

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**Фармацевтичний факультет**

**Кафедра технології ліків**

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

на тему\_ **ТЕХНОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ КАПСУЛЮВАННЯ  
ЕКСТЕМПОРАЛЬНИХ ПОРОШКІВ ІЗ СІРКОЮ ОСАДЖЕ-  
НОЮ**

**Виконала:** здобувачка вищої освіти групи Фм17(5,0)09  
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація  
освітньої програми Фармація

**Владислава НЕСТЕРЕНКО**

**Керівник:** професор закладу вищої освіти кафедри те-  
хнології ліків, д.фарм.н., професор

**Олександр КОТЕНКО**

**Рецензент:** доцент закладу вищої освіти кафедри апте-  
чної технології ліків, д.фарм.н., доцент

**Світлана ЗУЙКІНА**

**Харків – 2022 рік**

## АНОТАЦІЯ

У роботі наведено результати технологічних і фізичних досліджень екстемпоральних порошків із сіркою осадженою. Робота викладена на 50 сторінках, ілюстрована 10 таблицями і 14 рисунками, містить 38 джерел літератури і додатки.

*Ключові слова:* екстемпоральний порошок, сірка осаджена, технологічні дослідження.

## ANNOTATION

The work presents the results of technological and physical studies of extemporaneous powder with precipitated sulfur. The work is presented on 50 pages, illustrated with 10 tables and 10 figures, contains 38 references and an appendix.

*Key words:* extemporaneous powder, precipitated sulfur, technological research.

## Зміст

ВСТУП .....	4
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ВИКОРИСТАННЯ КАПСУЛ У ФАРМАЦЕВТИЧНІЙ ГАЛУЗІ УКРАЇНИ .....	6
1.1. Капсули як лікарська форма.....	6
1.2. Вимоги до виготовлення твердих капсульних оболонки .....	9
1.3. Використання капсульних машин в аптечних умовах .....	17
Висновки до розділу 1 .....	22
РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	23
2.1. Об'єкти дослідження. ....	23
2.2. Методи дослідження. ....	26
Висновки до розділу 2 .....	31
РОЗДІЛ 3. ДОСЛІДЖЕННЯ МЕТОДУ КАПСУЛЮВАННЯ ПРИ ДОЗУВАННІ ПОРОШКІВ В АПТЕКАХ.....	32
3.1. Лікарські засоби у капсулах, представлені на фармацевтичному ринку України .....	32
3.2. Технологічні дослідження сірки і її сумішей для капсулювання .....	38
Висновки до розділу 3 .....	49
ВИСНОВКИ.....	50
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....	51
ДОДАТКИ.....	56

## ВСТУП

Актуальність теми. Для вирішення проблеми забезпечення вітчизняного споживача необхідними лікарськими засобами можливо запропонувати їм виготовлення екстемпоральних ліків в умовах виробничих аптек. Перспективним напрямком розширення асортименту твердих лікарських форм є капсулювання, яке дозволяє відпускати дозовані порошки у вигляді твердих желатинових капсул. Використання сучасних засоби малої механізації оптимізує процес капсулювання і аптеки можуть випускати лікарські препарати належної якості.

Для виготовлення в умовах аптек твердих лікарських форм у вигляді капсул необхідно для кожного окремого препарату проводити технологічні дослідження щодо процесу капсулювання, визначити фізико-технологічні показники порошків або сумішей для капсулювання, визначити втрати лікарських речовин в процесі фасування в капсули з використанням засобів малої механізації, скласти технологічні інструкції на виготовлення лікарських препаратів у формі капсул тощо.

Мета дослідження. Провести технологічні дослідження процесу капсулювання лікарських препаратів в умовах аптек з використанням засобів малої механізації.

### Завдання дослідження:

- проаналізувати ринок препаратів у формі капсул та допоміжні речовини, які в них застосовуються;
- дослідити технологічні властивості сумішей для інкапсулювання і відпрацювати процес заповнення капсул з використанням напівавтоматичного капсулятора.

Предмет дослідження. Теоретичні та експериментальні дослідження щодо технологічного процесу капсулювання порошкових сумішей, обґрунтування вибору допоміжних речовин та вивчення їх технологічних властивостей.

Об'єкти дослідження. Технологічні дослідження сірки очищеної і її сумішей з допоміжними речовинами, відпрацювання технологічного процесу капсулювання лікарських засобів у тверді желатинові капсули з використанням засобів малої механізації.

Методи дослідження. Технологічні дослідження: сипучість, кут звичайного відкосу, насипна маса, втрати при капсулюванні порошків.

Практичне значення отриманих результатів. Результати дослідження можуть бути використані у виробничому процесі аптек при виготовленні екстемпоральних препаратів у формі капсул.

Апробація результатів дослідження і публікації. Результати дослідження представлені у вигляді опублікованих тез у II Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції “Проблеми та досягнення сучасної біотехнології” (20.05.2022 р.).

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Робота складається із наступних структурних одиниць: вступ, огляд літератури, експериментальна частина, загальні висновки, перелік використаних літературних джерел, додатки. Робота викладена на 50 сторінках друкованого тексту. Робота включає 10 таблиць і 14 рисунків, містить 38 джерел літератури і додатки.

## РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ВИКОРИСТАННЯ КАПСУЛ У ФАРМАЦЕВТИЧНІЙ ГАЛУЗІ УКРАЇНИ

### 1.1. Капсули як лікарська форма.

Капсула — це тверда лікарська форма з м'якою чи твердою оболонкою, що містить одну дозу однієї або більше діючих речовин. Капсули бувають тверді або м'які. Оболонка твердих капсул складається з двох попередньо виготовлених частин, в яку інкапсулюють діючу речовину зазвичай у твердому стані. М'які капсули одержали свою назву тому, що наповнювач вміщується у м'яку, ще еластичну оболонку в процесі їх виготовлення. Також капсули можуть бути шовні або безшовні, які використовуються для капсулювання м'яких або рідких діючих речовин, наприклад, олійні розчини вітамінів, тощо. М'які капсули можуть бути різної форми, що мають окремі назви.

Перші згадки про капсули як лікарську форму виявлені в Папірусі Еберса, що датований приблизно 1500 р. до н.е. Наступне згадування — у 1730 р., коли венеціанський фармацевт де Паулі виготовив облатовану капсулу з метою «сховати» поганий смак чистого терпентину. Через 100 років — у 1833 році у Парижі був виданий патент фармацевтам Моте і Дюблан, які застосували оригінальний спосіб одержання желатинових капсул — занурення шкіряних мішечків із ртуттю в розплав желатину.

У 1874 р. Хьюбел із Детройта сконструював промисловий апарат для одержання капсул методом занурення. Згодом він також запропонував систему нумерації розмірів капсул. Капсули знайшли широке застосування у фармації і їх почали виготовляти різних розмірів. Хьюбелем була випущена перша велика партія желатинових капсул.

У 1888 році інженер Джон Рассел з Детройта запатентував процес виготовлення желатинових капсул, зручний для промислового виробництва, який вперше став використовуватися фірмою «Парку, Девіс енд Ко» (Parke, Davis & Co). А в 1895 році метод був вдосконалений фахівцем відомої компанії

Parke, Davis & Co Артуром Колтоном : продуктивність його установки складала від 6000 до 10000 капсул за годину. Вдосконалені і значно продуктивніші автомати марки «Colton» використовуються і сьогодні. Ця ж фірма стала однією з перших, початкуючих застосовувати автомати для заповнення і подальшого закривання двостулкових капсул. У 1963 р в Детройті як незалежна філія «Парку, Девіс енд Ко» була заснована компанія «Капсуджел» (Capsugel).

Наразі капсули посідають третє місце серед всіх інших лікарських форм у сучасній фармацевтичній діяльності. Перше та друге місце займають таблетки і розчини для ін'єкцій. Інтерес до капсул пояснюється їх високою біодоступністю і цілою низкою переваг: вони мають гарний зовнішній вигляд, легко приймаються, проникні для травних соків, лікувальна дія вмісту виявляється через 5-10 хв після введення, оболонка капсул непроникна для летких рідин, газів, кисню повітря (що дуже важливо для зберігання засобів, які легко окиснюються), вміщення в оболонку зручне для відпуску речовин, що мають фарбувальний ефект або неприємний смак і запах, оскільки її руйнування та вивільнення діючих речовин відбувається в певному відділі травного тракту. Тому капсули дуже перспективні для застосування в педіатрії та геронтології.

Досвід застосування капсул показав чисельні переваги капсул, тому цей факт знайшов відображення в офіційних виданнях фармакопей різних країн світу. В Європейській фармакопеї 1980 року капсулам була присвячена велика глава, а в Фармакопеї США XXII підкреслюється, що одним з переваг використання капсул в порівнянні з таблетками є те, що «... капсули дозволяють розширити вибір при призначенні ліків і в залежності від індивідуальних особливостей хворого використовувати або один засіб, або комбінацію ... Така гнучкість створює перевагу капсул як лікарської форми перед таблетками».

Велика різноманітність капсульованих препаратів вимагає їх систематизації і класифікації.

Класифікація капсул за місцем введення:

А) ентеральні – ті, що застосовують внутрішньо:

- розчинні у шлунку
- розчинні ц кишечника – вони витримують дію шлункового соку і легко розпадаються в лужному середовищі у тонкому кишечнику.

Б) для місцевого застосування:

- ректальні – у пряму кишку,
- вагінальні,
- сублінгвальні – під язик,
- жувальні,
- такі, що містять вушні або очні краплі.

В) капсули-ретард – забезпечують пролонговане вивільнення лікарського засобу.

Пролонговане вивільнення лікарських речовин також забезпечують спансули і медули. Всередину таких капсул можна вмістити кілька різновидів мікрокапсул. Якщо ці мікрокапсули вкриті різними оболонками і мають різний час вивільнення активних лікарських речовин, то можна створити пролонгований лікарський препарат з різними вивільненням діючих речовин.

Загальноприйняте ділення желатинових капсул залежно від технології отримання на:

- тверді або двостулкові, їхні корпуси складаються з тіла капсули та кришечки;
- м'які або цілісні, які, у свою чергу, залежно від технології отримання, можуть бути розділені на шовні, з краплинним запаюванням і безшовним.

Шовні м'які капсули мають поздовжній шов між двома рівними половинками, який з'являється в результаті спайки двох половинок. Безшовні м'які капсули отримують крапельним запаюванням з одночасним утворенням желатинової оболонки.

Безшовні м'які капсули мають строго сферичну форму, а шовні можуть бути різної форми:

- сферичними,
- продовгуватими,



- овальними,
- у вигляді тубатін (tubatinae); з подовженою шийкою, з них легко видавити вміст, відрізавши кінчик шийки; їх призначаються для дітей,
- у вигляді ректальних супозиторіїв тощо (рис. 1.1).



Рис. 1.1. Форми м'яких желатинових капсул

Консистенція капсул залежить від співвідношення трьох основних компонентів: желатину, гліцерину і води. Гліцерин частково може замінюватися іншими пластифікаторами - сорбітом, цукровим сиропом.

## 1.2. Вимоги до виготовлення твердих капсульних оболонок

Технології виробництва капсульованих лікарських форм (тверді та м'які

желатинові капсули) мають багато спільного. Першим узагальнюючим елементом є отримання капсульної оболонки, що формується з желатину. Тверді желатинові капсули виробляються з високоякісного чистого желатину, який відповідає вимогам всіх поширених фармакопей світу. Після проходження жорстких попередніх фізичних, хімічних і мікробіологічних випробувань первинна сировина допускається до виробництва. На всіх заводах у всьому світі використовуються одні ті ж методи випробувань, які виконуються з однаковою ретельністю, що гарантує однорідність і високу якість желатинових капсул.

Желатин - білкова речовина, що є продуктом часткового гідролізу колагену - поширеної в природі речовини білкової природи, що утворює головну складову частину з'єднувальної тканини хребетних (передусім в шкірі, кістках, жилах, рогах, копитах). Оскільки желатин – це сприятливе середовище для розмноження мікроорганізмів, то до складу желатинової маси вводять стабілізатори або консерванти. В якості консервантів виробники використовують натрію мета бісульфат або кислоту бензойну, або натрію бензоат чи будь-які інші. Якщо необхідно отримати розчинні в кишечнику капсули, то до складу желатинової маси додають до 4 % ацетфталату целюлози. Який не дає капсулі розчинятися в кислому середовищі шлунку.

Крім вказаних допоміжних речовин до складу желатинової маси можуть включати ароматизатори, барвники тощо. Наприклад, цукровий сироп додають для покращення смаку капсул. При виготовленні капсульної оболонки інколи можливе додавання навіть лікарських речовин, наприклад бензокаїн для проявлення місцевої анестезуючої дії.

Для того щоб гарантувати високу якість кінцевого продукту, капсули піддаються безперервному контролю для виявлення дефектів і відхилення від рівномірності розмірів (наприклад, товщини стінок, довжини капсули) під час виробничого процесу. Для автоматичних пристроїв наповнення капсул необхідна висока ступінь точності виготовлення й однорідності характеристик порожніх твердих желатинових капсул.

Капсули повинні зберігатися в заводській упаковці при  $t = 15-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ , відносної вологості 35-65 %, не зберігатися поруч з джерелами тепла, радіаторами і на сонці. Коробки з капсулами повинні зберігатися на стелажах або на піддонах в вертикальному положенні відповідно до нанесеного на них маркування.

