

ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБКИ СКЛАДУ ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ У ФОРМІ ГРАНУЛ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЇ ФАРМАКОКОРЕКЦІЇ МАСТОПАТІЇ

Поліна Паливода, Світлана Зуйкіна

**Національний фармацевтичний університет, м.
Харків, Україна**

Вступ

Мастопатія – це доброякісне дисгормональне захворювання молочних залоз, що характеризується патологічними проліферативними процесами [1]. Фіброзно-кістозна мастопатія є найбільш поширеним доброякісним захворюванням молочних залоз. Здебільшого мастопатія має сприятливий прогноз у разі вчасного виявлення та призначення відповідної терапії. Однак, у випадку ігнорування факторів ризику, вона може призвести до утворення злоякісних новоутворень у тканинах молочних залоз. Використання у складі комплексної терапії препаратів з фітогормонами сприяє усуненню гормонального дисбалансу та зниженню ризику ускладнень [2, 3, 4, 5].

Для фармакокорекції мастопатії здебільшого використовують препарати для внутрішнього застосування у формі капсул, таблеток, крапель, розчинів для внутрішнього застосування переважно українського виробництва. Лише 1 % серед запропонованих препаратів складають гранули. Зважаючи на ряд переваг лікарської форми, доцільним є розширення асортименту препаратів для комплексної фармакокорекції мастопатії саме у формі гранул [6, 7, 8].

Гранули – лікарська форма для внутрішнього застосування у вигляді твердих агрегатів порошків круглої, циліндричної або неправильної форми, що містить суміш лікарських і допоміжних речовин [9]. Гранулювання підвищує стабільність, маскує неприємний запах і смак деяких речовин, а також дозволяє створити багатокомпонентний препарат з модифікованим вивільненням, що важливо для застосування у разі мастопатії, яка потребує комплексного підходу до фармакокорекції. Використання у складі гранул фітокомпозиції як діючої складової дозволить отримати препарат ефективний та, водночас, безпечний [10, 11].

Відповідно до Державної фармакопеї України (ДФУ) гранули поділяють на шипучі, вкриті оболонкою, з модифікованим вивільненням та кишковорозчинні. Під час проведення контролю якості гранули перевіряють на однорідність дозованих одиниць, однорідність вмісту, однорідність маси, для недозованих гранул додатково встановлюють однорідність маси доз, що витягаються із багатодозових контейнерів, для шипучих – розпадання, для гранул, вкритих оболонкою, та з модифікованим вивільненням – розчинення [12].

Мета роботи – розроблення складу та технології гранул на основі фітоекстрактів для комплексної фармакокорекції мастопатії.

Матеріали та методи

Під час роботи були використані бібліосемантичні, маркетингові, фармакотехнологічні, статистичні методи аналізу.

При розробці гранул були використані наступні допоміжні речовини (табл. 1).

Таблиця 1. Допоміжні речовини, використані при розробці гранул

Назва		Посилання	Назва монографії
Сахаринат натрію	Saccharinum natricum	PhEur, вид. 8, ст. 3192	Saccharinum natricum
Цукор	Saccharum	PhEur, вид. 8, ст. 3321	Saccharum
Крохмаль кукурудзяний	Maydis amylum	PhEur, вид. 8, ст. 2684	Maydis amylum
Вода очищена	Aqua purificata	ДФУ, вид. 2, Т. 2, ст. 129	Вода очищена
Сорбіт	Sorbitolum	PhEur, вид. 8, ст. 3284	Sorbitolum
Полівінілпіролідон	Povidonum	ДФУ, вид. 2, Т. 2, ст. 543	Повідон
Фруктоза	Fructosum	ДФУ, вид. 2, Т. 2, ст. 666	Фруктоза
Аеросил	Aerosilum	PhEur, вид. 8, ст. 3218	Silica colloidalis anhydrica

Контроль якості запропонованих зразків гранул проводили згідно вимог ДФУ (2 вид., Т. 1, «Гранули») за органолептичними властивостями (зовнішній вигляд, запах, смак), а також за гранулометричним складом, плинністю та показниками вологості.

Гранулометричний склад визначали з використанням вібросита з набором сит з діаметром отворів від 210 до 2800 мкм та приймачем, до якого надходили гранули розміром менше, ніж 210 мкм.

Плинність досліджували за допомогою приладу ВП-12 А з вібролійкою з амплітудою коливань від 0,04 до 0,1 мм та частотою 50 Гц.

Вологість гранул визначали гравіметричним методом, в основі якого лежить висушування гранул у сушильній шафі до стабільної маси та розрахунку вологості з урахуванням різниці мас гранул до та після висушування [13].

