Так само поводять і з агаром, але після набухання в розрахованій кількості холодної води розчиняють при нагріванні 90 – 95 °С [6]. При цьому, агар-агар потужніший за желатин та дає більш щільну структуру.

Також вводять гелеутворювачі у вигляді порошку – пектин раціонально вводити у вигляді суміші з п'ятикратною кількістю цукру, щоб запобігти злипанню частинок [6].



Тому, першим етапом розробки складу пастилки є дослідження з вибору найбільш раціонального та оптимального гелеутворювального агенту та його концентрації. Для правильного вибору гелеутворювального агента потрібно здійснити аналіз:

- вивчити властивості (фізико-хімічні та технологічні) гелеутворювача;
- вивчити сумісність гелеутворювача з іншими допоміжними речовинами;
- розрахувати кількість гелеутворювача та інших допоміжних речовин;
- перевірити метод уведення ДР і технологію виготовлення (порядок введення коригентів, консервантів в масу, час та температура стадій виготовлення) [60].

Об'єктами дослідження були гелеутворювачі желатин (220 г/см<sup>2</sup>, за Bloom), агар-агар, аравійська камедь. Важливо, що число блум (Bloom) вказує на концентрацію желатину у розчині. Чим вище число блум, тим желювальна сила більша [61]. Для утворення стабільної гелевої системи використовували такі допоміжні речовини, як вода очищена, глюкоза, гліцерин, кислота лимонна. Кількість гелеутворювача обирали на основі загальновідомих співвідношень компонентів пастилок, що наведені у закордонних і вітчизняних літературних джерелах.

Для виготовлення пастилок жувальних використовували силіконову форму «цукерка» з масою однією пастилки від 2,90 до 3,95 г. Співвідношення інгредієнтів модельних зразків пастилок жувальних наведено у таблиці 3.2.




Модельні зразки з різними ВМС готували за технологіями, що пописано в табл. 3.3. При цьому деякі технологічні стадії були спільні для всіх зразків: у скляну підставку відмірюють відповідну кількість мл води очищеної (залежно від номеру зразка). На лабораторних вагах Днепровес ФЕН – С 2003 окремо на старованих паперових капсулах відважують сипкі інгредієнти (ВМС, лимонна кислота, глюкоза, калію сорбат); гліцерин зважують у старовану фарфорову чашку; барвник додають вкінці краплями. До утворених розчинів ВМС додають консервант і коригенти смаку, запаху і кольору. Утворені розчини розливають у форми, змащені рослинною олією. Результати дослідження показників якості наведено у табл. 3.4.

Таблиця 3.2

## Зразки модельних рецептур жувальних пастилок з різними ВМС (на 100 г)

№ з/п	Назва компонента	Кількість компонентів, г											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	Агар-агар	1,0	2,0	3,0	4,0								
2	Желатин					12,0	13,0	14,0	15,0				
3	Аравійська камедь									1,0	2,0	3,0	4,0
4	Гліцерин	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
5	Лимонна кислота	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
6	Глюкоза	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
7	Калію сорбат	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
8	Харчовий барвник	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
9	Вода очищена	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0

## Особливості технології пастилок залежно від виду ВМС

№ зразків	Назва ВМС	Особливості технології.
1-4	Агар-агар	Відповідну кількість агару заливають водою очищеною і залишають набухати на 30 хв за кімнатної температури. Після цього до набухлої ВМС додають гліцерин, суміш ставлять на водяну баню і нагрівають до кипіння водяної бані (98-100 °С) і розчин варять 2-3 хв – за таких умов розчиняється агар.
		
5-8	Желатин	Відповідну кількість желатину заливають водою очищеною і залишають набухати на 30 хв за кімнатної температури. Після цього до набухлої ВМС додають гліцерин, суміш ставлять на водяну баню і нагрівають до температури 50-60 °С, при якій розчиняється желатин.
		
9-12	Аравійська камедь	Відповідну кількість аравійської камеді змішують з частиною гліцерину, тоді додають приблизно половинну кількість води очищеної кімнатної температури, ретельно перемішують. Після цього додають решта гліцерину і води і суміш нагрівають до 30-40 °С до розчинення ВМС.
		

## Дослідження властивостей експериментальних зразків пастилок

№ зразка за/п	Властивості				
	Зовнішній вигляд пастилок	Колір	Запах	Твердість / міцність	Тест розпадання, хв
1	Легко рвуться, погано виймаються з форми	Зелені	Специфічний запах ефірної олії «Апельсин»	Неміцні	7 хв 20 с
2	Сформувались; з форми виймаються, але частина зразків рвуться			Практично міцні	9 хв 42 с
3	Сформувались, легко виймаються з форми			Міцні	13 хв 12 с
4				Міцні	18 хв 25 с
5	Легко рвуться, погано виймаються з форми	Прозорі	Специфічний запах ефірної олії «Апельсин»	Неміцні	8 хв 3 с
6	Сформувались; з форми виймаються, але інколи рвуться			Практично міцні	9 хв 54 с
7	Сформувались, виймаються з форми, але інколи рвуться;			Практично міцні	11 хв 26 с
8	Сформувались, легко виймаються з форми; містять не розчинені частинки желатину			Міцні	13 хв 51 с
9	Пастилки не сформувалися. Маса не застигла до потрібної консистенції	Червоні	Специфічний запах ефірної олії «Апельсин»	-	-
10				-	-
11	Легко рвуться, погано виймаються з форми			Не міцні	7 хв 19 с
12				Не міцні	9 хв 47 с

Як видно з таблиці 3.4, пастилки з агаром володіють найкращими властивостями, оскільки при всіх концентраціях ВМС сформувались пастилки: при концентрації 3 чи 4 % – не рвуться при вийманні з форми. Пастилки з желатином при концентрації 14 % виймаються з форми, але частково руйнуються; а при 15 % виймалися із форми і не рвуться, але містять грудочки

нерозчинного желатину. Пастилки з аравійської камеді важко формуються: тільки з концентрацією 3 і 4 % можна вийняти з форми, проте вони легко рвуться. Отримані результати дозволили обрати три з разки з кожної групи ВМС (агару-агару, желатину, аравійської камеді) з покращеними властивостями, детальний опис яких наведено у табл. 3.5.