За бажанням замовника капсул на них можливе нанесення логотипу або будь-якої текстової чи графічної інформації до того, як вони переносяться в зону підрахунку і упаковки. Капсули, готові до відправки, піддаються жорсткому вихідному контролю.

Тверді желатинові капсули перевіряються на наявність дефектів, а наступний оптичний контроль гарантує придатність кінцевої продукції для наповнення на високопродуктивних машинах.

У сучасному фармацевтичному виробництві частота використання твердих желатинових капсул як кращої пероральної форми продовжує зростати. Причиною цього є їх позитивні фармацевтичні, технічні і маркетингові характеристики.

Фармацевтичні особливості:

- Легкість складання рецептури.
- Оптимальна біологічна доступність.
- Точність і рівномірність дозування.
- Ідеальна можливість для розробки продуктів з уповільненим звільненням і комбінації різних компонентів.
- Захист від світла.
- Придатність для продуктів в стадії розробки.

Технічні особливості:

- Широкий спектр матеріалів, придатних для наповнення: гранули, порошки, кульки, мікро капсули (окремо або в поєднанні з іншими формами), а в останній час ще і рідини в досить широкому діапазоні в'язкості.
- Незначні напруги при переробці активних речовин.

- Раціональний і гігієнічний процес виробництва і упаковки.

Маркетингові переваги:

- Позитивне сприйняття лікарської форми хворими.
- Нейтральність смаку і легкість проковтування.
- Хороша ідентифікація і зовнішній вигляд.
- Високий рівень безпеки і стабільність продукту.

Види відомих твердих капсул представлені на рис. 1.2.

1 STANDARD – з рівними стінками (типорозміри від 5 до 000)

2 SNAP-FIT™ – має дві виїмки, нанесені по колу – одна на корпусі, інша на кришечці, що забезпечує щільне закривання після наповнення і робить майже неможливим відкриття капсули (типорозміри від 5 до 00)

3 CONI-SNAP™ – невелике звуження половинок запобігає розколу або зминанню капсул при наповненні та закупорюванні (типорозміри від 4 до 00).

4 CONI-SNAP™ – крім двох виїмок має додатково 4 ямочки круглої або овальної форми; така конструкція, забезпечує попередню блокування, скорочує можливість відкриття порожніх капсул під час транспортування і наповнення, зменшує кількість відбракування капсул при наповненні на автоматах

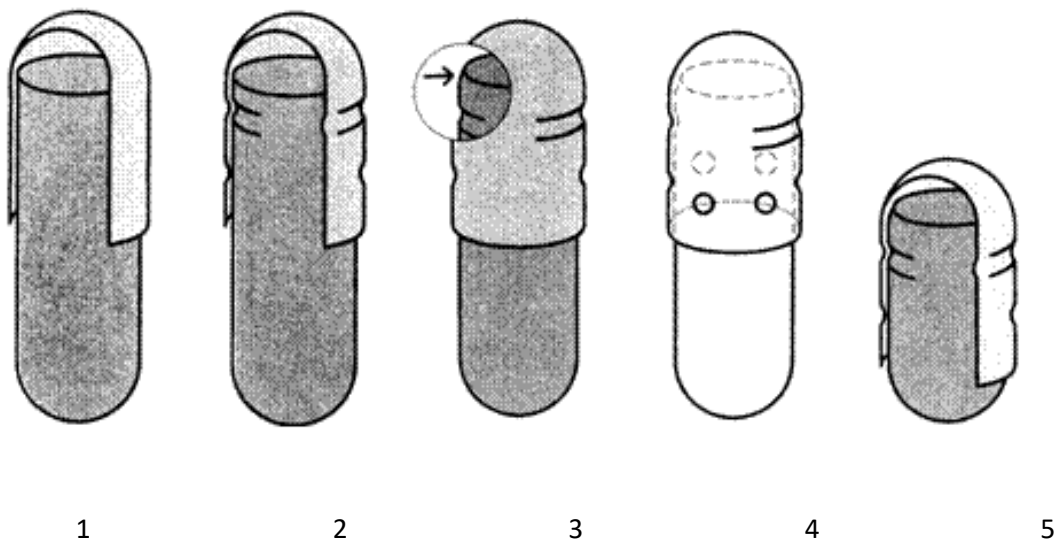


Рис. 1.2. Види твердих желатинових капсул:

- 1 STANDARD
- 2 SNAP-FIT™

3 - CONI-SNAP™

4 - CONI-SNAP™

5 - CONI-SNAP SUPRO™

5 - CONI-SNAP SUPRO™ – складається з двох частин, але кришечка так сильно накриває корпус, що видно тільки його круглий кінець; її неможливо відкрити руками без пошкоджень, що усуває ризик маніпулювання вмістом, підвищує захищеність лікарської форми від дітей і збільшує твердість капсул за рахунок подвійної стінки (розміри від А до Е).

Розмір 000 є найбільшим і він знаходить використання в основному у ветеринарній практиці.

А також є розмір "0 e1" = 0 elongated – це капсули розміру 0 подовженої форми.

Капсула, створена фірмою Capsugel в 1978 р під назвою CONI-SNAP™, отримала в наш час найбільшого поширення в усьому світі у виробників фармацевтичних препаратів. Вона забезпечує практично бездефектний про-процес наповнення на капсульних машинах.

Капсула має тіло з конічним краєм, що забезпечує більшу свободу між двома частинами на початку процесу з'єднання і зменшує небезпеку потрапляння в стик, в результаті чого ймовірність зминання і руйнування капсули зводиться до мінімуму. Конічний край не впливає на взаємне блокування жолобків капсули, так що для капсул гарантується надійне закриття. Результати випробувань по наповненню показали, що частота виникнення дефектів для таких капсул становить приблизно 1,8 дефекту на кожні 100 000 наповнених капсул.

Для капсул всіх типорозмірів нормуються фізичні показники:

- довжина закритої капсули,
- середня маса капсули,
- довжина тіла капсули,
- довжина кришки капсули,

- зовнішній діаметр тіла капсули,
- зовнішній діаметр кришки капсули (табл. 1.1).

Таблиця 1.1

### Параметри капсул CONI-SNAP™

Розмір капсули	Довжина закритої капсули, мм	Середня маса капсули, мг	Довжина тіла капсули, мм	Довжина кришки капсули, мм	Зовнішній діаметр тіла капсули, мм	Зовнішній діаметр кришки капсули, мм
000	26,1±0,3	163±10	22,20±0,46	12,95±0,46	9,55±0,06	9,91±0,06
00	23,3±0,3	118±7	20,22±0,46	11,74±0,46	8,18±0,06	8,53±0,06
0 e1*	23,1±0,3	107±7	20,19±0,46	11,68±0,46	7,34±0,06	7,65±0,06
0	21,7±0,3	96±6	18,44±0,46	10,72±0,46	7,34±0,06	7,64±0,06
1e1	20,4±0,3	81±5	17,70±0,46	10,49±0,46	6,63±0,06	6,91±0,06
1	19,4±0,3	76±5	16,61±0,46	9,78±0,46	6,63±0,06	6,91±0,06
2	18,0±0,3	61±4	15,27±0,46	8,94±0,46	6,07±0,06	6,35±0,06
3	15,9±0,3	48±3	13,59±0,46	8,08±0,46	5,57±0,06	5,82±0,06
4	14,3±0,3	38±3	12,19±0,46	7,21±0,46	5,05±0,06	5,32±0,06
5	11,1±0,4	28±2	9,30±0,46	6,20±0,40	4,68±0,06	4,91±0,06

Вага порошку для наповнення капсул збільшується зі збільшенням розміру капсули. Крім того, при плануванні наповнення капсул тим чи іншим наповнювачем слід враховувати насипну густину суміші порошків, якою наповнюється капсула. Чим більша густина порошкової суміші, тим менший об'єм вона займає і це необхідно враховувати при наповненні капсул.

Попередніми дослідженнями було встановлено приблизну масу для наповнення порошків, які відрізняються щільністю і орієнтовні дані наявні в літературі і технічній документації на капсульні машинки різних виробників

(табл. 1.2). На наведені попередні дані необхідно орієнтуватися при дослідженнях щодо фасування тих чи інших порошків у тверді желатинові капсули.

Таблиця 1.2

## Середня місткість твердих желатинових капсул

Розмір капсул	Об'єм, мл	Місткість, мг			
		Щільність порошкової суміші			
		0,6 г/мл	0,8 г/мл	1,0 г/мл	1,2 г/мл
000	1,37	822	1096	1370	1644
00	0,95	570	760	950	1140
0 e1*	0,78	468	624	780	936
0	0,68	408	544	680	816
1	0,50	300	400	500	600
2	0,37	222	296	370	444
3	0,30	180	240	300	360
4	0,21	126	168	210	252
5	0,13	78	104	130	156

Перед початком роботи з фасування у капсули тих чи інших порошків або порошкових сумішей необхідно проводити технологічні дослідження сумішей, орієнтуючись на попередні технологічні дослідження, наведені в літературі.

Капсулювання лікарських препаратів має ряд переваг, серед яких: точність дозування, висока продуктивність, висока біодоступність, висока стабільність, коригувальна здатність, мінімізація виробничих помилок, висока естетичність, спрямованість лікувальної дії, щадні технологічні режими.

- точність дозування – сучасне устаткування забезпечує високу точність

заповнення капсул наповнювачем (з допуском що не перевищує  $\pm 3\%$ ) і мінімальні втрати;

- висока продуктивність - залежно від використовуваного устаткування, методів наповнення, характеристик наповнювача і його дозування сучасні автомати дозволяють отримувати до 120 тисяч капсул в годину;

- висока біодоступність - дослідження, що проводилися цілим рядом учених (Еккерт, Ліндвальд та ін.) показали, що капсули швидше розпадаються, чим таблетки або драже, а їх рідкий або неспресований твердий вміст швидше і легше абсорбується в організмі людини;

- розширення показань до застосування — в деяких випадках капсули, як лікарська форма препаратів, допомагають виявити нові види фармакологічної активності, які не проявлялися при однакових дозах в інших лікарських формах;

- висока стабільність – оболонка капсул забезпечує досить високу герметичність і ізоляцію лабільних АФІ від різних несприятливих чинників зовнішнього середовища (кисень повітря, пряме сонячне світло, перепади вологості та ін.), завдяки чому можна уникнути необхідності застосування антиоксидантів або стабілізаторів, або понизити їх кількість;

- коригуюча здатність — оболонка капсул також допомагає приховати неприємний смак, який мають багато лікарських речовин. Це особливо важливо в педіатрії, оскільки застосування такої популярної в цій області медицини лікарської форми, як сиропи, не завжди раціонально (наприклад через неточність дозування, недостатню стабільність деяких АФІ);

- зведення до мінімуму можливості виробничих помилок – можливість застосування різних фарбувань а також нанесення маркування дозволяє понизити небезпеку помилок і заміни препаратів в процесі виробництва;

- висока естетичність – також досягається завдяки застосуванню різних барвників при отриманні капсульних оболонок. Сьогодні провідними фармацевтичними фірмами застосовується до 1000 різних кольорів і відтінків для фарбування оболонок капсул;



- можливість надавати лікарським засобам певні властивості – найнаочніше це можна продемонструвати на прикладі створення так званих кишково-розчинних капсул (стійких до дії шлункового соку, але що легко руйнуються в середовищі тонкого кишечника), а також ретард-капсул (з пролонгованим вивільненням АФІ), що може досягатися різними технологічними прийомами;

- щадні технологічні режими – технологічні прийоми інкапсулювання дозволяють уникнути небажаних для багатьох лабільних АФІ дії вологи (наприклад при вологому гранулюванні), тиску (наприклад при пресуванні таблеток).

Недоліком желатинових капсул являється висока чутливість до дії вологи. Це потребує певних умов їхнього зберігання. Крім того, желатинові капсули являються сприятливим середовищем для розмножування мікроорганізмів. Для консервування в масу оддають ніпагін (0,4%), ніпазол (0,4%), сорбнову кислоту (0,1-0,2%), нафтол (0,06).

### **1.3. Використання капсульних машин в аптечних умовах**

В промислових умовах для наповнення твердих желатинових капсул застосовують автоматизовані технологічні лінії з продуктивністю кілька сотень тисяч капсул на годину. На цих лініях капсули подають автоматично зі сховища у закритому вигляді, відбраковують некондиційні капсули. Потім їх орієнтують у вертикальному положенні, кришечкою догори, щоб було зручно відкривати і наповнювати. Автоматично знімають кришечки, наповнюють корпус порошковою сумішшю або гранулами, повертають кришечки і закривають. Закриті капсули збирають в окремі контейнери, звідки подають на фасування і упаковку.

Дозування на виробництві відбувається або за об'ємом, або за масою. Найчастіше на автоматичних лініях дозують за допомогою різних дозаторів (поршневих, вакуумних тощо) за об'ємом. При цьому точність дозування складає до 2 %.

В умовах виробничої аптеки капсули можна фасувати або вручну, або з використанням капсульних машинок.

Тверді желатинові капсули можна вважати одним з видів упаковки порошків.

При виготовленні капсул в аптеці технологічний процес капсулювання можна розділити на стадії:

- приготування порошку,
- фасування порошку в капсули,
- пакування,
- оформлення,
- аналіз якості.

Капсульні машинки можуть бути повністю ручні, автоматичні або напівавтоматичні. Найбільш поширеними і прийнятними з точки зору вартості і виробничих потужностей вважаються напівавтоматичні ручні капсульні машинки. Вони відрізняються кількістю гнізд для одночасного заповнення капсул і кількістю операцій, які вони забезпечують.