Результати та обговорення. Основою стала композиція фітоекстрактів, яка складається із сухого

екстракту квітів конюшини, плодів журавлини, насіння амаранту та листя петрушки, отриманих методом перколяції з подальшим висушуванням до залишкової вологості не більше 5 %. Запропонована фітокомпозиція поєднує ізофлавоноїди, флавоноїди та поліфеноли, які мають синергічний фармакологічний ефект. Завдяки впливу на ключові патогенетичні ланки, гормональний дисбаланс, запалення та окислювальний стрес, вона є перспективним засобом

для фармакокорекції мастопатії. Концентрацію екстрактів застосували, ґрунтуючись на результатах літературного скринінгу та досліджень науковців, що працювали над проблемою фітотерапевтичної корекції мастопатії [14, 15, 16].

Методом вологого гранулювання були виготовлені дослідні зразки гранул, склад яких наведено в табл. 2.

Таблиця 2. Склад дослідних зразків гранул (м,г)

Зразок	№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7
Компоненти*							
Суміш екстрактів	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Сахаринат натрію	1,0	0,2	0,2	-	-	-	-
Сироп цукровий 64 %	-	1,0	-	0,8	1,0	-	-
Крохмаль кукурудзяний 5 %	-	6,8	7,3	-	-	5,3	-
крохмальний клейстер	2,0	-	-	-	2,0	2,0	-
3 % крохмальний клейстер	-	-	-	-	-	-	7,7
Сорбіт	5,0	-	-	7,0	3,8	-	-
25 % розчин ПВП-К30	-	-	0,5	-	-	-	-
Фруктоза	-	-	-	0,2	0,2	0,2	0,2
Аеросил	-	-	-	-	1,0	0,5	0,1

* - помилка приладу (вагів) 0,1г

За результатами проведених досліджень нами було опрацьовано технологію виготовлення гранул, яка складається з наступних стадій: підготовка екстрактів та формування сухої суміші (зважування екстрактів: сухі екстракти квітів конюшини, плодів журавлини, насіння амаранту та листя петрушки зважують у рівних пропорціях для досягнення загальної маси 2,0; просіювання: кожен екстракт просіюють через сито з розміром комірок 0,5 мм; змішування: просіяні екстракти об'єднують у ступці та перемішують; додавання допоміжних речовин; повторне змішування: перемішують до однорідної маси), зволоження та гранулювання

(виготовлення розчину зв'язувальної речовини; зволоження; формування вологого грануляту: маса повинна зберігати форму, але легко розпадатися; гранулювання: пропускають через сито з отворами 1-1,5 мм), сушіння гранул (розміщення гранул: шаром 1-2 см на металеву сітку або піддон; сушіння: 50 °С протягом 5 годин; контроль вологості: щогодини, до залишкової вологості 3-5 %), калібрування гранул (просіювання; збір фракцій у контейнери) [17, 18, 19].

Технологічну схему виготовлення гранул наведено на рис. 1. У таблиці 3 наведено результати дослідження комплексу технологічних і фізико-хімічних властивостей гранул. Встановлено, що серед запропонованих зразків оптимальні показники контролю якості мають зразки № 2, № 3 і № 6 (рис. 2).