Таблиця 3.5

**Опис досліджуваних зразків основ пастилок з покращеними властивостями**

<b>Зразок</b>	<b>Опис</b>	<b>Твердість /міцність</b>
3	Отримані за зразком 3 пастилки зелені, однорідні, прозорі, зі специфічним запахом і солодким смаком, легко виймаються із форми. Середня маса 1 пастилки склала 3,52 г.	Міцні
7	Отримані за зразком 7 пастилки, однорідні, прозорі, легко виймаються із форми, частинок желатину та бульбашок не помітно. Середня маса 1 пастилки склала 3,6 г.	Практично міцні
12	Отримані за зразком 12 пастилки прозорі червоного кольору, легко рвуться, погано виймаються з форми. Середня маса 1 пастилки склала 3,16 г.	Не міцні

Враховуючи те, що найкращими органолептичними і фармакотехнологічними показниками володіли пастилки з агар-агаром, для вибору оптимального складу основи для жувальних пастилок вивчали вплив різної концентрації цієї ВМС на органолептичні характеристики, міцність, час розпадання. Склад пастилок з агаром наведено у табл. 3.6. Результати досліджень показників якості наведено у табл. 3.7.

Враховуючи проведені дослідження, пастилки в концентрації від 1 до 2,5 % агару характеризуються повним або частковим пошкодженням при вийманні із форми; при концентрації 3 і 3,5 % – пастилки сформовані, міцні, без пошкоджень.

Концентрація ВМС впливає на час, який необхідно затратити для того щоб за температури 37 °С пастилки повністю дезінтегрувались. При концентрації від 1 до 3 % – час розпадання вкладається в інтервал до 15 хв (належне розпадання),

а 3,5 % ВМС у складі ЛФ збільшила інтервал дезінтеграції, що перетнув межу у 15 хв.

Таблиця 3.6

**Склад основ жувальних пастилок з різною концентрацією агару**

№ за/п	Назва компонента	Номер зразка / кількість компонентів на 100 г основи, г					
		1	2	3	4	5	6
1	Агар-агар	1	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5
2	Гліцерин	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
3	Лимонна кислота	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
4	Глюкоза	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
5	Калію сорбат	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
6	Харчовий барвник	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
7	Апельсину ефірна олія	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
8	Вода очищена	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0	до 100,0

Таблиця 3.7

**Результати досліджень органолептичних і фармакотехнологічних властивостей основ пастилок**

№ основи	Опис	Твердість / міцність	Тест розпадання, хв
1	Пастилки погано сформувались, легко рвуться, погано виймаються з форми	Неміцні	7 хв 17 с
2	Пастилки сформувались; з форми виймаються, але легко рвуться	Практично міцні	8 хв 33 с
3	Пастилки сформувались, легко виймаються з форми, але частина зразків інколи рвуться	Практично міцні	9 хв 55 с
4	Пастилки сформувались, легко виймаються з форми, 1-2 зразки ледь пошкоджені	Практично міцні	11 хв 42 с
5	Сформувались, легко виймаються з форми без пошкоджень	Міцні	13 хв 16 с
6		Міцні	15 хв 45 с

Таким чином, враховуючи всі проведені дослідження, ми обрали оптимальний склад основи жувальних пастилок, який відповідає експериментальному зразку № 5 з 3 % агар-агару.

### **3.2. Дослідження з вибору коригентів смаку для пастилок**

Смак – це сукупність своєрідних відчуттів, що викликані хімічними, фізико-хімічними властивостями речовини, умовами її прийому і загальним станом організму, а також є однією з характерних особливостей медичних пастилок тому, що вони залишаються у ротовій порожнині на більш тривалий час порівняно з деякими іншими оральними лікарськими засобами. Тому, виготовлення сучасних препаратів у раціональній ЛФ з приємними смаковими характеристиками є одним із шляхів підвищення їх конкурентоспроможності. Фармацевтичною промисловістю обширно застосовуються коригенти смаку – підсолоджувачі, які мають сильні смакові імпульси і забезпечують гарний смаковий профіль для фармацевтичного продукту. Їх можна класифікувати за деякими категоріями, а саме:

- за походженням (натуральні або синтетичні);
- за калорійністю (висококалорійні, низькокалорійні, практично некалорійні);
- ступенем солодкості (високий або низький коефіцієнт солодкості (Ксл));
- за хімічним складом.

Найбільш поширеними є традиційні підсолоджувачі, такі як сахароза, декстроза, глюкоза, фруктоза, сорбітол, мальтитол та інтенсивні – натрію циклакат, натрію сахаринат, аспартам. Іншими інтенсивнішими підсолоджувачами є тауматин або неогеспердин. Стевію також використовують, проте її рецептури рекомендують модифікувати через наявність специфічного присмаку [62].

Коригенти мають надавати ЛЗ приємного смаку, запаху і кольору; не

взаємодіяти з компонентами ЛЗ, не виступати фармакологічними антагоністами, тобто не знижувати активність, стабільність і стійкість діючих та інших допоміжних речовин, тобто не повинні зменшувати терапевтичну цінність ЛП, а саме не впливати на біодоступність, всмоктування; бути хімічно індиферентними або корисними для організму; мають бути нетоксичними і без домішок, бути стабільними в певних межах рН, стійкими до світла, окиснення і відновлення, повинні добре змішуватися з іншими компонентами і бути стандартизованими [63; 64].