Різні пристрої дозволяють фасувати одночасно від 24-х капсул. Більш поширеними є наповнювачі для 60 і 120 капсул. Але пропозиції виробників таких пристроїв досить різноманітні - на 50, 100 і 300 капсул або навіть більше.(рис. 1.3. та 1.4.)



Рис. 1.3. Капсулятор для одночасного заповнення 300 капсул

Рис. 1.4. Капсулятор для одночасного заповнення 100 капсул

Пристрій складається із кількох деталей різної форми, але однакового призначення – завантажувальний модуль, тримач капсульних кришечок, опорні плити. Додатково можуть бути скребок і обмежувач для завантажувальної пластина.

Закриті кришками капсули, поміщають в завантажувальний модуль так, щоб кожна капсула потрапила до окремого заглиблення, відкривають заслін і струшують модуль, доки всі капсули не впадуть на опорну плиту. Орієнтація капсул корпусом вниз забезпечується формою отвору у завантажувальному модулі і тим фактом, що кришечка легша, тому орієнтується догори, а корпус – до низу.

Увесь робочий цикл виконується вручну, при цьому операції орієнтації, розкриття (закриття) капсул пристрою здійснюються в напівавтоматичному режимі. Покрокова технологія роботи з капсульною машинкою наведена на рис. 1.5.

Після завантаження капсул завантажувальний модуль знімають.

Фіксують кришечки у верхній плиті за допомогою пластини із затискачами.

Фіксують корпуси капсул за рахунок зсуву двох нижній пластин і знімають кришечки з корпусів капсул.

Після цього послаблюють затискання корпусів капсул і вони провалюються до донця апарату таким чином, що верхній край корпусів вирівнюється з поверхнею столу пристрою.

В корпуси капсул засипають суміш лікарських речовин, розподіляючи її за допомогою целулоїдної пластини або скребка.

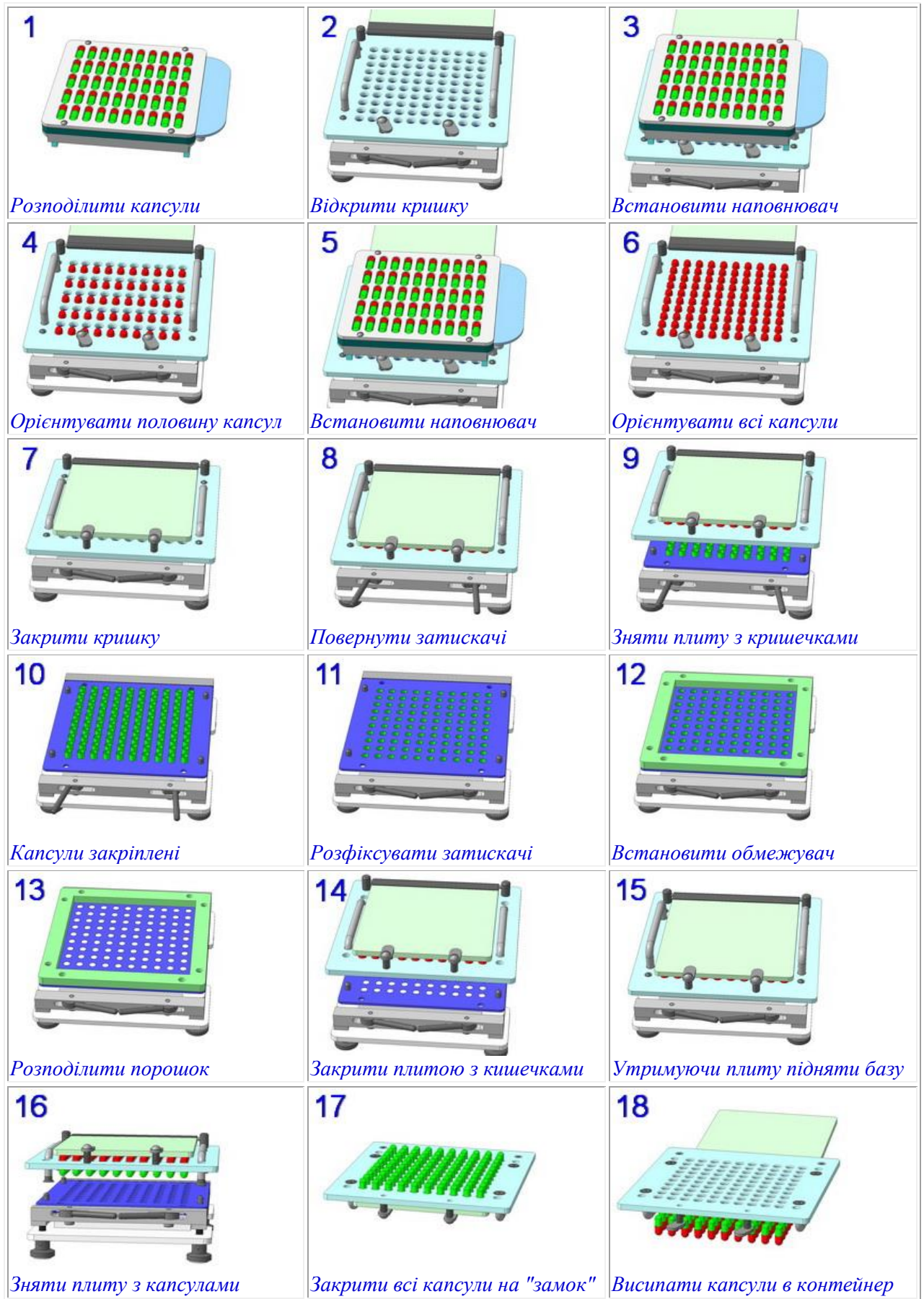


Рис. 1.5. Покрокова технологія заповнення капсул за допомогою капсульної машинки

Деякі пристрої мають пристосування для струшування та ущільнення порошкової маси, а інші можна вручну струшувати для ущільнення, але даний прийом використовується вкрай рідко.

Далі капсули закриваються кришечками шляхом притискання верхньої плити і надавлювання, після чого готові капсули виштовхуються у широкий контейнер.

Головною вимогою в роботі з капсульними машинками є рівномірне заповнення капсул, що забезпечує однорідність дозування.

### **Висновки до розділу 1**

1. Капсули є перспективною лікарською формою для дозування чи перепакування лікарських засобів в аптеках. Виробничі відділи можуть фасувати лікарські порошки не в паперові, а в желатинові капсули, які більш естетичні, забезпечують стабільність і точність дозування препаратів.
2. Сучасні засоби малої механізації дозволяють вивести процес дозування в капсули на досить високий рівень продуктивності.

## РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

### 2.1. Об'єкти дослідження.

Як об'єкти даного дослідження були обрані сірка осаджена, що використовується для внутрішнього застосування, а також допоміжні речовини, які б підвищували сипучість сірки та забезпечували однорідність дозування.

У сучасній медицині використовують препарати неорганічного ряду, які містять сірку. Сірка є основою мазей, які виліковують грибкові захворювання шкіри – коросту, псоріаз, себорею.

В аптечній практиці використовується сірка осаджена (або сірка очищена). Масова частка сірки в організмі людини становить 0,16%, вона входить до складу білків та амінокислот (цистеїну, метіоніну).

#### Сірка осаджена. *Sulfur praecipitatum*.



Рис. 1.1. Сірка осаджена

Елемент Сульфур (*Sulfur*) утворює просту речовину сірку тощо (рис. 2.1.).

Сірка – хімічний елемент VIA групи, III періоду періодичної системи елементів Д.І. Менделєєва, порядковий номер 32, атомна маса 32,066.

АФІ природного походження. Жовтий порошок, практично нерозчинний у воді, розчинний в дисульфіді вуглецю, малорозчинний в рослинних

оліях. Розмір більшості частинок не перевищує 20 мкм, а розмір майже всіх частинок не перевищує 40 мкм.

Для сірки характерні дві алотропічні модифікації: ромбічна  $\alpha$ -S з густиною 2,07 г/см<sup>3</sup> і температурою плавлення 112,8 °С та моно клінічна  $\beta$ -S з густиною 1,96 г/см<sup>3</sup> і температурою плавлення 119,3 °С. При нормальному тиску температура плавлення Сірки становить 190 °С.

Ідентифікація: кип'ятіння сірки в піридині у присутності натрію гідрокарбонату – з'являється блакитне або зелене забарвлення розчину; сірка згорає синім полум'ям з утворенням задушливого газу — сірчистого ангідриду (SO<sub>2</sub>), а при нагріванні у лугах розчиняється з утворенням сульфід-іонів. Кількісно визначають методом зворотної ацидиметрії після розчинення сірки у певній кількості титрованого етанол-водного розчину КОН, випаровування спирту, після оксидації утворених сульфідів та тіосульфатів пергідролем до сульфатів та титрування незв'язаного КОН розчином кислоти соляної в присутності метилового оранжевого.

Сірку високого ступеня чистоти кристалізують із сірко вуглецю CS<sub>2</sub>.

Фармакологічні ефекти: чинить кератолітичну та проти паразитарну дію.

Застосування: себорея, сикоз, псоріаз, короста — місцево у вигляді 5–10% мазей та присипок. Для застосування внутрішньо призначають у гомеопатичних препаратах.

У вигляді мазей Сірка використовується зовнішньо при деяких захворюваннях шкіри: себорея, псоріаз або при випаданні волосся.

При наявності високої пігментації епідермісу або наявності веснянок сірка може використовуватися, як відлущуючий засіб, а при запорах – як проносне. Дуже часто сірка допомагає при хронічному геморої. Також її прописують, як протиглисиний засіб.

Розчин з масовою часткою сірки 1% у соняшниковій олії використовують у вигляді ін'єкцій при лікуванні деяких форм шизофренії.

Вітчизняні виробники фармацевтичних препаратів випускають сірку як



біологічну добавку, наприклад «Сірка активна (Serum-active)» у вигляді таблеток для лікування вугрової хвороби.



Рис. 2.2. сірка у формі таблеток

Сірка активна (рис. 2.1.) рекомендується в якості додаткового джерела сірки.

Сірка - «протизапальний» мінерал. Її присутність в організмі сприяє знищенню мікробів і паразитів, підвищує імунітет, допомагає підтримувати кисневий баланс, необхідний для нормальної роботи мозку. Сірка дезінфікує кров, підвищує стійкість організму до інфекцій, має здатність захищати організм від небезпечної радіації і забруднення навколишнього середовища.

Сірка є важливою складовою обміну речовин, входить до складу різних ферментів, гормонів, вітамінів і амінокислот, сприяє нормальному функціонуванню нервової системи, зміцнює імунітет, а також регулює рівень цукру в крові людини. Сірка також життєво необхідна при синтезі колагену. Це відома речовина надає шкірі необхідну структуру. Тріо «шкіра, нігті, волосся» зберігають здоровий вигляд багато в чому завдяки цьому макроелементу. Так що не варто вживати штучний колаген або робити ін'єкції - досить їсти продукти, багаті сіркою. Рівна та стійка за смаком також залежить від сірки, тому що вона входить до пігменту шкіри меланіну.

Сірка, подібно азоту, входить до складу білків, завдяки чому білковий обмін є одночасно азотистим і сірчанним. Входить до складу жовчних кислот і гормонів. Сірка надходить до організму у зв'язаному вигляді, у складі органічних білкових сполук — амінокислот (цистеїн, цистин, метіонін). Цистеїн входить до складу глутатіону — білкової речовини, на яку багаті печінка, надниркові залози. Цистин і цистеїн беруть участь у окислювально-відновних реакціях організму. У присутності кисню цистеїн віддає водень органічним сполукам, відновлюючи їх, а сам переходить в цистин. Ця реакція зворотна. Відновлювально-окислювальні властивості цистину - цистеїну пов'язані з присутністю сульфгідрильних груп, що обумовлюють високу реактивність багатьох білків, наприклад, ферментів і деяких гормонів.

Сірка міститься в гемоглобіні, від рівня гемоглобіну в крові безпосередньо залежить транспортування кисню до клітин тканин організму з органів дихання і переміщення вуглекислого газу з клітин в органи дихання. Тобто можливість насичувати кров киснем і тим самим забезпечувати людину життєвою енергією.

Умови зберігання: Зберігати в сухому, недоступному для дітей місці, при температурі не вище 25°C.

Термін зберігання: 2 роки з дати виготовлення.

## **2.2. Методи дослідження.**

Під час проведення дослідів були використані наступні технологічні методи досліджень згідно ДФУ [2]: визначення параметрів текучості та кута природного укосу (ДФУ 2, п. 2.9.36), насипного об'єму та насипної густини (ДФУ 2, п. 2.9.34); для капсул - середня маса (ДФУ 2, п. 2.9.5)

### **Насипний об'єм.**

Згідно ДФУ насипний об'єм є одним із технологічних показників порошків або сумішей. За методикою визначають насипний об'єм і насипну густину порошку або гранул (при необхідності). Визначення проводять для ві-

льно насипаного порошку, тобто до усадки, і після кількох струшувань за методикою. Це дослідження характеризує схильність порошку до усадки і дозволяє оцінити густину порошку після усадки.