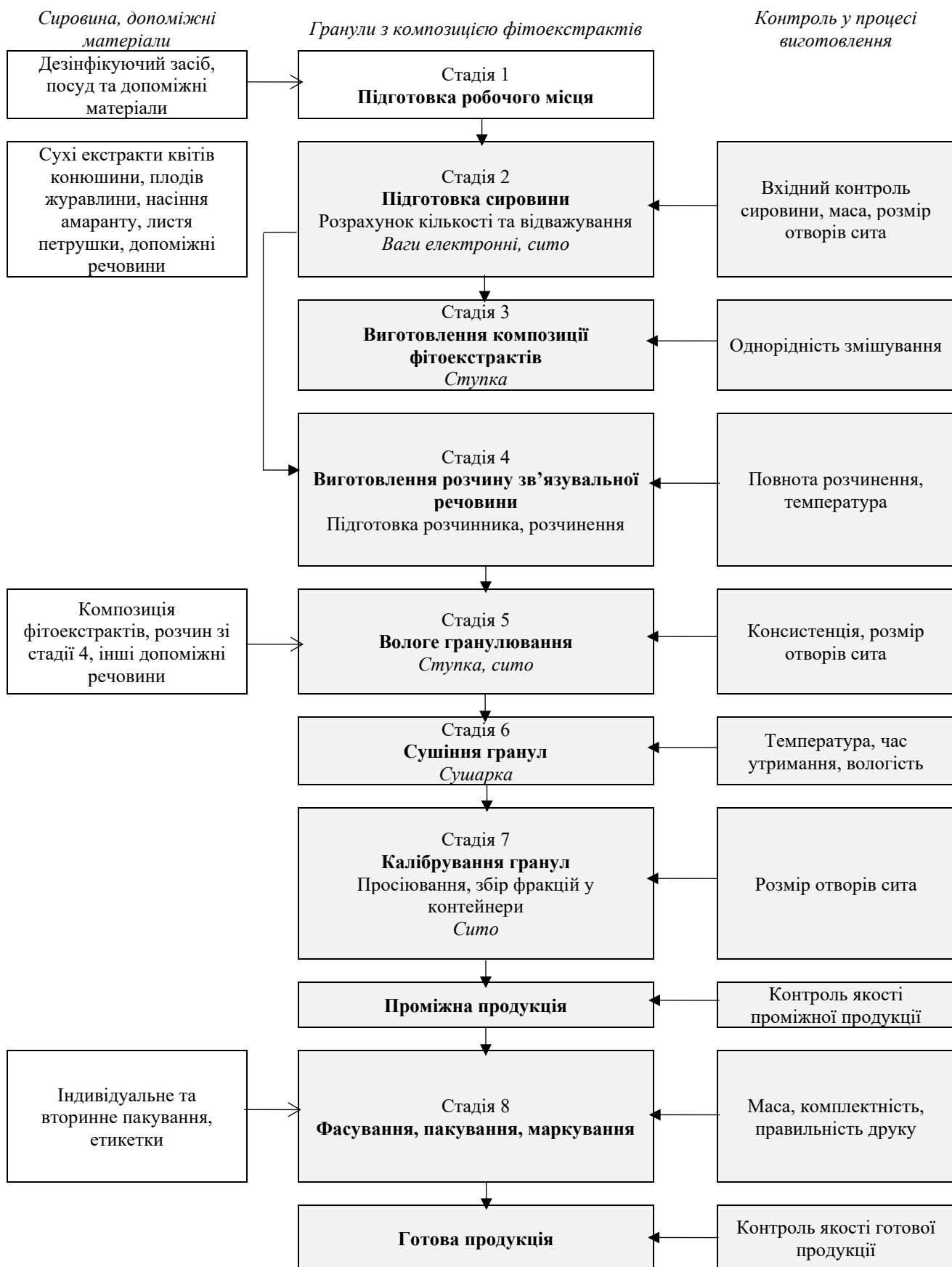


Рис. 1 Технологічна схема виготовлення гранул з композицією фітоекстрактів в лабораторних умовах

Таблиця 3. Показники якості гранул, n=5

Показники	№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7
Гранулометричний склад, %							
2800 мкм	21,7	24,8	26,4	13,5	11,1	18,2	12,5
2000 мкм	20,2	16,1	17,5	12,6	15,7	11,5	13,8
1400 мкм	5,5	13,6	16,7	15,5	9,2	17,5	14,6
1000 мкм	13,6	6,4	8,8	9,7	10,3	14,4	10,8
710 мкм	7,5	10,3	12,5	11,5	12,2	11,2	12,7
500 мкм	3,7	7,4	4,5	9,9	15,4	5,7	10,9
355 мкм	8,1	12,5	8,2	10,4	9,6	7,6	9,5
210 мкм	16,3	6,2	3,2	9,5	10,2	9,3	8,7
Приймач	3,4	2,7	2,2	7,4	6,3	4,6	6,5
Вологість, %	2,10 ±0,02	2,30 ±0,03	2,20 ±0,12	2,50 ±0,02	2,40 ±0,03	2,03 ±0,05	2,60 ±0,02
Плинність, с	16,4±0,2	19,5±0,2	24,4±0,3	15,8±0,4	16,7±0,2	23,5±0,2	14,4±0,3



(а)



(б)



(в)

Рис. 2 Світлини зразків №2 (а), №3 (б), №6 (в)

Зразки, зображені на фото, мають однорідний колір, гранули мають переважно неправильну округлу форму, у зразка №2 спостерігаються неоднорідність за розмірами та поодинокі агломерати.

Органолептичні та фармакотехнологічні показники досліджуваних зразків

Зразок №2:

Колір: Гранули мають однорідний колір, характерний для використаних компонентів: світло коричневий.

Запах: слабо виражений.