Для визначення смаку та коригуючої здатності підсолоджувача у пастильці було використано органолептичні методи оцінки смаку за допомогою числових індексів за О. І. Тенцовою і за допомогою буквених і числових індексів за І. А. Єгоровим [62].

Органолептичний метод оцінки коригентів смаку, запропонований О. І. Тенцовою. Група добровольців (студенти Фарм-51, 5 осіб) оцінювали смак досліджуваних зразків (табл. 3.8). Глюкоза є легкозасвоюваним цукрозамінником, який можна рекомендувати для виробництва пастилок. Саме цю речовину використали як коригент смаку у складі нашого продукту [65].

*Таблиця 3.8*

**Вплив кількості коригенту на зміну смакових відчуттів (за О.І.Тенцовою)**

№ зразка	Концентрація коригентів, %		Значення числового індексу	
	Глюкози	Лимонної кислоти	Відчуття смаку (бал)	Відчуття основного смаку (бал)
№ 1	10,0	0,25	2,8	2,7
№ 2	15,0	0,37	2,9	2,5
№ 3	20,0	0,50	3,4	3,3

На підставі отриманих результатів було визначено, що оптимальний смак має зразок № 3.

У розроблену основу пастилки, яка має солодкий смак завдяки



цукрозаміннику глюкози, у різних концентраціях вводили ефірну олію апельсину (табл. 2) і вивчали її вплив на смакові властивості пастилки. Так само для порівняльного дослідження в аналіз був включений препарат порівняння фармацевтичного ринку України, що містить ефірну олію апельсину «Лінкас пастилки зі смаком апельсину». Застосовували літерні позначення: Г – гіркий, О – солодкий та числові позначення: 1, 2, 3, 4, 5 – від занадто слабкого до дуже сильного смакового відчуття (табл. 3.9) [66].

Таблиця 3.9

### Вивчення смакових характеристик жувальних пастилок

№ зразка/вміст ефірної олії	Літерні і числові індекси		Формула смаку	Загальний смак
	Г	О		
Ефірна олія апельсину 0,1 г	3	2	ГЗО2	Дещо гіркий, слабкосолодкий
Ефірна олія апельсину 0,2 г	2	3	ОЗГ2	Слабкогіркий, слабкосолодкий
Ефірна олія апельсину 0,3 г	1	4	О4Г1	Солодкий, слабкогіркий

За органолептичними відчуттями було відмічено, що оптимальним для медичних пастилок є додавання вмісту ефірної олії апельсину 0,30 г.

Таким чином, враховуючи проведення дослідження з вибору коригентів, був запропонований кінцевий склад основи жувальних пастилок (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

### Кінцевий склад пастилок

№ за/п	Назва інгредієнта	Маса, г
1	Агар-агар	3,0
2	Гліцерин	20,0
3	Лимонна кислота	0,5
4	Глюкоза	20,0
5	Калію сорбат	0,2
6	Харчовий барвник	0,05
7	Апельсину ефірна олія	0,3
8	Вода очищена	до 100,0

### **3.3. Опрацювання лабораторної технології основи жувальних пастилок**

Для розробки відповідної лабораторної технології виготовлення основи жувальних пастилок потрібно завжди враховувати технологічні параметри виробничого процесу.

Першопочатково, розчиняють обраний водорозчинний природний чи синтетичний полімер (у нашому випадку агар-агар) у воді з утворенням розчину з великою в'язкістю. При виготовленні драглів агар-агару контролюють такі параметри: час набухання та температурний режим. Далі розплавляють агар на лабораторній водяній бані, спостерігаючи за температурним режимом.

У термостійкій мірній стакан з утвореним розчином природного гідроколоїду додають коригенти, барвники та інші добавки і перемішують. На цьому етапі контролюють швидкість перемішування та однорідність.

В одержаному розчині емульгують або суспендують необхідну ЛР, за допомогою лабораторної мішалки для простого перемішування з частотою обертання 120 об/с упродовж 5-10 хв. Фармацевт-технолог перевіряє правильність часу та швидкості перемішування, температуру виготовлення маси.

Далі масу виливають у спеціальні форми, змащені рослинною олією. Таким чином, відбувається процес формування пастилки, де перевіряється температура пастилкової маси, повнота наповнення форм, час і температура застигання пастилок.

Потім пастилки висушують при температурі 30-40 °С протягом 3-4 діб до залишкової вологості 10 %, очищають від пудри і фасують у пакування з пергаментного паперу. Основним параметром на даному етапі є температурний режим.

Після розробки оптимального складу пастилки, вдосконалюється технологічна інструкція для екстемпорального виготовлення пастилок.



### 3.4. Оцінка органолептичних і фармакотехнологічних параметрів якості пастилок

Оцінку органолептичних і фармакотехнологічних параметрів якості основи пастилок жувальних проводили на досліджуваному зразку № 5, до основи якого входить гелеутворювач агар-агар 3%, що створює оптимальний склад для виготовлення пастилок.

Відповідно до вимог аналітично-нормативних документів, пастилки жувальні контролюють за такими основними показниками якості

- зовнішній вигляд /опис;
- середня маса;
- однорідність маси;
- час розпадання
- рН.

Результати дослідження виготовлених основ пастилок жувальних наведено у таблиці (табл. 3.11).