*Обладнання.* Використовують прилад, який являє собою пристрій для струшування з певною частотою. У фармакопейній статті регламентується частота струшування  $250 \pm 15$  за хвилину. Висота струшування циліндра з порошком має бути  $(3 \pm 0,2)$  мм. Прилад має підставку з утримувачем для циліндра, циліндр градуйований на 250 мл, ціна поділки якого складає 2мл.

*Методика.* Для проведення випробування необхідно у циліндр насипати вільно 100,0 г порошку, закріпити його на підставці і записати насипний об'єм порошку. Це буде перший показник – до усадки –  $V_0$ .

Починають дослідження, для чого проводять 10, 500 і 1250 струшувань циліндра і записують кожного разу об'єм, який називають відповідно  $V_{10}$ ,  $V_{500}$  і  $V_{1250}$ . Точність вимірювання має складати  $\pm 1$  мл, тобто до найближчої позначки на циліндрі. Якщо отримана різниця показників  $V_{500}$  і  $V_{1250}$  перевищує 2 мл, то необхідно провести ще 1250 струшувань циліндра.

Розрахунки результатів:

а) Об'єми:

- насипний об'єм - об'єм до усадки  $V_0$ , мл;

- об'єм після усадки:  $V_{1250}$ , мл (або  $V_{2500}$ , мл);

в) Здатність до усадки:

різниця об'ємів  $V_{10}$ , мл –  $V_{500}$ , мл;

с) Густини:

- насипна густина – густина до усадки:  $m/V_0$ , г/мл;

- густина після усадки:  $m/V_{1250}$ , г/мл або  $m/V_{2500}$ , г/мл.

Індекс Карра розраховується за формулою:

$$C = \frac{100 \cdot (m/V_n - m/V_0)}{m/V_n}$$

де  $m/V_0$  – насипна густина порошку у вільному стані,

$m/V_n$  – насипна густина порошку після усадки.

Індекс Карра також можна виразити як:

$$C = 100 \cdot (1 - V_n/V_0)$$

**Плинність.** Дане випробування дає можливість оцінити здатність порошків або їх сумішей текти у вертикальному напрямку.

*Обладнання.* Залежно від очікуваної плинності порошків можна використовувати різного розміру і кута лійки з вихідним стволом або без вихідного ствола, з різними діаметрами вихідних отворів. На спеціальному пристрої лійка підтримується вертикально і має бути захищена від випадкових вібрацій.

*Методика.* У лійку з закритим вихідним отвором поміщають вільним засипанням певну кількість порошку, зважену з точністю  $\pm 0,5$  %. Обрана кількість порошкової суміші залежить від її насипного об'єму і від приладу, який використовується. Після цього відкривають вихідний отвір і точно визначають час, який знадобився для повного витікання зразка порошку з лійки. Для достовірності результатів проводять 3 вимірювання.

Подання результатів. Плинність розраховують у секундах, необхідних для витікання 100 г порошку.

Результати подають таким чином:

- а) як середнє значення трьох результатів, якщо жоден із них не відрізняється від середнього більше ніж на 10 %;
- б) у вигляді діапазону, у випадку, коли результати відхиляються більше ніж на 10 %;
- в) у вигляді графіка залежності маси порошку від часу витікання;
- г) у випадку неповного витікання зразка порошку із лійки, вказують нескінченний час.

*Метод нерухомої лійки.*

*Методика.* Кількість випробовуваного порошку при засипанні у лійку

повинен заповнювати не менше 90 % всього об'єму лійки. Відкривають отвір лійки і визначають час повного витікання порошку із лійки. Якщо порошок висипається не рівномірно з лійки з насадкою № 1, то випробовують плинність з насадкою 2, а потім – 3.

*Метод лійки з вібропристроєм.* Можливе проведення вивчення плинності порошоків з використанням вібраційного пристрою, який дає амплітуду коливань 0,04 - 0,1 мм за частоти 50 Гц.

*Методика.* У лійку із закритим вихідним отвором поміщають вільним насипанням без ущільнення певну наважку порошку з точністю  $\pm 0,5$  %. Вмикають вібраційний пристрій і лише через 20 с відкривають у лійці заслінку. Після чого починають вимірювання час, необхідного для витікання порошку. Проводять три вимірювання.

Подання результатів. У результатах необхідно зазначити обраний метод дослідження і вказати розмір отвору лійки, яка використовувалась при даному визначенні плинності.

**Однорідність маси для одиниці дозованого ЛЗ.** Відбирають 20 одиниць дозованого лікарського засобу за схемою статистично обґрунтованою, зважують кожну дозу окремо і розраховують середню масу дози.

Випробування вважається витриманим, якщо не більше двох показників маси відхиляються від середньої маси на величину, яка перевищує допустиме значення зазначене у таблиці 2.9.5.-1. ДФУ.

Згідно вказаної таблиці: для капсул з  $m_{\text{сер}}$  менше 300 мг припустиме відхилення становить  $\pm 10$  %.

При цьому жодна окрема доза не має відхилятися від середньої маси на значення, яке удвічі перевищує значення в таблиці 2.9.5.-1. ДФУ. Тобто для капсул з  $m_{\text{сер}}$  менше 300 мг воно складає  $\pm 20$  %.

*Методика.* Для проведення дослідження необхідно зважити нерозкрити капсулу, потім акуратно розкрити капсулу так, щоб не була втрачена будь-яка

частина оболонки, і видалити як найповніше вміст капсули. Потім зважити пусту оболонку цієї капсули.

Масу вмісту капсули розраховують за різницею зважувань. Повторюють таку ж процедуру зважування кожної іще з 19 капсулами.

## Висновки до розділу 2

1. Як об'єкти досліджень обрано сірку очищену і її суміші з допоміжними речовинами, що виконують роль ковзних.
2. Найбільш суттєвими факторами, які впливають на процес капсулювання, є технологічні показники порошків або їх сумішей, такі як насипний об'єм, густина і здатність до усадки.

### РОЗДІЛ 3. ДОСЛІДЖЕННЯ МЕТОДУ КАПСУЛЮВАННЯ ПРИ ДОЗУВАННІ ПОРОШКІВ В АПТЕКАХ

#### 3.1. Лікарські засоби у капсулах, представлені на фармацевтичному ринку України

Аналіз даних Державного реєстру лікарських засобів України показав наявність 1045 лікарських засобів у формі капсул із 14622 препаратів, зареєстрованих на вітчизняному фармацевтичному ринку станом на жовтень 2021 року.

Доля капсульних препаратів складає близько 7% від усіх препаратів, зареєстрованих в Україні. Серед них більшість складають препарати імпортного виробництва. Вивчення даних Державного реєстру показало, що кількість торгових назв засобів у формі капсул іноземного виробництва складає 75%, а вітчизняного – 25%. Вітчизняні капсульні препарати на ринку України представлено 264 назвами, а іноземні препарати – 781 торговими назвами (рис. 3.1).

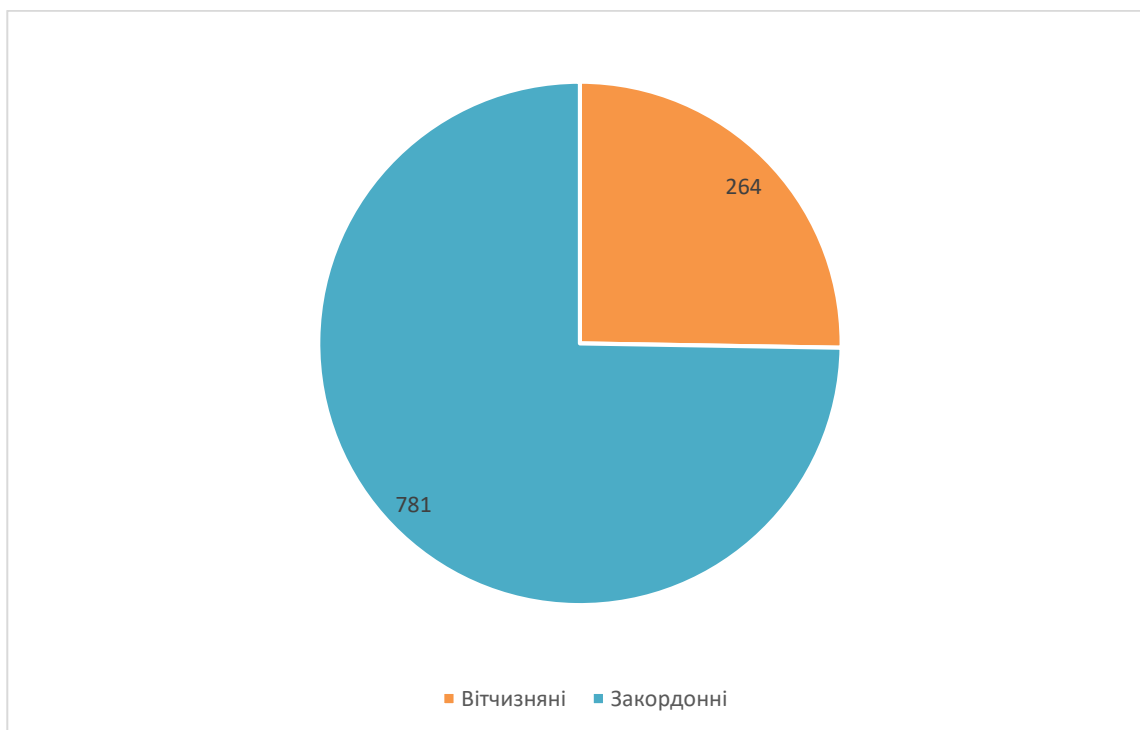


Рис. 3.1. Кількість вітчизняних і закордонних лікарських препаратів у формі капсул

Загалом постачальниками капсульних препаратів в Україну є 42 країни



(рис. 3.2). Більшість препаратів постачаються з Індії і Німеччини. 15 країн постачають від 1-го до 3-х найменувань, ще 9 країн – від 4-х до 9-ти найменувань капсульних препаратів.

Окремо слід відзначити, що 544 торгових назви препаратів у вигляді капсул постачають з країн Європейського союзу, а з інших країн світу – 237.

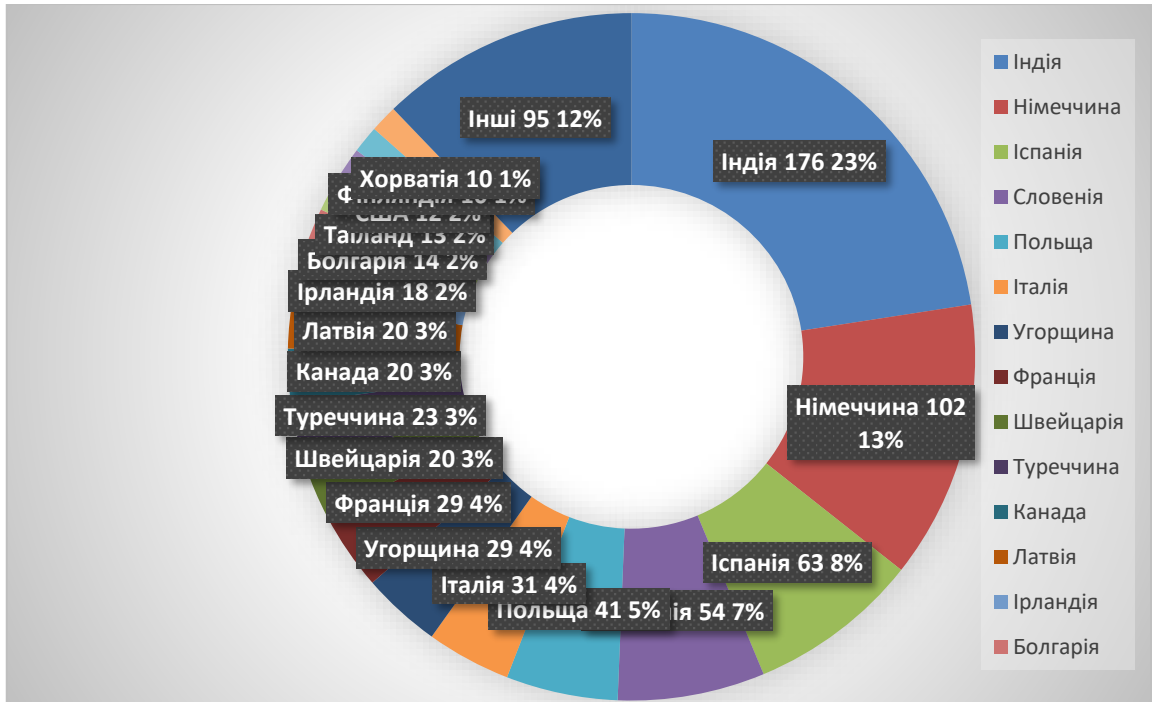


Рис. 3.2. Розподіл кількості лікарських засобів у капсулах за країнами-виробниками.

Далі всі лікарські засоби у формі капсул були нами проаналізовані за АТС класифікацією і окремо – вітчизняні препарати (табл. 3.1)

Таблиця 3.1.

Кількість лікарських засобів у формі капсул (за АТС класифікацією)

АТС група	Кількість препаратів	Кількість вітчизняних препаратів
А «Засоби, що впливають на травну систему та метаболізм»	167	60
В «Засоби, що впливають на систему крові та гемопоез»	10	1
С «Засоби, що впливають на серцево-судинну систему»	86	15
Д «Дерматологічні засоби»	7	-
Г «Засоби, що впливають на сечостатеву систему та статеві гормони»	62	10
J «Протимікробні засоби для системного застосування»	147	58
L «Антинеопластичні та імуномодельючі засоби»	166	4
М «Засоби, що впливають на опорно-руховий апарат»	61	18
N «Засоби, що діють на нервову систему»	247	86
P «Проти паразитарні засоби, інсектициди і репеленти»	3	1
R «Засоби, що діють на респіраторну систему»	31	2
V «Різні засоби»	5	3

На основі отриманих даних, найпопулярнішою є капсула як лікарська форма у групі засобів, що діють на нервову систему, а також засобів, що впливають на травну систему, протимікробних засобів, імуномодельючих та антинеопластичних засобів.