Смак: солодкий, злегка інтенсивний за рахунок наявності сахаринату натрію, з можливим незначним металевим післясмаком. Гіркота та інші сторонні присмаки відсутні / незначно виражені.

Форма і розміри частинок: гранули мають неправильну округлу форму з нерівномірними обрисами. Частинки є асиметричними, з характерною пористою поверхнею, що свідчить про добру адгезію первинних частинок. Спостерігаються неоднорідність за розмірами та поодинокі агломерати.

Плинність: гранули є сипкими, легко розділяються між собою.

Липкість: липкість відсутня.

Консистенція: консистенція розсипчаста.

Зразок №3:

Колір: гранули мають однорідний колір, характерний для використаних компонентів: коричневий.

Запах: слабо виражений.

Смак: солодкий, з можливим легким рослинним або гіркватим відтінком та слабким металевим післясмаком, характерним для сахаринату натрію.

Форма і розміри частинок: гранули переважно неправильно округлої форми, з дещо шорсткою поверхнею. Характерна варіативність за обрисами частинок, що відповідає способу вологого гранулювання.

Плинність: задовільна, гранули не злипаються між собою, добре розділяються, не утворюють агломератів. При висипанні формують стійку сипку масу.

Липкість: відсутня або слабо виражена. При дотику гранули не прилипають до пальців. Невелика

липкість можлива при підвищеній вологості через наявність ПВП-K30.

Консистенція: однорідна, щільна, з рівномірним розподілом частинок. Гранули механічно міцні, зберігають структуру при легкому стисканні.

Зразок №6:

Колір: гранули мають однорідний колір, характерний для використаних компонентів: коричневий.

Запах: слабкий, природний, із легкими трав'янисто-фруктовими нотками, характерними для поєднання журавлини, петрушки, амаранту та конюшини.

Смак: помірно солодкий завдяки фруктозі, з типовим для рослинних екстрактів трав'яним або злегка гіркуватим післясмаком.

Форма і розміри частинок: переважно неправильно округла, поверхня слабо шорстка.

Плинність: добра, завдяки присутності аеросилу та кукурудзяного крохмалю гранули добре розділяються, не злипаються.

Липкість: відсутня.

Консистенція: щільна, однорідна, механічно стійка. Гранули механічно міцні, зберігають структуру при легкому стисканні.

Висновки

На основі проведених бібліосемантичних, маркетингових досліджень була обґрунтована доцільність створення оригінального вітчизняного лікарського фітопрепарату у формі гранул для комплексної фармакокорекції мастопатії.

За результати проведених фармакотехнологічних досліджень визначено зразки розробленого препарату, перспективні для проведення подальших фізико-хімічних, біофармацевтичних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень.

Перспективи подальших досліджень. Наступними етапами досліджень є проведення мікробіологічних досліджень з метою становлення мікробіологічної чистоти зразків, фармакологічних досліджень з метою вивчення ефективності та безпечності розроблених гранул та вибір покриття для забезпечення модифікованого вивільнення та стабільності лікарського препарату.

Фінансування – фінансування проведено за рахунок авторів.

Конфлікт інтересів – відсутній.

Pharmacotechnological research on the development of a medicinal preparation in the form of granules for comprehensive pharmacocorrection of mastopathy

Polina Paliyoda, Svetlana Zuykina

The aim of the study. To develop the composition and technology of granules based on phytoextracts for complex pharmacocorrection of mastopathy. **Materials and methods.** During the work, bibliosemantic, marketing, and pharmaco-technological methods of

analysis were used. **Results.** The research materials are model samples of granules manufactured by wet granulation. The basis was a composition of phytoextracts: dry extract of clover flowers, cranberry fruits, amaranth seeds, and parsley leaves. The quality control of the proposed granule samples was carried out according to organoleptic properties (appearance, smell, taste), granule size, which was determined by sieve analysis, flowability, and moisture content, which was determined gravimetrically. Based on the results of the studies, we developed a technology for the production of granules. Quality control of model granule samples showed that the most optimal samples are those containing sodium saccharinate (№ 2, 3), sugar syrup (№ 2), corn starch (№ 2, 3, 6), 5% starch paste (№ 6), 25% PVP-K30 solution (№ 3), fructose, and aerosil (№ 6). **Conclusions.** Based on the results of pharmacotechnological studies, samples of the developed drug have been identified as promising for further biopharmaceutical, microbiological, and pharmacological studies.

Keywords: mastopathy, granules, pharmacotechnological research, original herbal medicinal products.