Таблиця 3.11

#### Результати дослідження показників якості

Показник якості	Критерії прийнятності	Методи контролю
Зовнішній вигляд	Жувальна пастилка з приємним апельсиновим запахом, зеленого кольору, солодка на смак	За п. 1 МКЯ
Середня маса	Від 2,90 до 3,95 г; $3,56 \pm 5\%$	За п. 3 МКЯ ДФУ 2 вид., Т. 1, 2.9.5
Однорідність	Маса не більш ніж 2 пастилок із 10 визначена індивідуально, може відхилятися від середньої маси більш ніж на $\pm 5\%$ , жодна індивідуальна маса не має відхилятися від середньої маси більш ніж на $\pm 10\%$	За п. 4 МКЯ ДФУ 2 вид., Т. 1, 2.9.5
Тест розпадання	Усі пастилки мають розпастися протягом не більше 15 хв	За п. 5 МКЯ ДФУ 2 вид., Т. 1, 2.9.1
рН	рН складає $6,1 \pm 0,02$	За ДФУ 2.0, том 1, п. 2.2.3, стор. 51-52

### Висновки до розділу 3

1. На основі експериментальних досліджень обґрунтовано вибір гелеутворювача (агар-агар) та експериментально визначено його оптимальну концентрацію для розробки основи жувальних пастилок, що становить 3%.

2. Проведено біофармацевтичне дослідження для визначення смаку та коригуючої здатності підсолоджувача і коригента запаху, що дозволило обрати кількість глюкози в пастилках – 20 %, апельсину ефірної олії – 0,3 %.

3. Реалізовано комплексні дослідження з врахуванням зовнішнього вигляду, смаку, запаху, міцності, тесту на розпадання, що дозволило запропонувати кінцевий склад основи жувальних пастилок, а саме: агар-агар – 3,0; гліцерин – 20,0; лимонна кислота – 0,5; глюкоза – 20,0; калію сорбат – 0,2; харчовий барвник – 0,05; апельсину ефірна олія – 0,3; вода очищена – до 100,0.

4. Опрацьовано лабораторну технологію основи жувальних пастилок, яка включає наступні стадії: підготовка виробництва, підготовка інгредієнтів рецептури, приготування розчину ВМС, уведення решта допоміжних речовин, виливання у форми, дослідження показників якості.

5. Здійснено оцінку органолептичних і фармакотехнологічних параметрів якості пастилок, а саме: опис, середня маса –  $3,56 \pm 5\%$ ; час розпадання – до 15 хв, рН –  $6,1 \pm 0,02$ .

## ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

У магістерській роботі наведено теоретичне обґрунтування і експериментальне дослідження складу і технології аптечного виготовлення основи пастилок як носія для уведення різних груп активних фармацевтичних інгредієнтів.

1. Проведено аналіз літературних джерел про характеристику пастилок як ЛФ, їх класифікацію і склад, особливості їх виготовлення в промислових і аптечних умовах; проаналізовано й узагальнено дані про сучасний стан екстемпорального виробництва пастилок в Україні та за кордоном.

3. Досліджено вітчизняний фармацевтичний ринок ЛЗ у формі пастилок відповідно до даних Державного реєстру лікарських засобів України за складом АФІ, фірмами-виробниками.

4. Реалізовано комплексні дослідження з врахуванням зовнішнього вигляду, смаку, запаху, міцності, тесту на розпадання, що дозволило запропонувати кінцевий склад основи жувальних пастилок, а саме: агар-агар – 3,0; гліцерин – 20,0; лимонна кислота – 0,5; глюкоза – 20,0; калію сорбат – 0,2; харчовий барвник – 0,05; апельсину ефірна олія – 0,3; вода очищена – до 100,0.

5. Опрацьовано аптечну технологію основи жувальних пастилок, яка включає наступні стадії: підготовка виробництва, підготовка інгредієнтів рецептури, приготування розчину ВМС, уведення решта допоміжних речовин, виливання у форми, дослідження показників якості (опис, середня маса, однорідність маси, тест розпадання).

## Список використаних джерел

1. Хохлова Л. М., Парнюк Ю. М., Акопян М. Х. До питання створення кондитерських лікарських засобів протимікробної та протизапальної дії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна / Збірник наукових праць, м. Харків, вип.5, 2018. С. 251-253.

2. Lapina U.S., Merkureva G.Yu., Kamaeva S.S. Confectionery dosage forms included in the State Pharmacopeia XIV edition for the first time. *Problems effective use scientific potential of the society*. 2022. P. 23-24.

3. Оромукозні Препарати. [Електронний ресурс] URL: [http://sphu.org/wp-content/uploads/2018/03/oramukozn\\_%D1%81%D0%B0%D0%B9%D1%82i.pdf](http://sphu.org/wp-content/uploads/2018/03/oramukozn_%D1%81%D0%B0%D0%B9%D1%82i.pdf) (дата звернення 12.10.2023)

4. A review on medicated lollipops / R Gupta, R Mandloi, St Pillai, N Birla. *Research Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*. 2021. Vol. 13 (1). P. 33-38.

5. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Доповнення 6. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2023. 424 с.

6. Воронкіна А. С. Розробка складу та технології м'яких лікарських засобів на основі глюкозаміну, метронідазолу та хлоргексидину для стоматології. : дис. Давтян Л. Л. д-ра. фам. наук : 15.00.01 / Національна Медична Академія Післядипломної Освіти Імені П.Л. Шупика, Київ, 2017. 34-44 с.

7. Фармацевтична технологія : навчальний посібник для семінарських занять провізорів передатестаційного циклу підвищення кваліфікації за спеціальністю «Загальна фармація». Ч. 1 / Г. П. Смойловська, О.О. Малюгіна, Мазулін О.В. Запоріжжя : ЗДМУ, 2018. 91 с.