Найбільше препаратів у формі капсул зареєстровано в групі N (Засоби, що діють на нервову систему) – 247 торгових назв, з них 108 відносяться до

групи N03AX (Протиепілептичні засоби). Але у переліку містяться лише 3 засоби за міжнародною непатентованою назвою: Topiramate, Gabapentin та Pregabalin. Така велика кількість препаратів можна пояснити великою кількістю виробників у різних країнах і значним різноманіттям дозувань, характерний даній групі лікарських засобів.

Як видно з даних таблиці 3.2, значний асортимент засобів у формі капсул має група А (Засоби, що впливають на травну систему та метаболізм) – 167 торгових назв. Дана група препаратів часто містить ферменти, штами корисних бактерій або рослинні екстракти, а саме для них капсули як лікарська форма є найбільш зручною.

Іншою АТС групою, яка включає 147 препаратів у формі капсул, є група J (Протимікробні засоби для системного застосування). На сьогодні капсули є оптимальним вибором лікарської форми для препаратів антибактеріальної дії, оскільки більшість лікарських засобів даної групи мають неприємний або гіркий смак, а вибір капсули як форми для пакування дозволяє замаскувати цей недолік.

Серед вітчизняних препаратів у формі капсул спостерігається аналогічний розподіл кількості найменувань за АТС групами, за виключенням групи препаратів, що діють на респіраторну систему (лише 2 засоби проти 31 закордонного), а також антинеопластичних та імуномодельюючих засобів (4 проти 144-х закордонних). Взагалі відсутні дерматологічні засоби вітчизняного виробництва. Найбільше вітчизняні підприємства випускають засоби, що діють на нервову систему, засоби, що впливають на травну систему та метаболізм, і протимікробні засоби для системного застосування.

Лідерами виробництва лікарських засобів у формі капсул серед українських фармацевтичних виробників є: Фармацевтична компанія "Здоров'я", Фармак, Київський вітамінний завод, Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод та Фармацевтична фірма "Дарниця". Детально кількість лікарських засобів у формі капсул за виробниками України представлена в табл. 3.2.

Таблиця 3.2.

Виробники ЛЗ в формі капсул, Україна		
№	Виробник	Кількість зареєстрованих ЛЗ
1	ТОВ "Фармацевтична компанія "Здоров'я"	50
2	ПАТ "Фармак"	26
3	АТ "КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД"	23
4	ПАТ НВЦ "Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод"	21
5	ПрАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця"	19
6	ТОВ "АСТРАФАРМ"	17
7	ПАТ "Київмедпрепарат"	16
8	ТОВ "Фарма Старт"	15
9	ПрАТ "Технолог"	12
10	ТОВ "Харківське фармацевтичне підприємство "Здоров'я народу"	9
11	ПАТ "Хімфармзавод "Червона зірка"	9
12	ТДВ "ІНТЕРХІМ"	7
13	Спільне українсько-іспанське підприємство "Сперко Україна"	7
14	ТОВ "ФАРМЕКС ГРУП"	5
15	ТОВ "ВАЛАРТІН ФАРМА"	5
16	ПРАТ "ФІТОФАРМ"	4
17	ТОВ "ЛЮМ'ЄР ФАРМА"	3
18	ПАТ "Монфарм"	2
19	ТОВ "Фармацевтична фірма "Вертекс"	1
20	ТОВ "ФАРМА ЛАЙФ"	1
21	ТОВ "Харківське фармацевтичне підприємство "Здоров'я народу"	1
22	ТОВ "КУСУМ ФАРМ"	1
23	ПрАТ "ЕОФ "КРЕОМА-ФАРМ"	1

Оскільки однією з основних класифікацій капсул прийнято вважати класифікацію за типом оболонки – тверда чи м'яка, ми визначили співвідношення

zareєстрованих в Україні засобів у вигляді твердих і м'яких капсул. Даний аналіз показав, що 88% препаратів в даному сегменті представлені твердими желатиновими капсулами, а м'які займають лише 12% від загальної кількості препаратів у вигляді капсул. Серед вітчизняних капсул 20 найменувань – м'які, інші – тверді,

Це пояснюється тим, що м'які капсули дозволяють пакувати обмежений перелік речовин, зокрема, рідини та пастоподібні маси.

Проведене дослідження асортименту капсул, представлених у Державному реєстрі України, показало наявність кількох нетрадиційних видів капсул – ректальних, вагінальних, з модифікованим вивільненням, стійких до дії шлункового соку, а також порошок для інгаляцій у капсулах (рис. 3.3).

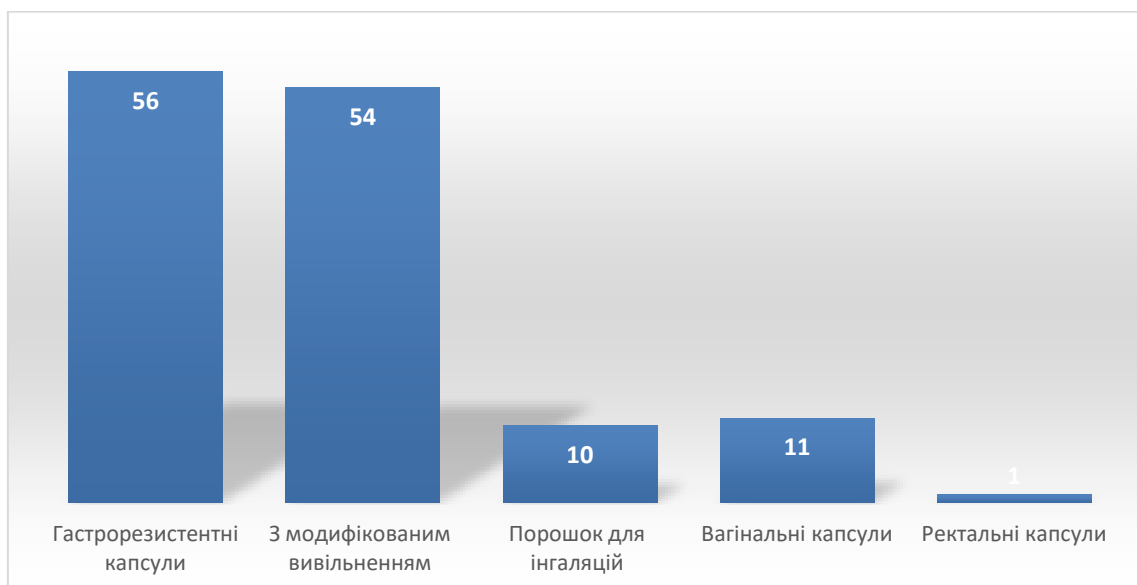


Рис. 3.3. Кількість інших видів капсул на ринку України

Найбільше представлені розчинні в кишечнику капсули – 56 торгових назв, з них 9 – українського виробництва, і майже стільки ж – 54 препарати – це капсули з модифікованим вивільненням, з них – 3 українського виробництва. Серед ректальних капсул минулого року був лише один препарат на фармацевтичному ринку України виробництва ТОВ "Санофі-Авентіс Україна", цього року він відсутній у реєстрі.

### 3.2. Технологічні дослідження сірки і її сумішей для капсулювання

Тверді капсули можуть бути розміром від 000 (найбільші) до 5 (найменші). Кожен розмір капсули має певний об'єм, відповідно він вміщує різну кількість порошкових речовин (табл. 3.3)

Найбільш популярними для пакування ліків є капсули розміром 4 або 3. Капсули від 000 до 2 мають достатньо великий розмір і викликають утруднення при їх прийомі, тому частіше вони використовуються у ветеринарній практиці. Для полегшення прийому желатинових капсул, особливо в дитячій та геріатричній практиці, рекомендується перед вживанням змочувати капсульну оболонку у воді, що полегшує її проковзування слизовою ротою і глотки людини.

В останні роки виробничі аптеки України почали екстемпоральне виготовлення порошків для внутрішнього застосування із сіркою очищеною у вигляді порошку. Фасування вказаних порошків проводять у паперові капсули. Було запропоновано фасувати сірку в тверді желатинові капсули для зручності споживання порошку і надання засобу приємного зовнішнього вигляду, маса наважки сірки очищеної в таких порошках для внутрішнього застосування складає від 0,3 до 1,0.

На першому етапі досліджень необхідно було обрати капсулу оптимального розміру для фасування сірки в запропонованих дозуваннях. Як вказувалося вище, великі капсули викликають утруднення при їх прийомі, тому ми досліджували можливість заповнення капсул № 3 або 4 із рекомендацією вживати по 2 капсули на прийом.

Для визначення підходячого розміру капсул нами були проаналізовані відомі раніше дані щодо наповнення капсул порошками з різною щільністю (табл. 3.3) і зроблено висновок про необхідність проведення технологічних досліджень щодо кожної окремої порошкової суміші.

Таблиця 3.3

### Розміри капсул і їх фізичні показники

Розмір капсули	Середня маса капсули, мг	Теоретичний об'єм, мл	Маса порошку для заповнення 1 капсули, г		
			Щільність порошку, г/мл		
			0,45	0,70	1,00
000	163±10	1,37	615	960	1370
00	118±7	0,95	430	665	950
0	96±6	0,68	305	475	680
1	76±5	0,50	225	350	500
2	61±4	0,37	165	260	370
3	48±3	0,30	135	210	300
4	38±3	0,21	95	145	210
5	28±2	0,13	60	90	130

Як видно з даних таблиці 3.3, при плануванні роботи по заповненню капсул необхідно враховувати щільність сипучого матеріалу, оскільки капсули можуть вміщувати різну дозу порошків залежно від їх щільності.

Тому актуальним є проведення технологічних досліджень для кожного порошку або суміші, які пропонуються для фасування в капсули.

В першу чергу слід встановити масу однієї дози досліджуваної порошкової суміші, яку забезпечує фасування в капсули обраного розміру.

На вказаний параметр суттєво впливають технологічні показники порошкової суміші, зокрема насипна маса і здатність до усадки. Останній показник необхідно визначати тому, що при фасуванні порошків у капсули за допомогою капсульних машин може відбуватися непередбачуване струшування пристрою, що може призводити до ущільнення порошку і, відповідно, до зміни дозування.

Перед початком проведення технологічних досліджень ми провели теоретичні розрахунки необхідної кількості сірки осадженої для одного завантаження капсульної машинки.

Враховуючи, що під час однієї загрузки заповнюється 120 капсул розміром 3, то для визначення загального об'єму для заповнення необхідно середній об'єм капсули помножити на кількість заповнюваних капсул:

$$0,3 \cdot 120 = 36 \text{ мл.}$$

Також необхідно врахувати щільність самої субстанції сірки осадженої (табл 3.4). Для розрахунку технологічних показників порошку ми проводили визначення насипного об'єму до і після усадки порошку сірки подрібненої і не подрібненої за методикою ДФУ, описаною у 2 розділі.

**Таблиця 3.4**

**Технологічні властивості сірки до і після подрібнення**

<b>Об'єкт дослідження</b>	<b>Одиниці вимірювання</b>	<b>Сірка осаджена до подрібнення</b>	<b>Сірка осаджена після подрібнення</b>
<b>Насипний об'єм до усадки <math>V_0</math></b>	мл	93±0,58	92±0,58
<b>Об'єм після усадки <math>V_{10}</math></b>	мл	73,6±0,15	72±0,4
<b>Об'єм після усадки <math>V_{500}</math></b>	мл	65,3±0,1	65±0,58
<b>Здатність до ущільнення <math>V_{10} - V_{500}</math></b>	мл	8,3±0,4	7±0,4
<b>Насипна густина <math>m/V_0</math></b>	г/ мл	0,54±0,15	0,55±0,2
<b>Насипна густина після усадки <math>m/V_{10}</math></b>	г/ мл	0,69±0,23	0,72±0,15
<b>Індекс Карра</b>	%	21,7	23,6

Результати показали, що 50,0 г порошку сірки осадженої після вільного засипання у циліндр займають об'єм 93 мл. Густина порошку є величиною, оберненою до насипного об'єму, і для сірки у нашому дослідженні вона складає 0,54 г/мл.

Після струшування порошку в циліндрі ми зафіксували, що об'єм зменшився на 20 мл, тобто схильність до ущільнення у сірки складає близько 22 %.



Після додаткового струшування ( $V_{500}$ ) об'єм ще зменшився на 8%, тобто загалом зменшення об'єму спостерігається на рівні 30%. Даний показник може суттєво вплинути на однорідність дозування сірки в желатинові капсули.

Для фасування в капсули порошок повинен мати достатні значення сипкості, оскільки заповнення здійснюють шляхом засипання порошку в капсули без його попереднього ущільнення, пресування чи гранулювання.