References

1. Sokolik O, Prozorova G. Current view on the problem of treating fibrocystic breast disease in terms of herbal medicine. *Research Results in Pharmacology*. 2022. 8:77-85.
<http://doi.org/10.3897/rpharmacology.8.79286>
2. Yadav P, Sharma A. Management of Fibrocystic Breast Disease: A Comprehensive Review. *Journal of Advanced Scientific Research*. 2020. 11(4):30-37.
3. Faguy K. Fibrocystic Breast Changes. *Radiologic technology*. 2022. 93:303-315.
4. Mostary S, Hossain M, Maitra T. Response to different medical treatment options for mastalgia in fibrocystic breast disease. *Birdem Medical Journal*. 2021. 12:22-29.
<http://doi.org/10.3329/birdem.v12i1.57221>
5. Bobritska VV, Strakhovetsky VS, Golovina OV, Kozub TO. Impact on the links of the mastopathy pathogenesis: a view on the pathological cascade correction. *Reproductive Endocrinology*. 2024. 72-83.
<http://doi.org/10.18370/2309-4117.2024.71.72-83>
6. Chukhraev N, Zukow W, Vladimirova N, Chukhraeva E, Tereshchenko O. Complementary methods for the prevention and treatment of stress-induced mastopathy. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022. 12:107-122.
<https://doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.08.011>
7. Kalitouw F, Manginstar C, Siwabessy M. Fibrocystic Breast Tumor: A Case Report. *Medical Scope Journal*. 2023. 5:150-153.
<http://doi.org/10.35790/msj.v5i1.46215>
8. Zavizion VF. Fibrocystic changes of the mammary glands: interpretation of the diagnosis, issues of diagnosis and treatment (Literature review). *Reproductive health of woman*. 2024. 96-102.
<http://doi.org/10.30841/2708-8731.2.2024.304668>
9. Dubel N, Grytsyk L, Grytsyk A, Sas I. Substantiation of the composition and development of

- technology of granules based on the *Alchemilla subcrenata* Bus. herbal extract. *Social Pharmacy in Health Care*. 2022. 8:11-18.
<http://doi.org/10.24959/sphhcj.22.254.1>
10. Simsic T, Planinsek O, Baumgartner A. Taste-masking methods in multiparticulate dosage forms with a focus on poorly soluble drugs. *Acta pharmaceutica*. 2024. 74:177-199. <http://doi.org/10.2478/acph-2024-0015>
11. Kumar S, Friend B, Teckoe J, Lad R, Lawrence S, Stewart S. Flexible Manufacturing with Starch-based Excipient Blends for Early-Stage Drug Product Development. *British Journal of Pharmacy*. 2023. 8. <http://doi.org/10.5920/bjpharm.1351>
12. State Pharmacopoeia of Ukraine. State enterprise "Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center for the Quality of Medicinal Products". - 2nd edition. - Kharkiv: State enterprise "Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center for the Quality of Medicines". 2015. Vol. 1. 1128 p.
13. Spyrydonov S. The Study of Main the Technological Character Istics of The Granules "SHKT2" Components for Their Use in Gastroenterology Practice. *News of Pharmacy*. 2012. 1(69):39-41.
14. Monagas M, Brendler T, Brinckmann J, Dentali S, Gafner S, Giancaspro G, Johnson H, Kababick J, Ma C, Oketch-Rabah H, Pais P, Sarma N, Marles R. Understanding plant to extract ratios in botanical extracts. *Front Pharmacol*. 2022. 13:981978. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.981978>
15. Busia K. Herbal Medicine Dosage Standardisation. *Journal of Herbal Medicine*. 2024. 46:100889. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2024.100889>
16. Adi-Dako O, Kumadoh D, Egbi G, Okyem S, Addo PY, Nyarko A, Osei-Asare C, Oppong EE, Adase E. Strategies for formulation of effervescent granules of an herbal product for the management of typhoid fever. *Heliyon*. 2021. 7(10):e08147. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e08147>
17. Gulab Z, Sampat R, Ingle P. A review on the wet granulation technique and its modules. *World Journal of Biology Pharmacy and Health Sciences*. 2024. 20:113-124. <http://doi.org/10.30574/wjbphs.2024.20.2.0836>
18. Brkich GE. Wet Granulation Technology In Industrial Pharmacy. *Medical & pharmaceutical journal Pulse*. 2022. 24-28. <http://doi.org/.26787/nydha-2686-6838-2022-24-5-24-28>
19. Hapgood K, Litster J. Wet Granulation Processes. *Chemical Engineering in the Pharmaceutical Industry*. 2019. <http://doi.org/10.1002/9781119600800.ch56>