8. Loyd V. Allen, Troches And Lozenges / *Secundum Artem*. Vol. 4 (2). P. 4-5.

9. Дудар Д.О., Федоровська М. І. Характеристика складу лікарських засобів і дієтичних добавок у формі пастилок. Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології : матеріали III міжнар. наук.-

практ. конф., присвяченої 100-річчю з дня народж. Д. П. Сала, м. Харків, 24 листопада 2023 р. Харків: НФаУ, 2023. С.282-284.

10. Визначення термінів, Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками

URL: <https://www.dls.gov.ua/нормативні-документи/визначення-термінів/> (дата звернення 07.12.2023).

11. Umashankar M S, Dinesh S R, Rini R, Lakshmi K S, Damodharan N. Chewable lozenge formulation: A review. *Int. Res. J. Pharm.* 2016. Vol.7(4). P.9-16.

12. Renuka P., Madhusudan Y. Lozenges formulation and evaluation: A Review / *JAPR*. 2014. Vol. 5 (5). P.290 – 298.

13. Основні групи допоміжних речовин у виробництві таблеток. URL: <https://studfile.net/preview/5342714/page:51> (дата звернення 07.12.2023)

14. Допоміжні хімічні речовини [Електронний ресурс] : навч. посіб. для студентів спеціальності 161 «Хімічні технології та інженерія» / А. А. Остапенко, О. М. Мовчанюк, ; КПІ ім. Ігоря Сікорського. Електронні текстові данні (1 файл: 1,47 Мбайт). Київ : КПІ ім. Ігоря Сікорського, 2022. 113 с.

15. Оболкіна В. І., Олексієнко Н. В, Кепканов Ю. А. Перспективи застосування гуміарабіку при створенні нового асортименту кондитерських виробів / *Хлебный и кондитерский бизнес*. 2018. № 8. С. 32–34.

16. Алмакаєва, Л. Г., Бєгунова, Н. В. Вибір допоміжних речовин для корекції смаку та запаху рідких оральних лікарських засобів на основі амінокислот / *Фармаком*. 2010. №2. С. 53-58.

17. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів / О. І. Гордієнко, Л. В. Вронська, О. А. Мельник, Т. А. Грошовий / *Фармацевтичний часопис*. 2015. № 1. С. 74-80.

18. Морозова Л. Синтетичний харчовий барвник тартразин (E102): безпека застосування та вплив на організм людини / *Продовольчі ресурси*. 2022. №10(19). С. 101-102.

19. Єгоров Б. В. Проблеми формування здорового способу життя у молоді.



Одеса: 2018. 360 с.

20. Барвники [Електронний ресурс] URL: <https://apogey.com.ua/product/barvniki.html> (дата звернення 01.02.2024).

21. Натуральні та синтетичні харчові барвники. [Електронний ресурс] URL: <https://www.slideshare.net/slideshow/28-pptx-256358981/256358981> (дата звернення 01.02.2024).

22. Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних і косметичних лікарських засобів : збірник наукових праць. Випуск 6. Х.: Вид-во НФаУ, 2021. 109 с

23. Пришедько В.М., Тущенко А.О., Сільськогосподарські науки. [Електронний ресурс] URL: [https://dspace.dsau.dp.ua/bitstream/123456789/2800/1/%d0%a0%d0%b5e%d1%81%d1%82%d1%80%d0%b0%d1%86i%d0%b9%d0%bd%d0%b0\\_%d0%ba%d0%b0%d1%80%d1%82%d0%ba%d0%b0\\_1.pdf](https://dspace.dsau.dp.ua/bitstream/123456789/2800/1/%d0%a0%d0%b5e%d1%81%d1%82%d1%80%d0%b0%d1%86i%d0%b9%d0%bd%d0%b0_%d0%ba%d0%b0%d1%80%d1%82%d0%ba%d0%b0_1.pdf)

24. ТзОВ “Темпо” [Електронний ресурс] URL: <https://www.tempojsc.com/uk/service/glazuruuyuchi-agenti/> (дата звернення 02.02.2024)

25. Лактоферин [Електронний ресурс] URL: <https://korlin.com.ua/ua/p1547828651-laktoferrin-dlya-detej.html> (дата звернення 03.02.2024)

26. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / Л-56 Відп. ред. А. М. Гродзінський. К.: Видавництво «Українська Енциклопедія» ім. М. П. Бажана, Український виробничо-комерційний центр «Олімп», 1992. 544 с : іл. ISBN 5—88500—055—7

27. Ромась К.П., Овчаренко І.О., Єрьоміна Г.О. Дослідження з вибору АФІ при розробці екстемпорального антисептичного засобу. Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних і косметичних лікарських засобів: збірник наукових праць. Випуск 6. Х.: Вид-во НФаУ, 2021. С. 79-82.

28. Самборський О. С. Дослідження можливостей екстемпорального

виготовлення в Україні та за кордоном / Фармацевтичний часопис. 2018. № 1. С. 102–114.

29. Матеріали проведеної Громадської експертизи діяльності МОЗ України [Електронний ресурс] URL: <https://moz.gov.ua/uploads/skeditor/Громадська%20експертиза/2021/05/11/Частина%201.pdf> (дата звернення 17.02.2024).

30. Екстемпоральні ліки для дітей як індивідуалізація фармакотерапії [Електронний ресурс] URL: <https://fp.com.ua/bez-rubriki/ekstemporalni-liky-dlya-ditey-yak-individualizatsiya-farmakoterapiyi/> (дата звернення 17.02.2024).

31. Carvalho M., Almeida I. F. The Role of pharmaceutical compounding in promoting medication adherence [Електронний ресурс] URL: <https://www.mdpi.com/1424-8247/15/9/1091#B12-pharmaceuticals-15-01091> (дата звернення 17.02.2024).