Як видно з даних таблиці 3.6, розрахунок індексу Карра показує незадовільні характеристики. У сипучому порошок насипна густина до і після усадки будуть близькими за величиною, тому індекс Карра буде невеликим. У порошок з поганою плинністю, де спостерігається більша взаємодія між частинками, різниця між цими показниками буде більше, отже, індекс Карра буде більше. Індекс Карра більше 25 вважається показником поганої сипучості, а нижче 15 - задовільної. Дійсно, через велику силу зчеплення між часточками порошку сірки очищеної не вдалося встановити значення сипучості при використанні статичної лійки. При використанні вібраційної лійки дані кожного досліду суттєво відрізнялися один від одного, а інколи не вдавалося досягти рівномірного висипання порошку з отвору діаметром 1,5 см.

Всі досліджувані показники не значно змінюються при подрібненні сірки: сипкість також незадовільна і дещо збільшилося значення насипної густини. Це пов'язано зі збільшенням питомої поверхні частинок та процесом збільшення статичного заряду на поверхні часток сірки. Враховуючи, що перед фасуванням порошку сірки осадженої вона має бути подрібнена, подальші технологічні дослідження ми проводили з подрібненою сіркою. Густина подрібненого порошку складає 0,55 г/мл.

Для дослідження процесу заповнення капсул ми використовували напівавтоматичну капсульну машинку, розраховану для заповнення капсул № 3. За відомими раніше характеристиками капсула № 3 має об'єм заповнення біля  $0,3 \text{ см}^3$ , тому для заповнення всіх капсул необхідно об'єм порошку 36 мл. Виходячи з розрахованої нами щільності сірки осадженої, ми розрахували її кількість для заповнення цього об'єму:

$$0,55 \text{ г/мл} \cdot 36 \text{ мл} = 19,8 \text{ г.}$$

З метою встановлення точної кількості сірки нами було проведено п'ять заповнень капсул в напівавтоматичному пристрої для заповнення капсул. Для кожного досліду ми відважували 19,8 г сірки і вільно засипали без струшування пристрою і без ущільнення. Заповнивши 120 капсул їх закривали і зважували з точністю до 0,01 г. За різницею між масою пустих капсул і заповнених капсул розраховували масу порошку сірки, який заповнював всі капсули однієї серії. Результати технологічних досліджень наведено в таблиці 3.5.

Таблиця 3.5.

Маса порошку сірки, необхідного для одного заповнення  
напівавтоматичного пристрою для капсул

Серія	Маса порошку (г)	Відхилення (%)	Середня маса порошку
<b>1</b>	19,02	2,16	19,44
	19,05	2,00	
	19,68	1,23	
	19,63	0,97	
	19,63	0,97	
	19,75	1,59	
<b>2</b>	19,96	1,94	19,58
	19,27	1,48	
	19,01	2,91	
	19,75	0,86	
	19,79	1,07	
	19,74	0,81	
<b>3</b>	19,36	0,05	19,37
	19,26	0,46	
	19,21	0,82	
	19,31	0,31	
	19,35	0,10	
	19,71	1,75	

В аптеках подрібнення порошоків і їх змішування здійснюють у фарфорових ступках. Ступки для використання у виробничих аптеках, випускаються семи номерів і нумеруються залежно від об'єму від найменшого – № 7 до найбільшого – № 1. Для подрібнення порошоків фарфорову ступку слід обирати

таким чином, щоб завантаження складало 1/20 від її номінального об'єму. Таке заповнення ступки вважають оптимальним для якісного подрібнення порошку.

На наступному етапі досліджень ми вивчали втрати сірки при подрібненні в ступках різних розмірів. Для визначення оптимальної кількості подрібнюваного порошку, який можна завантажити в ступку певного номеру, ми користувалися даними технічних характеристик аптечних ступок (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

## Технічні параметри аптечних ступок

№	Діаметр, мм	Робоча поверхня		Робочий об'єм, см <sup>3</sup>	Час подрібнення, с	Максимальне завантаження, г	Оптимальне завантаження, г
		см <sup>3</sup>	коефіцієнт				
1	50	45	1	20	60	1,0	0,5
2	75	90	2	80	90	4,0	1,5
3	86	90	2	80	90	4,0	1,5
4	110	135	3	160	120	8,0	3,0
5	140	225	5	320	150	16,0	6,0
6	184	450	10	960	210	48,0	18,0
7	243	765	17	2240	300	112,0	42,0

Для вивчення втрат сірки при її подрібненні в аптечних умовах нами були використані ступки № 1, № 3, № 4 і № 6, дані номери ступок відрізняються робочим об'ємом і кількістю порошкової суміші, яку можна подрібнювати в ступці одночасно.

Ооптимальним для завантаження і подрібнення порошку у ступці № 1, є маса біля 0,5 г, для ступки № 3 – 1,5 г, для ступки № 4 – 3,0 г, для ступки № 6 – 18,0 г, тому ми подрібнювали наважки сірки близькі до рекомендованих значень.

Зважування проводили на аналітичних вагах з точністю до 0,001 г, що дозволило розрахувати більш точно відсоток втрат для кожного дослідження. Процес подрібнення тривав стільки часу, скільки рекомендовано для даного розміру ступки.

Результати дослідження втрат сірки при подрібненні в ступках різних розмірів наведено в таблиці 3.7.

Таблиця 3.7.

## Втрати сірки при подрібненні в ступках різних типорозмірів

Номер ступки	Маса наважки сірки, г	Час подрібнення, с	Втрати, г	Втрати, %
<b>серія 1</b>				
№1	0,501	60	0,032	6,38
№3	1,513	90	0,031	2,08
№4	3,016	120	0,064	2,13
№6	19,067	210	0,165	0,91
<b>серія 2</b>				
№1	0,507	60	0,035	6,89
№3	1,521	90	0,026	1,74
№4	3,025	120	0,070	2,3
№6	19,089	210	0,146	0,81
<b>серія 3</b>				
№1	0,510	60	0,032	6,26
№3	1,508	90	0,040	2,71
№4	3,005	120	0,063	2,12
№6	19,992	210	0,183	1,02

З отриманих даних таблиці видно, що втрати сірки у ступці при подрібненні у відсотковому відношенні зменшуються зі збільшенням номеру ступки та її робочого об'єму (рис. 3.4).

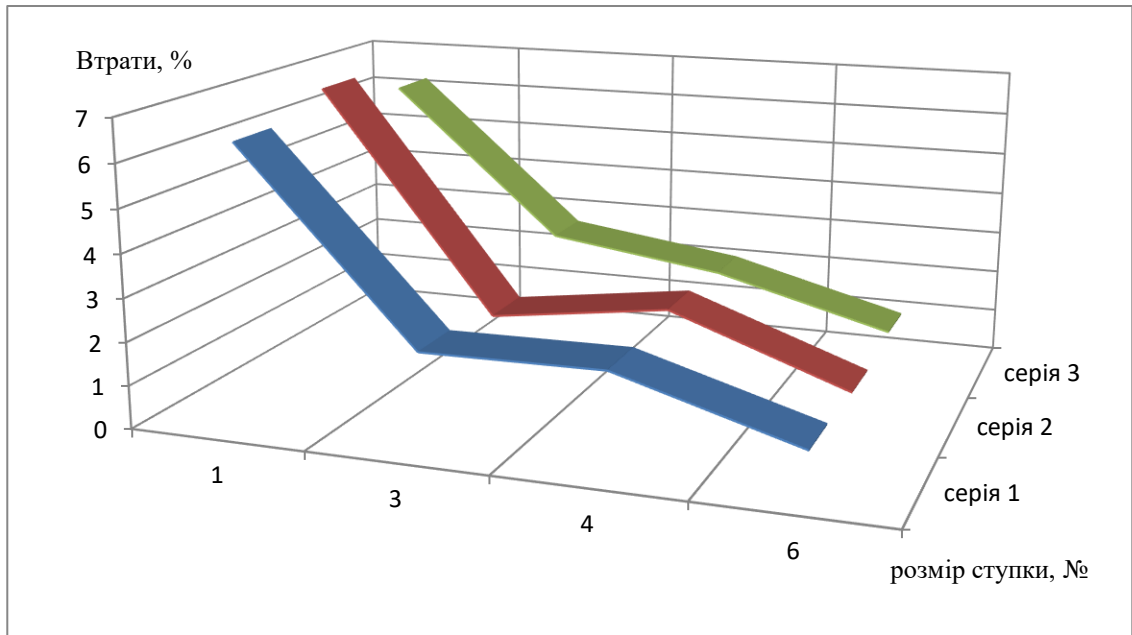


Рис. 3.4. Залежність відсотку втрат порошку сірки при подрібненні у ступках різних розмірів.

Середні з трьох досліджуваних серій значення втрат сірки при розтиранні у ступках чотирьох номерів (у відсотковому відношенні) складають: ступка № 1 – 6,52 %, ступка № 3 – 2,19 %, ступка № 4 – 2,21 %, ступка № 6 – 0,98 %.

Далі нами було проведено дослідження однорідності вмісту капсул, заповнених не подрібненою і подрібненою сіркою очищеною. Дослідження проводили за методикою ДФУ, описаною в 2 розділі.

Отримані результати наведені на рис. 3.5. і 3.6.

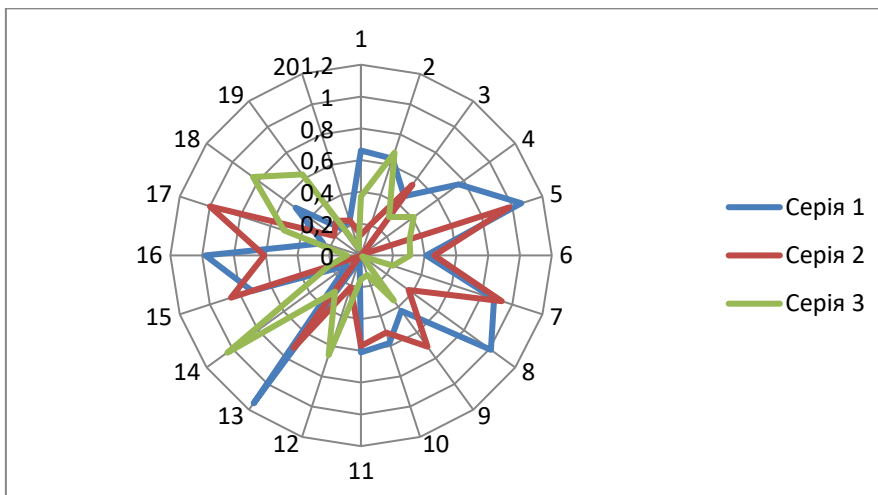


Рис. 3.5. Відхилення в масі капсул, наповнених сіркою без подрібнення.

Три серії капсул було наповнено сіркою без попереднього її подрібнення, три серії – після подрібнення сірки у ступці № 6 протягом 60 секунд. Більш тривале подрібнення не сприяло зменшенню часток сірки, але значно збільшувало їх статичний заряд, що заважало дозуванню порошку.

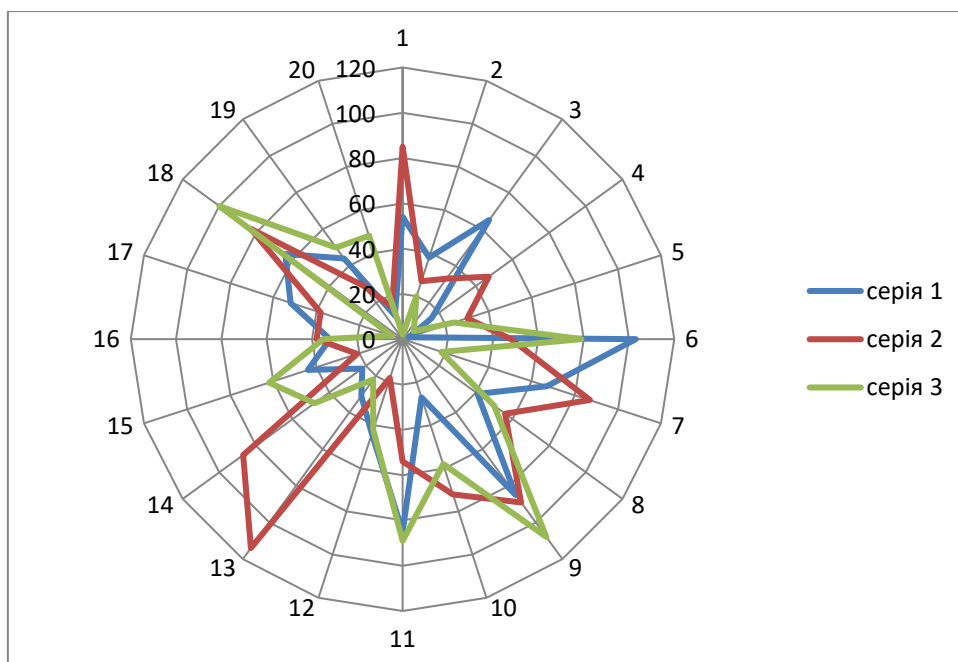


Рис. 3.6. Відхилення у відсотках від середнього значення маси капсул, наповнених подрібненою сіркою очищеною (час подрібнення – 1 хв.).

Таким чином, було встановлено, що зі збільшенням ступеня подрібнення порошку зменшується щільність порошку, збільшується статичний заряд часток порошку і, як наслідок, спостерігається збільшення показників неоднорідності заповнення желатинових капсул.

Для уникнення надмірного електризування часток сірки нами запропоновано проводити її подрібнення в присутності аеросилу.

Аеросил широко використовується у фармацевтичній промисловості при виготовленні як твердих, так і рідких, і м'яких лікарських форм, виконуючи в кожній з них свою функцію. У порошках, гранулах і таблетках з покриттям він використовується в якості регулятора потоку, в таблетках він використовується як мастило і прискорювач розпадання, а також збільшує твердість

окремих таблеток. Аеросил також може використовуватися як утворювач селеної основи в мазах, пастах і кремах, може стабілізувати емульсії і збільшувати їх стабільність при зберіганні [51].

Покриваючи частки порошку тонким шаром аеросил запобігає появі статичних зарядів на поверхні часточок. Тому у випадку подрібнення сірки. Застосування невеликої кількості аеросилу допоможе отримати якісно подрібнений порошок, який матиме задовільні технологічні властивості.

Нами було проведено подрібнення сірки у присутності 1% і 0,5% аеросилу від маси сірки і перевірено технологічні характеристики даної суміші.

**Таблиця 3.8.**

**Технологічні показники суміші сірки з різним вмістом аеросилу**

<b>Об'єкт дослідження</b>	<b>Од. вимірюв.</b>	<b>Сірка осаджена з 0,5% аеросилу</b>	<b>Сірка осаджена з 1% аеросилу</b>
<b>Насипний об'єм до усадки <math>V_0</math></b>	мл	83±0,58	82±0,58
<b>Об'єм після усадки <math>V_{10}</math></b>	мл	70,6±0,15	70±0,4
<b>Об'єм після усадки <math>V_{500}</math></b>	мл	65,3±0,1	65±0,58
<b>Здатність до ущільнення <math>V_{10} - V_{500}</math></b>	мл	4,3±0,4	4±0,4
<b>Насипна густина <math>m/V_0</math></b>	г/ мл	0,61±0,15	0,62±0,2
<b>Насипна густина після усадки <math>m/V_{10}</math></b>	г/ мл	0,72±0,23	0,73±0,15
<b>Індекс Карра</b>	%	15,27	15,06

Як видно з отриманих даних, часточки сірки в присутності аеросилу дещо щільніше вкладаються при вільному засипанні у циліндр і дана суміш проявляє меншу схильність до ущільнення при струшуванні. Також слід зазначити, що присутність аеросилу значно покращує сипкість сірки (індекс Карра близький до 15%). Кількість аеросилу суттєво не впливає на технологічні характеристики порошку. Тому можна рекомендувати додавання 0,5% аеросилу

відносно загальної маси порошку.

Час подрібнення для даної кількості порошкової суміші згідно рекомендацій складає 210 с. Технологічні дослідження показали, що оскільки сірка є не крупнокристалічним порошком, то для якісного змішування її з аеросилом достатньо змішувати протягом 180 с.

Даними сумішами ми заповнювали тверді желатинові капсули № 3 за допомогою напівавтоматичної капсульної машинки і також проводили дослідження однорідності дозування даної суміші за методикою ДФУ. Отримані результати представлені на рис. 3.7.

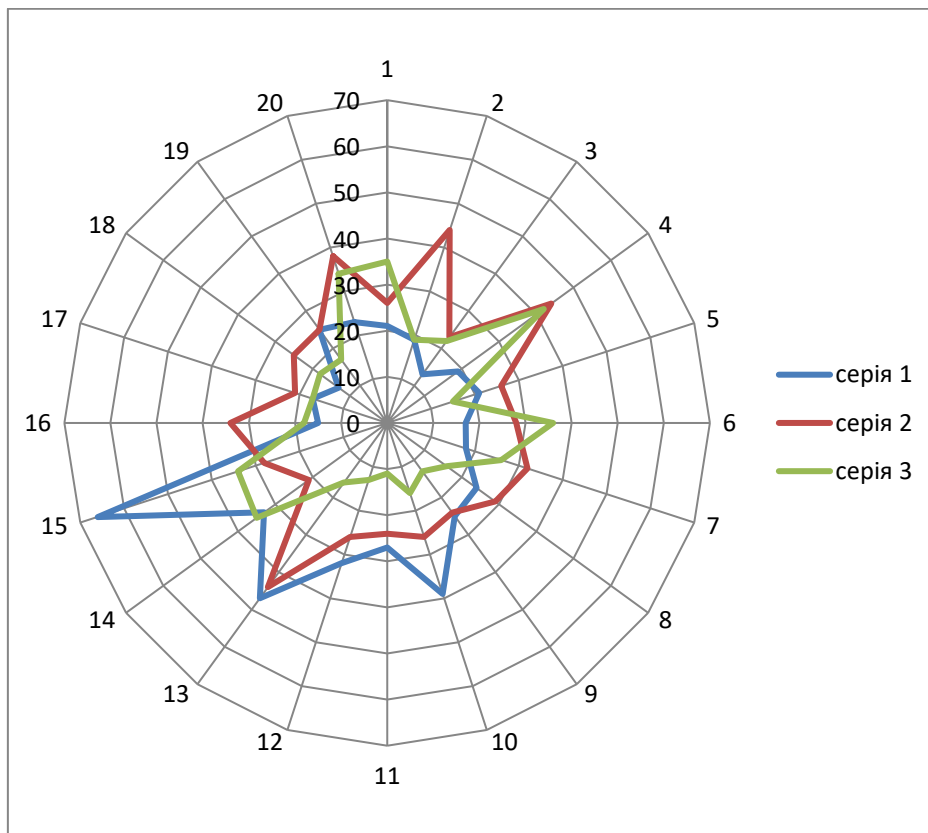


Рис. 3.7. Відхилення в масі капсул, наповнених сумішшю сірки з аеросилом (час подрібнення – 2 хв.).

Отримані дані дозволяють рекомендувати подрібнення сірки осадженої з 0,5% аеросилу протягом 2 хвилин з наступним фасуванням у тверді желатинові капсули за допомогою напівавтоматичної капсульної машинки.



### **Висновки до розділу 3**

1. Аналіз даних Державного реєстру України показав, що на вітчизняному фармацевтичному ринку досить широко представлені препарати промислового виробництва у вигляді капсул, але майже немає екстемпоральних препаратів у капсулах.
2. Оскільки технологічні властивості сірки не є задовільними для здійснення процесу капсулювання з використанням напівавтоматичного капсулятора, в якості допоміжної речовини для покращення плинності рекомендовано використовувати аеросил.
3. Вивчено технологічні показники порошкової суміші для капсулювання.
4. Опрацьовано технологічний процес капсулювання з використанням напівавтоматичного капсульного приладу.

## ВИСНОВКИ

1. Аналіз даних Державного реєстру України показав, що на вітчизняному фармацевтичному ринку досить широко представлені препарати промислового виробництва у вигляді капсул, але майже немає екстемпоральних препаратів у капсулах.

2. Капсули є перспективною лікарською формою для дозування чи перепакування лікарських засобів в аптеках. Виробничі відділи можуть фасувати лікарські порошки не в паперові, а в желатинові капсули, які більш естетичні, забезпечують стабільність і точність дозування препаратів. Сучасні засоби малої механізації дозволяють вивести процес дозування в капсули на досить високий рівень продуктивності.

3. Як об'єкти досліджень обрано сірку осаджену, встановлено, що її технологічні властивості не є задовільними для здійснення процесу капсулювання з використанням напівавтоматичного капсулятора.

4. Вивчено технологічні показники порошкових сумішей сірки з аеросилом (ковзна речовина): плинність, насипна маса, однорідність дозування.

5. Опрацьовано технологічний процес капсулювання з використанням напівавтоматичного капсулятора.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Алеева Г. Н., Журавлева М. В., Хафизьянова Р. Х. Роль вспомогательных веществ в обеспечении фармацевтических и терапевтических свойств лекарственных препаратов (обзор) //Химико-фармацевтический журнал. – 2009. – Т. 43. – №. 4. – С. 51-56.
2. Андросчук Г. Громадське здоров'я, лікарські засоби й інтелектуальна власність: стан і проблеми //Теорія і практика інтелектуальної власності. – 2014. – №. 1. – С. 72–84-72–84.
3. Бабінцева Л. Ю. Експертне оцінювання у визначенні ефективності лікарських засобів //Медична інформатика та інженерія. – 2014. – №. 1. – С. 21–23-21–23.
4. Белей Н. М., Грошовий Т. А., Белей С. Я. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів //Фармацевтичний часопис. – 2016. – №. 4. – С. 85-90.
5. Бербек В. Л. и др. Розробка складу лікарського препарату у формі гранул на основі аргініну та продуктів бджільництва. – 2012.
6. БЄЛІЧЕНКО А. Соціальні аспекти забезпечення населення лікарськими засобами // Актуальні проблеми державного управління. – 2008. – С. 196.
7. Бреусова С. В., Ворчакова К. В. Дослідження споживчих властивостей речовин та лікарських препаратів, які підвищують імунітет. – 2017.
8. Вронська Л. В. и др. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 16. Запатентовані техноґології ородисперсних таблеток //Фармацевтичний часопис. – 2014. – №. 4.
9. Гадяк І. В., Гром О. Л., Комар А. В. Моніторинг ринку антибактеріальних лікарських препаратів групи макролідів //Фармацевтичний журнал. – 2011. – №. 1. – С. 19-24.

- 10.Гречишникова Н. В. Методологічні підходи до проведення маркетингових досліджень на ринку лікарських засобів [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://uadoc.zavantag.com/text/16053/index-1.html>.
- 11.Грицко Р. Ю. и др. Гепатотоксичність ліків //Гепатологія. – 2014. – №. 2. – С. 17-28.
- 12.Даутова И. И., Фролова И. И. Исследование аптечного ассортимента лекарственных препаратов, применяемых для лечения угревой болезни //Инновационная экономика: перспективы развития и совершенствования. – 2016. – №. 7 (17).
- 13.Демчук М. Б., Івашків Ю. І., Грошовий Т. А. Дослідження вітчизняного ринку лікарських препаратів і засобів лікувальної косметики, що використовуються при зовнішній корекції алопеції //Запорожский медицинский журнал. – 2012. – №. 3. – С. 23-25.
- 14.Дмитрієвський Д. І. Технологія лікарських препаратів промислового виробництва.: Навч. посіб. для фарм. ф-тів ВМНЗ ІV р. а. – Нова Книга, 2008.
- 15.Забара І. П. и др. Проблеми приготування екстемпоральних лікарських препаратів в Україні. – 2015.
- 16.Завалій І. А. Маркетингові дослідження конкурентоспроможності лікарських препаратів //Рекомендовано до друку Вченою радою Навчально-наукового інституту економіки та бізнес-освіти Уманського державного педагогічного університету імені Павла Тичини (протокол № 4 від 20 листопада 2017 року). – С. 211.
- 17.Завидова С. С., Намазова-Баранова Л. С., Тополянская С. В. Клинические исследования лекарственных препаратов в педиатрии: проблемы и достижения //Педиатрическая фармакология. – 2010. – Т. 7. – №. 1.
- 18.Зайченко Г. В. и др. Сучасні протиалергічні препарати: клініко-фармакологічні та фармакоекономічні особливості. – 2012.

- 19.Ивонин А. Г. и др. Направленный транспорт лекарственных препаратов: современное состояние вопроса и перспективы //Известия Коми научного центра УРО РАН. – 2012. – №. 1 (9).
- 20.Ивонин А. Г. и др. Направленный транспорт лекарственных препаратов: современное состояние вопроса и перспективы //Известия Коми научного центра УРО РАН. – 2012. – №. 1 (9).
- 21.Карамишев Д. В., Лермонтова Ю. О. Розвиток державного регулювання забезпеченням лікарськими засобами в Україні //Державне будівництво. – 2009. – №. 1.
- 22.Кирсанов Д. Аптечный рынок Украины за підсумком 9 місяців в 2017 р.: Аптека.ua. № 41 (1112) 23 жовтня 2017 року. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.apteka.ua/article/431051>.
- 23.Коваленко С. М. Дослідження деяких властивостей субстанцій таурину та тіоктової кислоти з метою створення комбінованого препарату для лікування діабетичних ускладнень //Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2012. – №. 2. – С. 33-36.
- 24.Коваленко С. М., Коваленко С. Н. Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу та технології комбінованих лікарських препаратів на основі сульфурорганічних кислот. – 2014.
- 25.Коваленко, С. М. Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу та технології комбінованих лікарських препаратів на основі сульфурорганічних кислот : автореф. дис. ... д-ра фармац. наук : 15.00.01 / С. М. Коваленко. - Х., 2014. - 43 с. - Бібліогр. : с. 35-40.
- 26.Краснюк, Иван Иванович, and Галина Владимировна Михайлова. "Фармацевтическая технология: Технология лекарственных форм." *М.: Академия* 453 (2004).
- 27.Кудрик Б. Т., Тихонов О. І., Башура О. Г. Вивчення вітчизняного фармацевтичного ринку імуномодулювальних препаратів //Фармацевтичний журнал. – 2015. – №. 5. – С. 30-35.