32. PubMed: Formulation Record [Електронний ресурс] URL: [https://pharmlabs.unc.edu/wp-storage/labs/formulation\\_records/coenzy10\\_formulation.pdf](https://pharmlabs.unc.edu/wp-storage/labs/formulation_records/coenzy10_formulation.pdf) (дата звернення 17.02.2024).

33. PubMed: Formulation Record [Електронний ресурс] URL: [https://pharmlabs.unc.edu/wp-storage/labs/formulation\\_records/cepastat\\_troches\\_form.pdf](https://pharmlabs.unc.edu/wp-storage/labs/formulation_records/cepastat_troches_form.pdf) (дата звернення 17.02.2024).

34. Formulation and evaluation of medicated candy containing albendazole for pediatri / P. V. Chaudhari, N. G. Chaudhari, P. S. Chaudhari et al. Indian Journal of Drugs. 2019. Vol. 7(2). P. 73-80.

35. Manasa A, Venu A, Rajeshwari V. Formulation and evaluation of cetirizine lozenges / IJIPSR. 2017. Vol. 5(10). P. 93-103.

36. Завалько І. В. Використання методів математичного планування експерименту з метою підбору допоміжних речовин для суспензійної лікарської форми / Фармацевтичний журнал. 2012. № 4. С. 47-51.

37. Дизайн експерименту при проведенні досліджень зі створення таблетованих лікарських засобів / Т. А. Грошовий, М. Б. Демчук, Н. М. Белей та ін. Фармацевтичний часопис. 2020. № 3. С. 70-74.

38. Сутність математичного планування експерименту [Електронний ресурс] URL: [http://lib-net.com/content/11040\\_Sytnist\\_matematchnogo\\_planyvannya\\_eksperimenty.html](http://lib-net.com/content/11040_Sytnist_matematchnogo_planyvannya_eksperimenty.html) (дата звернення 17.02.2024).

39. Фармацевтична енциклопедія [Електронний ресурс] URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2317/eksperiment> (дата звернення 17.02.2024).

40. Formulation and evaluation of dental gels and pastilles containing xylitol for dental caries [Електронний ресурс] URL: <https://www.bibliomed.org/mnsfulltext/19/19-1636298475.pdf?1712341904> (дата звернення 17.02.2024).

41. Фармацевтична розробка як етап створення лікарських препаратів [Електронний ресурс] URL: [https://atl.nuph.edu.ua/wp-content/uploads/2023/09/lekcija\\_farmacevtichna-rozrobka-jak-etap-stvorennja-likarskih-preparativ.pdf](https://atl.nuph.edu.ua/wp-content/uploads/2023/09/lekcija_farmacevtichna-rozrobka-jak-etap-stvorennja-likarskih-preparativ.pdf) (дата звернення 17.02.2024).

42. Сенюк І.В., Ленчик Л.В., Шовкова О.В. Дослідження фітохімічного складу плодів Сливи домашньої. Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії: матеріали V Міжнародної науково-практичної інтернет-конференція, м. Харків, 26 листопада 2020 р. Харків : НФаУ, 2020.С. 447-449.

43. Фармакогнозія : базовий підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. (фармац. ф-тів) IV рівня акредитації / В.С. Кисличенко, І.О. Журавель, С.М. Марчишин та ін. ; за ред. В.С. Кисличенко. Харків : НФаУ : Золоті сторінки, 2015. 736 с. ; 16 с. кол. вкл. (Національний підручник).

44. Фармацевтична енциклопедія : Агар [Електронний ресурс] URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2624/agar> (дата звернення

20.02.2024).

45. Фабуляк Ф.Г., Іванов С.В., Масленнікова Л.Д. Високомолекулярні сполуки / К.: Книжкове вид-во НАУ, 2009. 400 с.

46. Компанія ХімПостачання : Гліцерин фарм, фасування 1250 кг [Електронний ресурс] URL: <https://snabhim.com.ua/uk-ua/glicerin-99-dist-tekh-250> (дата звернення 20.02.2024).

47. Костиркін О.В., Корогодська А.М. Хімія: Конспект лекцій. Харків: УкрДУЗТ, 2016. 103 с.

48. Хімія [Електронний ресурс] URL: <https://kvpubd.kiev.ua/wp-content/uploads/2021/04/13-grupa-himiya-urok-35-36.pdf> (дата звернення 21.02.2024).

49. Вуглеводи [Електронний ресурс] URL: [http://dcmaup.com.ua/assets/files/12.02lekciya\\_12.02.2021\\_dp-09-20\\_vuglevodi.-mono-ta-oligosaharidi.pdf](http://dcmaup.com.ua/assets/files/12.02lekciya_12.02.2021_dp-09-20_vuglevodi.-mono-ta-oligosaharidi.pdf) (дата звернення 22.02.2024).

50. Зубик П. Р. Технологія виробництва лимонної кислоти. Дільниця концентрування продукту : дип. пр. Клечак І. Р. доц. пром. біотех.. Київ, 2021. 141 с.

51. Сорбат калію: загальна характеристика та сфера застосування [Електронний ресурс] URL: <https://systopt.ub.ua/analitic/30298-sorbat-kaliyu-zagalna-harakteristika-ta-sferazastosuvannya.html> (дата звернення 22.02.2024).

52. Калій сорбіновокислий (сорбат) [Електронний ресурс] URL: <https://tdchem.com.ua/product/калій-сорбіновокислий-сорбат/> (дата звернення 22.02.2024).

53. Aggarwal D, Sharma V, Gupta R D. Pastilles: a novel approach in drug delivery system- a review / International Journal of Research and Analytical Reviews 2022. Vol. 9 (2). P. 876-884.

54. Development and characterization of paracetamol medicated lollipops / H A Hejaz, A Kanan, M Al Mohtaseb, A Ja'bari. Pharmaceutical Technology in Hospital Pharmacy. 2020. Vol. 5 (1). P. 2-8.

55. Disintegration Test [Електронний ресурс] URL: <https://pharmablog.in/disintegration-test/> (дата звернення 23.02.2024).

56. Pawar P.G., Darekar A.B., Saudagar R.B. Medicated chocolate and lollipops: a novel drug delivery system for pediatric patient / *Pharma Science Monitor*. 2018. Vol. 9(1). P. 677-695.

57. Ліпсон В.В., Кулик К.В. Низькомолекулярні гелеутворювачі на основі похідних стероїдів та пентациклічних тритерпеноїдів / *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Хімія»*. 2021. №.37. С. 19-31.

58. Москаленко О. В., Циганков С. А Нутріціологія та броматологія: навч. посібн. Ніжин: НДУ ім. М. Гоголя, 2022. 195 с.

59. Аптечна технологія ліків. Рідкі лікарські форми : метод. вказівки / Кобернік А. О., Еберле Л. В. Одеса : Одес. нац. ун-т імені І. І. Мечникова, 2021. 57 с.

60. Бавикіна М.Л., Зверева М.І. Розробка складу лікарського препарату на рослинній основі у формі жувальної пастилки для полегшення симптомів розладу дефіциту уваги з гіперактивністю. Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : матеріали ІХ Міжнародної науково-практичної конференції, м. Харків, 11-12 листопада 2021 р. Х.: Вид-во НФаУ, 2021. С. 61-65.

61. Інтернет-магазин karri : Желатин 180 блюм [Електронний ресурс] URL: <https://karri.com.ua/konditerskiye-dobavki/zhelatyn-180-blyum> (дата звернення 24.02.2024).

62. Маслій Ю.С., Рубан О.А., Ковалевська І.В. Вибір інтенсивного підсолоджувача у складі лікувальної жувальної гумки, що розробляється / *Фармацевтичний журнал*. 2018. № 5-6. С. 70-79.

63. Науменок Л.Г. Вибір антимікробних консервантів, коригентів смаку і запаху для суспензії на основі ніфуросазиду. «Технологія лікарських препаратів»: *Вісник фармації*, м. Харків, 2013. С. 15-17.

64. Хомич О. О. Розробка складу та технології лікарського засобу у формі

сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином : Дисертація, м. Київ, 2020 р.

65. Сахно А.М. Переваги та недоліки цукру та його замінників. «Актуальні проблеми ефективного соціально-економічного розвитку України: пошук молодих»: матеріали студ. наук.-прак. конф., м. Вінниця, 2019. С. 301-306.

66. Запорожська С. М. Дослідження смакових характеристик оромукозних пастилок / Український журнал клінічної та лабораторної медицини. 2013. №4. С. 229-231.

# ДОДАТКИ

## ДОДАТОК А

Міністерство охорони здоров'я України  
Національний фармацевтичний університет  
Кафедра аптечної технології ліків  
Кафедра заводської технології ліків

# Сертифікат №199

Даний сертифікат засвідчує, що

**Дудар Д.О.**

брав(ла) участь у III Міжнародній науково-практичній конференції  
"ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ТА ПРИКЛАДНІ ДОСЛІДЖЕННЯ У ГАЛУЗІ  
ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ", ПРИСВЯЧЕНІЙ 100-РІЧЧЮ З ДНЯ  
НАРОДЖЕННЯ Д. П. САЛА

24 листопада 2023 р., м. Харків, Україна

Проректор з науково-педагогічної  
роботи **НФФУ**, проф.



Інна ВЛАДИМИРОВА





## ХАРАКТЕРИСТИКА СКЛАДУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ І ДІЄТИЧНИХ ДОБАВОК У ФОРМІ ПАСТИЛОК

*Дудар Д.О., Федоровська М. І*

**Волинський національний університет імені Лесі Українки, м. Луцьк,  
Україна**

**Вступ.** За останні декілька років серед населення і практичних лікарів спостерігається тенденція до зростання попиту на лікарські засоби (ЛЗ) у вигляді кондитерських лікарських форм (КЛФ). КЛФ (від лат. Condition – додати запах, смак, солодкість; приправляти) – це тверда лікарська форма з високим вмістом цукру або його замінників, призначені для орального і перорального шляху введення. Пастилки є однією з широко використовуваних КЛФ, які мають декілька переваг, що суттєво дозволяє займати високі позиції на фармацевтичному ринку, а саме: простота і зручність у використанні, особливо для тих, хто має труднощі з ковтанням; збільшення часу утримання активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) в ротовій порожнині, що підвищує

282

біодоступність; зменшення подразнення шлунку, відсутність метаболізму першого проходження, можливість увести широкий спектр АФІ; солодкий смак, присмний запах, колір тощо сприяють позитивному сприйняттю таких препаратів дітьми.

У складі пастилок використовують гелеутворювачі природного походження, широкий спектр смакових добавок, ароматизаторів і барвників. АФІ синтетичного і рослинного походження, що входять до складу пастилок, володіють відхаркувальними, антисептичними, протизапальними, спазмолітичними та ін. властивостями. В Україні у формі пастилок відпускають ЛЗ і дієтичні добавки (ДД) промислового виробництва. Проте цю КЛФ виготовляють екстемпорально у країнах з розвинутою економікою (Німеччина, США, Канада та ін.). Важливим є вивчення асортименту ЛЗ і ДД у формі пастилок за складом АФІ і їх властивостями, з перспективою впровадження їх аптечного виготовлення.

**Мета дослідження.** Аналіз складу АФІ і допоміжних речовин (ДР) ЛЗ у формі пастилок на вітчизняному фармацевтичному ринку.