28. Кудрик Б. Т., Тихонов О. І., Шпичак О. С. Розробка складу та технології капсульованого лікарського препарату на основі перги та меду порошкоподібного. Повідомлення 3 // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2016. – №. 3. – С. 28-36.
29. Маркетинговые исследования в фармацевтическом бизнесе. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.apteka.ua/article/10905>.
30. Мнушко З. М., Тіманюк І. В. Система забезпечення доступності лікарських засобів. – 2007.
31. Морозов А. М. и др. Вивчення споживання лікарських засобів за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією та встановленими добовими дозами (АТС/DDD–методологія). – 2013.
32. Палій Г. К. и др. Дослідження фізико-хімічних, протимікробних властивостей лікарського препарату Декаметоксин®” // Медична та клінічна хімія. – 2016. – №. 18, № 1. – С. 36-44.
33. Присяжна В. В., Хохленкова Н. В. Аналіз асортименту лікарських препаратів, що застосовуються для місцевого лікування інсектної алергії. – 2019.
34. Романов Б. К. и др. Рекомендации по порядку определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2015. – №. 2.
35. Яковлєва Л. В. и др. Лікарські препарати для місцевого лікування ран: сучасний стан та перспективи розвитку. – 2011.
36. Rybachuk V. D., Verehova T. I., Kubska M. O. Аналіз асортименту лікарських препаратів мінеральних добавок, представлених на ринку України // Вісник фармації. – 2020. – №. 2 (100). – С. 64-68.
37. Stohs S. J., Miller M. J. S. A case study involving allergic reactions to sulfur-containing compounds including, sulfite, taurine, acesulfame potassium and sulfonamides // Food and chemical toxicology. – 2014. – Т. 63. – С. 240-243.

38. Tiwari R. et al. Herbal immunomodulators-A remedial panacea for designing and developing effective drugs and medicines: current scenario and future prospects //Current Drug Metabolism. – 2018. – T. 19. – №. 3. – C. 264-301.

# ДОДАТКИ





Вісник  
2022



II Міжнародна науково-практична  
інтернет-конференція

**ПРОБЛЕМИ  
ТА ДОСЯГНЕННЯ  
СУЧАСНОЇ  
БІОТЕХНОЛОГІЇ**

20 травня 2022 р.  
м. Харків, Україна

## **Технологічні дослідження капсулювання екстемпоральних порошків із сіркою оса- дженою**

**Нестеренко В.М., Данькевич О.С.**

Кафедра технології ліків Національного фармацевтичного університету, м. Харків,  
Україна

nesterenko.vlada77@icloud.com

На сьогоднішній день капсулювання займає важливе місце в виготовленні лікарських засобів і БАР, які використовують у медицині, косметології, сільському господарстві. Капсульна оболонка захищає речовини, що знаходяться всередині капсул, від дії зовнішнього середовища, забезпечує точне дозування речовин, маскує їх запах, колір, смак, знижує летючість, токсичність.

В Україні виробничі аптеки екстемпорально виготовляють порошки для внутрішнього застосування із сіркою очищеною. Сірка – важливий макроелемент для організму людини, що входить до складу колагену шкіри, волосся, нігтів.

При розробці капсул враховують велику кількість факторів та показників: фізико-хімічних, технологічних, втрати лікарських речовин в процесі фасування в капсули з використанням засобів малої механізації, а також технологічні показники порошків, такі як насипний об'єм, густина і здатність до усадки.

Метою наших досліджень було вивчення технологічних властивостей сірки очищеної та її сумішей з допоміжними речовинами для визначення параметрів фасування у тверді желатинові капсули з використанням капсулятора. Як об'єкт дослідження обрано сірку осаджену.

У результаті проведених нами досліджень встановлено, що за технологічними показниками сірка очищена має незадовільну сипучість, яка приводить до нерівномірності дозування при фасуванні у тверді желатинові капсули за допомогою напівавтоматичного капсулятора, тому необхідним є додавання допоміжних речовин, які покращують сипучість сірки очищеної.

**Національний фармацевтичний університет**

Факультет фармацевтичний  
Кафедра технології ліків  
Ступінь вищої освіти другий магістерський  
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація  
Освітня програма Фармація

**ЗАТВЕРДЖУЮ**  
**Завідувачка кафедри техно-**  
**логії ліків**

Тетяна ЯРНИХ  
“ 17 ” вересня 2021 року

**ЗАВДАННЯ**  
**НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ**

**Владислави НЕСТЕРЕНКО**

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Технологічні дослідження капсулювання екстемпоральних порошків із сіркою осадженою»,  
керівник кваліфікаційної роботи: Олександр КОТЕНКО, доктор фарм.н., професор, затверджений наказом НФаУ від “ 18 ” березня 2022 року № 103
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: травень 2022 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: технологічні дослідження сірки очищеної і її сумішей з допоміжними речовинами, відпрацювання технологічного процесу капсулювання лікарських засобів у тверді желатинові капсули з використанням засобів малої механізації.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): Провести технологічні дослідження процесу капсулювання лікарських препаратів в умовах аптек з використанням засобів малої механізації, проаналізувати ринок препаратів у формі капсул та допоміжні речовини, які в них застосовуються, дослідити технологічні властивості сумішей для інкапсулювання і відпрацювати процес заповнення капсул з використанням напівавтоматичного капсулятора.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень):  
10 таблиць, 12 рисунків.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Олександр КОТЕНКО, доктор фармац. наук, професор закладу вищої освіти кафедри технології ліків	17.09.21	17.09.21
2	Олександр КОТЕНКО, доктор фармац. наук, професор закладу вищої освіти кафедри технології ліків	25.11.21	25.11.21
3	Олександр КОТЕНКО, доктор фармац. наук, професор закладу вищої освіти кафедри технології ліків	28.01.22	28.01.22

7. Дата видачі завдання: \_\_\_\_\_ 17 вересня 2021 р \_\_\_\_\_

**КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН**

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Аналіз літературних даних щодо ринку препаратів у формі капсул та допоміжних речовин, які в них застосовуються. Написання 1 розділу	Вересень-листопад 2021	<b>виконано</b>
2	Обґрунтування об'єктів і методів досліджень, проведення технологічних досліджень. Написання 2 розділу	Грудень-січень 2021-2022	<b>виконано</b>
3	Проведення дослідження методу капсулювання при дозуванні порошків в аптеках. Написання 3 розділу	Лютий-квітень 2022	<b>виконано</b>
4	Оформлення кваліфікаційної роботи.	Травень 2022	<b>виконано</b>

Здобувачка вищої освіти \_\_\_\_\_ Владислава НЕСТЕРЕНКО

Керівник кваліфікаційної роботи \_\_\_\_\_ Олександр КОТЕНКО

**ВИТЯГ З НАКАЗУ № 103**  
**по Національному фармацевтичному університету**  
**від 18 березня 2022 року**

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти денної форми навчання фармацевтичного факультету НФаУ 2022 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батьковій здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
1.	Нестеренко Владислава Миколаївна	Технологічні дослідження капсулювання екстемпоральних порошків із сіркою осадженою	Technological studies of encapsulation of extemporaneous powders with precipitated sulfur	проф. Котенко О. М.	доц. Зуйкіна С. С.

**ПІДСТАВА:** службова записка завідувача кафедрою про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.

*Вірно: пров. фахівець деканату*

*Н. В. Фоменко*

**ВИТЯГ З НАКАЗУ № 103**  
**по Національному фармацевтичному університету**  
**від 18 березня 2022 року**

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти денної форми навчання фармацевтичного факультету НФаУ 2022 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батьковій здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
1.	Нестеренко Владислава Миколаївна	Технологічні дослідження капсулювання екстемпоральних порошків із сіркою осадженою	Technological studies of encapsulation of extemporaneous powders with precipitated sulfur	проф. Котенко О. М.	доц. Зуйкіна С. С.

**ПІДСТАВА:** службова записка завідувача кафедрою про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.

*Вірно: пров. фахівець деканату*

*Н. В. Фоменко*

## ВІДГУК

**наукового керівника на кваліфікаційну роботу другого (магістерського) ступеня вищої освіти спеціальності 226 Фармація, промислова фармація Владислави НЕСТЕРЕНКО**

**на тему: «Технологічні дослідження капсулювання екстемпоральних порошків із сіркою осадженою»**

**Актуальність теми.** Для вирішення проблеми забезпечення вітчизняного споживача необхідними лікарськими засобами можливо запропонувати їм виготовлення екстемпоральних ліків в умовах виробничих аптек. Перспективним напрямком розширення асортименту твердих лікарських форм є капсулювання, яке дозволяють відпускати дозовані порошки у вигляді твердих желатинових капсул. Використання сучасних засоби малої механізації оптимізує процес капсулювання і аптеки можуть випускати лікарські препарати належної якості.

**Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.** Результати дослідження можуть бути використані у виробничому процесі аптек при виготовленні екстемпоральних препаратів у формі капсул.

**Оцінка роботи.** Робота виконана на достатньому теоретичному і практичному рівнях наукового дослідження. Кваліфікаційна робота містить обґрунтовані висновки і має практичну значимість.

**Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту.** Кваліфікаційна робота Владислави НЕСТЕРЕНКО виконана на належному науковому рівні і може бути представлена до захисту в Екзаменаційну комісію Національного фармацевтичного університету.

Науковий керівник  
12 квітня 2022 р.

\_\_\_\_\_ Олександр КОТЕНКО

## РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу другого (магістерського) ступеня вищої освіти спеціальності 226 Фармація, промислова фармація

Владислави НЕСТЕРЕНКО

на тему: «Технологічні дослідження капсулювання екстемпоральних порошків із сіркою осадженою»

**Актуальність теми.** Перспективним напрямком розширення асортименту твердих лікарських форм є капсулювання. Для виготовлення в умовах аптек твердих лікарських форм у вигляді капсул необхідно для кожного окремого препарату проводити технологічні дослідження щодо процесу капсулювання, визначити фізико-технологічні показники порошків або сумішей для капсулювання, визначити втрати лікарських речовин в процесі фасування в капсули з використанням засобів малої механізації, скласти технологічні інструкції на виготовлення лікарських препаратів у формі капсул тощо.

**Теоретичний рівень роботи.** Проведена здобувачем робота щодо аналізу даних літератури з досліджуваного питання є ґрунтовною і систематизованою. Здобувачем проведено теоретичні та експериментальні дослідження щодо технологічного процесу капсулювання порошкових сумішей, обґрунтування вибору допоміжних речовин та вивчення їх технологічних властивостей.

**Пропозиції автора по темі дослідження.** На основі аналізу даних літератури та проведеного експерименту, автором запропоновано фасувати лікарські порошки не в паперові, а в желатинові капсули, які більш естетичні, забезпечують стабільність і точність дозування препаратів.

**Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.** Результати проведеної роботи можуть бути використані у виробничому процесі аптек при виготовленні екстемпоральних препаратів у формі капсул.

**Недоліки роботи.** Як об'єкти досліджень обрано сірку осаджену, встановлено, що її технологічні властивості не є задовільними для здійснення процесу капсулювання з використанням напівавтоматичного капсулятора.

**Загальний висновок і оцінка роботи.** Кваліфікаційна робота Владислави НЕСТЕРЕНКО за складом і змістом відповідає вимогам і може бути представлена до захисту в Екзаменаційну комісію Національного фармацевтичного університету.

Рецензент \_\_\_\_\_

доц. Світлана ЗУЙКІНА

19 квітня 2022 р.

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 10**

«28» квітня 2022 року

м. Харків

**засідання кафедри  
технології ліків**

**Голова:** завідувачка кафедри, доктор фарм. наук, професор Тетяна ЯРНИХ  
**Секретар:** канд. фарм. наук, доцент Володимир КОВАЛЬОВ

**ПРИСУТНІ:** професор Олександр КОТЕНКО, професор Юлія ЛЕВАЧ-КОВА, доцент Марина БУРЯК, доцент Оксана Данькевич, доцент Ганна ЮР'ЄВА, доцент Вікторія ПУЛЬ-ЛУЗАН, асистент Світлана ОЛІЙНИК

**ПОРЯДОК ДЕННИЙ**

- 1. Про представлення до захисту до Екзаменаційної комісії кваліфікаційних робіт другого (магістерського) рівня вищої освіти**

**СЛУХАЛИ:**

Здобувача вищої освіти 5 курсу групи Фс17(5.0д)-09 спеціальності 226 Фармація, промислова фармація Владиславу НЕСТЕРЕНКО з доповіддю на тему «Технологічні дослідження капсулювання екстемпоральних порошків із сіркою осадженою» (науковий керівник: професор Олександр КОТЕНКО).

**УХВАЛИЛИ:**

Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу.

**Голова засідання**

**Тетяна ЯРНИХ**

**Секретар**

**Володимир КОВАЛЬОВ**



## НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

### ПОДАННЯ ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувачка вищої освіти Владислава НЕСТЕРЕНКО до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Технологічні дослідження капсулювання екстемпоральних порошків із сіркою осадженою»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету \_\_\_\_\_ Вікторія КУЗНЄЦОВА

#### Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувачка вищої освіти Владислава НЕСТЕРЕНКО дослідила дані сучасних літературних джерел, на основі яких підготувала ґрунтовний огляд літератури, що відображає сучасний стан і перспективи застосування капсул для фасування порошків екстемпорального виготовлення. Експериментальну частину, опрацювання технологічного процесу капсулювання з використанням напівавтоматичного капсулятора виконала самостійно і на належному науковому рівні. Кваліфікаційна робота за складом і змістом відповідає вимогам і може бути представлена до захисту в Екзаменаційну комісію НФаУ.

Керівник кваліфікаційної роботи \_\_\_\_\_ Олександр КОТЕНКО

12 квітня 2022 року

#### Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувачка вищої освіти Владислава НЕСТЕРЕНКО допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри  
технології ліків \_\_\_\_\_ Тетяна ЯРНИХ

28 квітня 2022 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2022 р.

З оцінкою \_\_\_\_\_

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

\_\_\_\_\_ /Світлана ГАРНА/