**Матеріали і методи дослідження.** Структурний аналіз вітчизняного ринку ЛЗ у формі пастилок за вмістом АФІ і ДР; бібліографічний пошук.

**Результати дослідження.** Пастилки отримуються шляхом формування пластичної суміші АФІ з основою, що містить допоміжні гелеутворюючі речовини (наприклад, желатин з гліцерином, гуміарабік з сахарозою, агар із сорбітолом), призначені для застосування на слизові оболонки ротоглотки, рідше – для внутрішнього застосування. Унаслідок пластичності можуть розжовуватись.

Аналіз асортименту лікарських засобів у формі пастилок за АТХ-класифікацією, згідно з Державним реєстром ЛЗ показав, що станом на жовтень 2023 р. в Україні зареєстровано лише 10 позицій ліків, які призначені для профілактики і лікування захворювання органів дихання (ангіна, хронічні запальні захворювання бронхів, вірусні інфекції верхніх дихальних шляхів):

- Бронхостоп®пастилки (виробник – Квізда Фарма ГмбХ, Австрія);
- Лінкас пастилки (зі смаком м'яти / меду та лимона / апельсина); виробник – Хербіон Пакистан Прайвет Лімітед, Пакистан;
- Проспан® пастилки для розсмоктування від кашлю (виробник – Енгельгард Арцнайміттель ГмбХ & Ко. КГ, Німеччина);
- Ісла-мінт/Ісла-моос (виробник – Енгельгард Арцнайміттель ГмбХ & Ко. КГ, Німеччина);
- Анзибел (зі смаком меду та лимону/ментолу/без смаку; виробник - НОБЕЛ ІЛАЧ САНАЇ ВЕ ТІДЖАРЕТ А.Ш., Туреччина).

Серед ДД, що використовуються для профілактики ЛОР-захворювань виділяють:

- Фіорда (зі смаком лимону/смородини/малини; виробник - Фітофарм Кленка, Польща);
- Бріомосс (виробник – Gofarm Ltd, Польща);
- Гербалор (виробник – Польфарма С.А., ФЗ, Польща);
- Ісландіка (виробник – Gofarm Ltd, Польща).



Більшість ЛЗ і ДД містять АФІ рослинного походження. У складі пастилок «Ісла-мінт», «Ісла-моос», «Бріомосс», «Фіорда» та «Ісландіка» міститься водний екстракт ісландського моху (*Cetraria islandica* L.). «Бронхостоп®пастилки» містить екстракту тим'яну трави сухого (екстрагент-вода), «Лінкас пастилки» густі екстракти (екстрагент – вода): адхатода судинної листя (*Adhatoda sudina* Ness.), солодки голої коренів (*Glycyrrhiza glabra* L.), перцю довгого плодів (*Piper Longum* L.), фіалки духмяної квіток (*Viola odorata* L.), гісопу лікарського листя (*Hyssopus officinalis* L.), калгану великого кореневищ (*Alpinia galanga* (L.) Willd.); «Проспан® пастилки для розсмоктування від кашлю» – сухий екстракт (екстрагент – етанол 30 %) листя плюща звичайного (*Hedera helix* L.).

Синтетичні АФІ містяться тільки в ЛЗ «Анзібел», а саме: *хлоргексидину гідрохлорид* виявляє антисептичні властивості; активний щодо стафілококів, стрептококів, *Candida albicans*, *Escherichia coli* та деяких аеробних і анаеробних бактерій; *бензокаїн* чинить місцеву знеболювальну дію; *ендоксолон* проявляє анальгетичні і протизапальні властивості, а також протівірусну дію щодо вірусів *Herpes simplex* і *Herpes zoster*.

Цей аналіз показує, що у складі ЛЗ у формі пастилки містяться АФІ з традиційних лікарських рослин (ісландський мох, чебрець звичайний, алтей лікарської корені, м'ята перцева, плющ звичайний, фіалка духмяна, гісоп лікарський), які є фармакопейними і широкозастосовані у народній та офіційній медицині України і різних країн світу для профілактики й лікування захворювань органів дихальної системи. Серед АФІ також зустрічаються екстракти субтропічних рослин (наприклад, адхатода судинна у якій основною діючою речовиною є олія ефірна що сприяє покращенню відхаркування має виявляє спазмолітичну та пом'якшувальну дії.).

Вагому роль в технології КЛФ відіграють допоміжні речовини. Створення ефективних ЛЗ вимагає використання великої кількості ДР, вибір яких обумовлений видом лікарської форми, властивостями АФІ, особливостями технологічного процесу. Для пастилок є характерними такі ДР: зв'язувальні речовини – гуміарабік, желатин, трагакант, агар, яблучний пектин та ін.; пролангатори – жири гідровані, парафін; змашувальні речовини – стеаринова кислота; ароматизатори – фруктові і ягідні запахи, ментол, ефірні олії м'яти, евкаліпту та ін.; коригенти смаку – смакові домішки меду, лимону, чорної смородини, сироп глюкози, фруктози, сорбіт, цукор, аспартам та ін.; барвники – антоціани.

**Висновки.** 1. Здійснивши аналіз складу пастилок на вітчизняному фармацевтичному ринку, можна сказати, що ДД і зареєстровані ЛЗ містять переважно рослинні АФІ з подібними властивості щодо лікування ЛОР-захворювань. Більшість асортименту є препаратами іноземного виробництва з високою вартістю, при цьому екстемпоральне виготовлення цієї КЛФ відсутнє в Україні. 2. Враховуючи можливість використання різноманітних ДР, які піддаються простим технологічним операціям, а також забезпечують прогнозований ступінь вивільнення АФІ, перспективним є впровадження аптечного виготовлення пастилок для застосування в терапії захворювань дихальних шляхів чи інших патологій.